

# Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης και Ευρωπαϊκή Εταιρεία Εντατικής Ιατρικής Κατευθυντήριες οδηγίες για τη Φροντίδα μετά την Αναζωογόνηση 2015

## Κεφάλαιο 5 των Κατευθυντήριων Οδηγιών για την Αναζωογόνηση 2015 του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης.

Jerry P. Nolan<sup>a,b</sup>, Jasmeet Soar<sup>c</sup>, Alain Cariou<sup>d</sup>, Tobias Cronberg<sup>e</sup>, Véronique R.M. Moulaert<sup>f</sup>, Charles D. Deakin<sup>g</sup>, Bernd W. Bottiger<sup>h</sup>, Hans Friberg<sup>i</sup>, Kjetil Sunde<sup>j</sup>, Claudio Sandroni<sup>k</sup>

<sup>a</sup>Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Royal United Hospital, Bath, UK

<sup>b</sup>School of Clinical Sciences, University of Bristol, UK

<sup>c</sup>Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Southmead Hospital, Bristol, UK

<sup>d</sup>Cochin University Hospital (APHP) and Paris Descartes University, Paris, France

<sup>e</sup>Department of Clinical Sciences, Division of Neurology, Lund University, Lund, Sweden

<sup>f</sup>Adelante, Centre of Expertise in Rehabilitation and Audiology, Hoensbroek, The Netherlands

<sup>g</sup>Cardiac Anaesthesia and Cardiac Intensive Care and NIHR Southampton Respiratory Biomedical Research Unit, University Hospital, Southampton, UK

<sup>h</sup>Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

<sup>i</sup>Department of Clinical Sciences, Division of Anesthesia and Intensive Care Medicine, Lund University, Lund, Sweden

<sup>j</sup>Department of Anaesthesiology, Division of Emergencies and Critical Care, Oslo University Hospital and Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway

<sup>k</sup>Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Catholic University School of Medicine, Rome, Italy

### Απόδοση στα Ελληνικά: Φωτεινή Βερονίκη

#### Περίληψη των αλλαγών από τις Κατευθυντήριες Οδηγίες του 2010

Το 2010, η φροντίδα μετά την αναζωογόνηση ενσωματώθηκε στο τμήμα της Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής των Κατευθυντήριων Οδηγιών του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης.<sup>1</sup> Το ERC και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Εντατικής Ιατρικής (European Society of Intensive Care Medicine - ESICM) συνεργάστηκαν για να δημιουργήσουν αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη φροντίδα μετά την αναζωογόνηση, που αναγνωρίζουν τη σημασία της υψηλής ποιότητας φροντίδας μετά την αναζωογόνηση ως ζωτικό κρίκο στην Αλυσίδα της Επιβίωσης.<sup>2</sup> Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη φροντί-

δα μετά την αναζωογόνηση δημοσιεύονται ταυτόχρονα στο Resuscitation και στο Intensive Care Medicine.

Οι πιο σημαντικές αλλαγές στη φροντίδα μετά την αναζωογόνηση από το 2010 περιλαμβάνουν τα εξής:

- Δίνεται μεγαλύτερη έμφαση στην ανάγκη για επείγοντα καθετηριασμό και διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία (PCI) μετά από εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή που πιθανόν να οφείλεται σε καρδιακά αίτια.
- Η στοχευμένη ρύθμιση της θερμοκρασίας παραμένει σημαντική αλλά πλέον υπάρχει η επιλογή της θερμοκρασίας στόχου των 36°C έναντι των 32-34°C που προτεινόταν προηγουμένως.
- Για την πρόγνωση ακολουθείται μια πολυπαραγοντική

στρατηγική και δίδεται έμφαση στην αφιέρωση ικανού χρόνου στη νευρολογική ανάνηψη και την κάθαρση των κατασταλτικών παραγόντων.

- Έχει προστεθεί ένα καινούριο κεφάλαιο που αναφέρεται στην αποκατάσταση μετά την επιβίωση από μία καρδιακή ανακοπή. Οι συστάσεις περιλαμβάνουν τη συστηματική οργάνωση της παρακολούθησης μετά την επιβίωση (follow-up), οι οποίες θα πρέπει να περιλαμβάνουν την ανίχνευση πιθανής γνωσιακής και συναισθηματικής διαταραχής και την παροχή της απαραίτητης πληροφόρησης.

## Η διεθνής ομοφωνία στην επιστήμη της αναζωογόνησης και η διαδικασία έκδοσης των κατευθυντήριων οδηγιών

Η διεθνής επιτροπή διασύνδεσης για την αναζωογόνηση (International Liaison Committee on Resuscitation - ILCOR - [www.ilcor.gr](http://www.ilcor.gr)) περιλαμβάνει εκπροσώπους από την American Heart Association (AHA), το ERC, το Heart and Stroke Foundation of Canada (HSFC), την Australian and New Zealand Committee on Resuscitation (ANZCOR), το Resuscitation Council of Southern Africa (RCSA), το Inter-American Heart Foundation (IAHF), και το Resuscitation Council of Asia (RCA). Από το 2000, ερευνητές από τα συμβούλια μέλη του ILCOR έχουν αξιολογήσει την επιστήμη της αναζωογόνησης σε 5ετή κύκλους. Το πιο πρόσφατο International Consensus Conference πραγματοποιήθηκε στο Dallas, το Φεβρουάριο του 2015 και τα δημοσιευμένα συμπεράσματα και οι προτάσεις από αυτή τη διαδικασία αποτέλεσαν τη βάση των Κατευθυντήριων Οδηγιών του ERC του 2015 και των οδηγιών για τη φροντίδα μετά την αναζωογόνηση των ERC-ESICM. Κατά τη διάρκεια των τριών χρόνων που προηγήθηκαν αυτού του συνεδρίου, 250 ειδικοί αξιολογητές από 39 χώρες ανασκόπησαν χιλιάδες δημοσιεύσεις, όλες με τη μορφή PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome, δηλαδή Πληθυσμός, Παρέμβαση, Σύγκριση, Έκβαση). Προκειμένου να εκτιμηθεί η ποιότητα των ενδείξεων και η ισχύς των συστάσεων, το ILCOR υιοθέτησε τη μεθοδολογία GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Κάθε ερώτημα PICO ανασκοπήθηκε από τουλάχιστον 2 ειδικούς αξιολογητές, που συνέταξαν μια επιστημονική δήλωση βασισμένη στην δική τους αξιολόγηση όλων των σχετικών δεδομένων για το κάθε συγκεκριμένο θέμα και στη συνέχεια η αντίστοιχη ομάδα εργασίας του ILCOR πρόσθεσε τις θεραπευτικές προτάσεις ως αποτέλεσμα ομοφωνίας. Η τελική έκφραση των

επιστημονικών δηλώσεων και τον θεραπευτικών προτάσεων ολοκληρώθηκε μετά από περαιτέρω ανασκόπηση από τις οργανώσεις των μελών του ILCOR και από τη διεύθυνση σύνταξης και δημοσιεύτηκαν στο Resuscitation και στο Circulation ως 2015 ομοφωνία επί της επιστήμης και συστάσεις θεραπείας (Consensus on Science and Treatment Recommendations - CoSTR). Οι κατευθυντήριες οδηγίες των ERC-ESICM για τη φροντίδα μετά την αναζωογόνηση βασίζονται στο 2015 CoSTR έγγραφο και αντικατοπτρίζουν τη συμφωνία ανάμεσα στη συγγραφική ομάδα, η οποία περιλαμβάνει αντιπροσώπους από το ERC και την ESICM.

## Εισαγωγή

Η επιτυχής επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας (ROSC) είναι το πρώτο βήμα προς τον στόχο της πλήρους ανάνηψης μετά από καρδιακή ανακοπή. Η πολύπλοκη παθοφυσιολογική διαδικασία που ακολουθεί την ολική ισχαιμία κατά την καρδιακή ανακοπή και την επακόλουθη απάντηση στην επαναιμάτωση κατά τη CPR και την επιτυχή αναζωογόνηση έχει λάβει τον όρο συνδρόμο μετά από καρδιακή ανακοπή.<sup>3</sup> Ανάλογα με την αιτία της ανακοπής και τη βαρύτητα του συνδρόμου μετά από καρδιακή ανακοπή, πολλοί ασθενείς μπορεί να χρειαστούν πολυοργανική υποστήριξη και η θεραπεία που θα λάβουν κατά την περίοδο μετά την αναζωογόνηση επηρεάζει σημαντικά τη συνολική έκβαση και ιδιαίτερα την ποιότητα της νευρολογικής έκβασης.<sup>4-11</sup> Η φάση μετά την αναζωογόνηση ξεκινά στο σημείο όπου επιτυγχάνεται η ROSC, αλλά μόλις ο ασθενής σταθεροποιηθεί μεταφέρεται σε χώρο υψηλής φροντίδας (π.χ. αίθουσα επειγόντων, εργαστήριο καρδιακού καθετηριασμού ή μονάδα εντατικής θεραπείας - ΜΕΘ) για τη συνέχιση της διάγνωσης, της παρακολούθησης και της θεραπείας. Ο αλγόριθμος της φροντίδας μετά την αναζωογόνηση (Εικόνα 1) επισημαίνει τις παρεμβάσεις κλειδιά που απαιτούνται για τη βελτιστοποίηση της έκβασης αυτών των ασθενών.

Ορισμένοι ασθενείς ανανήπτουν γρήγορα μετά από την καρδιακή ανακοπή, σε κάποιες μελέτες το ποσοστό αυτό φτάνει το 15-46% των εξωνοσοκομειακών καρδιακών ανακοπών που εισάγονται στο νοσοκομείο.<sup>12-14</sup>

Ο χρόνος ανταπόκρισης, το ποσοστό της ΚΑΡΡΙΑ από τους παρευρισκόμενους, ο χρόνος απινίδωσης και η διάρκεια της ΚΑΡΡΙΑ έχουν αντίκτυπο στα ποσοστά ανάνηψης.<sup>14</sup> Παρ' όλο που δεν υπάρχουν δεδομένα, είναι λογικό να προτείνεται ότι, αν υπάρχει αμφιβολία για τη νευρολογική κατάσταση του ασθενή, θα πρέπει να

διασωληνώνεται η τραχεία και να βελτιστοποιούνται οι αιμοδυναμικές, αναπνευστικές και μεταβολικές παράμετροι σε συνδυασμό με τον έλεγχο της θερμοκρασίας σαν συνέχεια του αρχικού θεραπευτικού πλάνου.

Από τους κωματώδεις ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ μετά από καρδιακή ανακοπή, ένα ποσοστό της τάξης του 40-50% επιβιώνουν μέχρι της εξόδου από το νοσοκομείο, ανάλογα με την αιτία της ανακοπής και την ποιότητα της φροντίδας και του συστήματος.<sup>7,10,13-20</sup> Από τους ασθενείς που επιβιώνουν μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο, η συντριπτική πλειοψηφία έχει καλή νευρολογική έκβαση, μολονότι αρκετοί έχουν μια ελαφριά γνωσιακή δυσλειτουργία.<sup>21-24</sup>

### Το σύνδρομο μετά από καρδιακή ανακοπή

Το σύνδρομο μετά από καρδιακή ανακοπή περιλαμβάνει την εγκεφαλική βλάβη μετά από καρδιακή ανακοπή, τη μυοκαρδιακή δυσλειτουργία μετά από καρδιακή ανακοπή, τη συστηματική απάντηση ισχαιμίας/επαναιμάτωσης και την εμμένουσα προϊούσα παθολογία.<sup>3,25,26</sup> Η βαρύτητα του συνδρόμου ποικίλλει ανάλογα με τη διάρκεια και την αιτία της καρδιακής ανακοπής. Μάλιστα, το σύνδρομο μπορεί και να μην εμφανιστεί καθόλου αν η καρδιακή ανακοπή είναι σύντομη. Η εγκεφαλική βλάβη μετά από καρδιακή ανακοπή εκδηλώνεται με κώμα, σπασμούς, μυοκλονίες, ποικίλους βαθμούς γνωσιακής δυσλειτουργίας και εγκεφαλικό θάνατο. Από τους ασθενείς που επιβιώνουν μέχρι την εισαγωγή στη ΜΕΘ αλλά στη συνέχεια καταλήγουν εντός του νοσοκομείου, η εγκεφαλική βλάβη αποτελεί την αιτία θανάτου περίπου στα δύο τρίτα των ασθενών μετά από εξωνοσοκομειακή ανακοπή και περίπου στο 25% των ασθενών μετά από ενδονοσοκομειακή ανακοπή.<sup>27-30</sup> Η κυκλοφορική ανεπάρκεια ευθύνεται για τους περισσότερους θανάτους τις πρώτες τρεις μέρες, ενώ η εγκεφαλική βλάβη ευθύνεται για τους περισσότερους όψιμους θανάτους.<sup>27,30,31</sup> Η απόσυρση της υποστηρικτικής θεραπείας (Withdrawal of life sustaining therapy - WLST) είναι η συχνότερη αιτία θανάτου (περίπου 50%) στους ασθενείς με κακή πρόγνωση,<sup>14,30</sup> δίνεται έμφαση στη σημασία του προγνωστικού πλάνου (βλέπε παρακάτω). Η εγκεφαλική βλάβη μετά από καρδιακή ανακοπή μπορεί να επιταθεί από την ανεπάρκεια της μικροκυκλοφορίας, την διαταραχή της αυτορρυθμισμού, την υπόταση, την υπερκαπνία, την υποξαιμία και την υπεροξαιμία, την πυρεξία, την υπογλυκαιμία, την υπεργλυκαιμία και τους σπασμούς. Η σημαντική μυοκαρδιακή δυσλειτουργία είναι συχνή μετά από καρδιακή ανακοπή αλλά συνήθως αρχίζει να βελτιώνεται

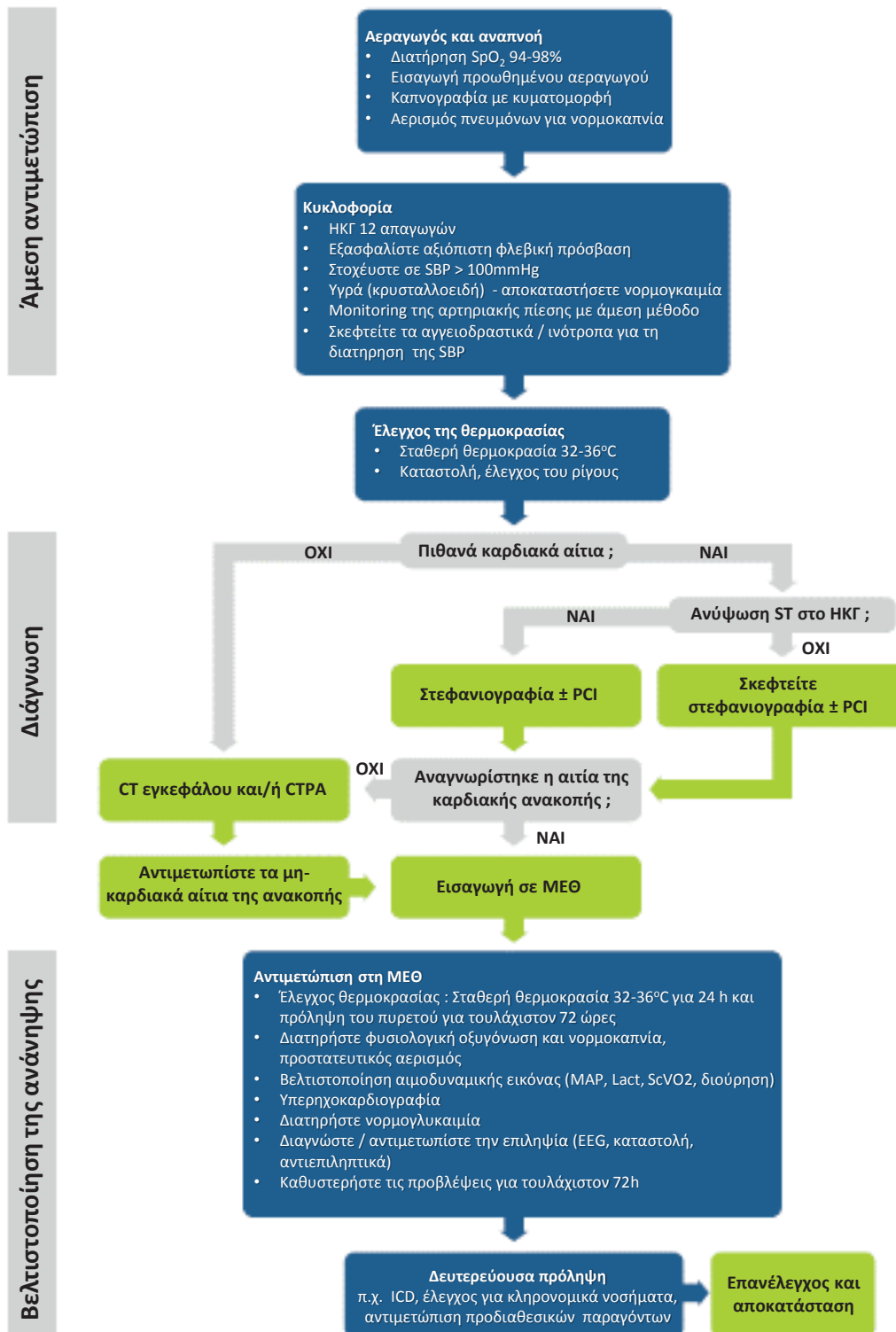
μετά από 2-3 μέρες, μολονότι η πλήρης ανάνηψη μπορεί να διαρκέσει σημαντικά περισσότερο.<sup>32-34</sup> Η ολική ισχαιμία/επαναιμάτωση της καρδιακής ανακοπής ενεργοποιεί τους ανοσολογικούς και ηηκτικούς καταρράκτες που συμβάλλουν στην πολυοργανική ανεπάρκεια και αυξάνουν τον κίνδυνο λοίμωξης.<sup>35-41</sup> Κατά συνέπεια, το σύνδρομο μετά από καρδιακή ανακοπή έχει πολλά κοινά χαρακτηριστικά με τη σήψη, που περιλαμβάνουν την έλλειψη ενδοαγγειακού όγκου, την αγγειοδιαστολή, την ενδοθηλιακή βλάβη και τη διαταραχή της μικροκυκλοφορίας.<sup>42-48</sup>

### Αναπνοή και κυκλοφορία

#### Έλεγχος της οξυγόνωσης

Οι ασθενείς που είχαν μια βραχεία περίοδο καρδιακής ανακοπής με άμεση απάντηση στην κατάλληλη θεραπεία μπορούν να πετύχουν άμεση επαναφορά της φυσιολογικής εγκεφαλικής λειτουργίας. Σε αυτούς τους ασθενείς δεν απαιτείται ενδοτραχειακή διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός αλλά θα πρέπει να τους χορηγείται οξυγόνο μέσω προσωπίδας εάν ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος είναι μικρότερος από 94%. Η υποξαιμία και η υπερκαπνία αυξάνουν την πιθανότητα επόμενης καρδιακής ανακοπής και μπορούν να συμβάλλουν στην δευτερογενή εγκεφαλική βλάβη. Διάφορες μελέτες σε πειραματόζωα καταδεικνύουν ότι η πρώιμη υπεροξία μετά από ROSC προκαλεί οξειδωτικό stress και βλάπτει τους νευρώνες που έχουν υποστεί ισχαιμία.<sup>49-53</sup> Μία μελέτη σε πειραματόζωα έδειξε ότι η προσαρμογή του FiO<sub>2</sub> έτσι ώστε να προκύπτει ένας κορεσμός του αρτηριακού αίματος της τάξης του 94-96% στις πρώτες ώρες μετά από ROSC (ελεγχόμενη επανα-οξυγόνωση) πέτυχε καλύτερη νευρολογική έκβαση σε σύγκριση με τη χορήγηση 100% οξυγόνου.<sup>54</sup> Μία κλινική μελέτη που συμπεριέλαβε περισσότερους από 6000 ασθενείς υποστηρίζει τα δεδομένα που προκύπτουν από τα πειραματόζωα και δείχνει ότι η υπεροξία στις πρώτες 24 ώρες μετά την αναζωογόνηση σχετίζεται με χειρότερη έκβαση, σε σύγκριση τόσο με τη νορμοξαιμία όσο και με την υποξαιμία.<sup>55</sup> Μια περαιτέρω ανάλυση από την ίδια ομάδα έδειξε ότι η συσχέτιση ανάμεσα στην υπεροξία και την έκβαση ήταν δοσο-εξαρτώμενη και ότι δεν υπήρχε ένα συγκεκριμένο κατώφλι για την πρόκληση βλάβης.<sup>56</sup> Μία μελέτη παρατήρησης που συμπεριέλαβε μόνο τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ήπια προκλητή υποθερμία έδειξε επίσης συσχέτιση ανάμεσα στην υπεροξία και την κακή έκβαση.<sup>57</sup> Αντίθετα, μία μελέτη παρατήρησης σε πάνω από 12.000 ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή έδει-

## Επαναφορά αυτόματης κυκλοφορίας και κώμα



**Εικόνα 5.1.** Αλγόριθμος φροντίδας μετά την αναζωογόνηση. SBP - συστολική αρτηριακή πίεση, PCI - διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, CTPA - αξονική πνευμονική αγγειογραφία, ΜΕΘ - μονάδα εντατικής θεραπείας, MAP - μέση αρτηριακή πίεση, ScvO<sub>2</sub> - οξυγόνωση κεντρικού φλεβικού αίματος, CO/CI - καρδιακή παροχή/καρδιακός δείκτης, ECG - ηλεκτροεγκεφαλογραφία, ICD - εμφυτευμένος καρδιομετατροπέας-απινιδωτής.



ξε ότι, μετά την προσαρμογή των δεδομένων για την εισπνεόμενη συγκέντρωση οξυγόνου και άλλες σχετικές παραμέτρους (συμπεριλαμβανομένης της βαρύτητας της νόσου), η υπεροξία δεν σχετίζεται με τη θνητότητα.<sup>58</sup> Μία μετα-ανάλυση 14 μελετών παρατήρησης έδειξε σημαντική ανομοιογένεια ανάμεσα στις μελέτες.<sup>59</sup>

Οι μελέτες σε πειραματόζωα που έδειξαν μια συσχέτιση ανάμεσα στην υπεροξία και την κακή νευρολογική έκβαση μετά από καρδιακή ανακοπή έχουν σε γενικές γραμμές αξιολογήσει την επίδραση της υπεροξίας τις πρώτες ώρες μετά από ROSC. Υπάρχουν σημαντικές πρακτικές προκλήσεις κατά την τιτλοποίηση της συγκέντρωσης του εισπνεόμενου οξυγόνου αμέσως μετά από ROSC, ιδίως στο εξωνοσοκομειακό περιβάλλον. Η μοναδική προοπτική κλινική μελέτη που συνέκρινε την τιτλοποίηση του οξυγόνου σε ένα συγκεκριμένο εύρος (90-94% κορεσμός του αρτηριακού αίματος στην περίπτωση αυτή) έναντι της χορήγησης 100% οξυγόνου μετά από εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή διακόπηκε μετά την συμμετοχή μόλις 19 ασθενών, καθώς αποδείχθηκε πολύ δύσκολη η λήψη αξιόπιστων τιμών κορεσμού του αρτηριακού αίματος με τη χρήση της σφυγμικής οξυμετρίας.<sup>60</sup> Μία πρόσφατη μελέτη της χορήγησης αέρα έναντι συμπληρωματικού οξυγόνου στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST έδειξε ότι η συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου αύξησε τη μυοκαρδιακή βλάβη, την υποτροπή του εμφράγματος του μυοκαρδίου και τις μειζονες καρδιακές αρρυθμίες και σχετίστηκε με μεγαλύτερο μέγεθος εμφράκτου στους 6 μήνες.<sup>61</sup>

Με βάση τα δεδομένα της πιθανής βλάβης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και της αυξημένης νευρολογικής βλάβης μετά από καρδιακή ανακοπή, προτείνεται μόλις είναι εφικτή η αξιόπιστη παρακολούθηση του κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (με ανάλυση αερίων αίματος ή/και με σφυγμική οξυμετρία) να τιτλοποιηθεί η εισπνεόμενη συγκέντρωση οξυγόνου έτσι ώστε να διατηρείται ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο σε ένα εύρος 94-98%. Η υποξαιμία πρέπει να αποφεύγεται καθώς είναι εξίσου επιβλαβής και η αξιόπιστη μέτρηση του κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο θα πρέπει να εξασφαλίζεται πριν την ελάττωση της εισπνεόμενης συγκέντρωσης οξυγόνου.

#### Έλεγχος του αερισμού

Θα πρέπει να σκεφτόμαστε την ενδοτραχειακή διασωλήνωση, την καταστολή και τον ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό σε κάθε ασθενή με πιθανή εγκεφαλική βλάβη. Θα πρέπει να εξασφαλίζεται η σωστή τοποθέτηση του ενδοτραχειακού σωλήνα, σε ικανή απόσταση πάνω από

την τρόπιδα. Η υποκαπνία προκαλεί εγκεφαλική αγγειοσύσπαση και ελάττωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής.<sup>62</sup> Μετά από καρδιακή ανακοπή, η υποκαπνία που προκαλείται από τον υπεραερισμό προκαλεί εγκεφαλική ισχαιμία.<sup>63-67</sup> Μελέτες παρατήρησης που χρησιμοποιούν τα αρχεία των καρδιακών ανακοπών τεκμηριώνουν μία συσχέτιση ανάμεσα στην υποκαπνία και την κακή νευρολογική έκβαση.<sup>68,69</sup> Δύο μελέτες παρατήρησης έχουν τεκμηριώσει μια συσχέτιση ανάμεσα στην ήπια υπερχαπνία και την καλύτερη νευρολογική έκβαση σε ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή στη ΜΕΘ.<sup>69,70</sup> Μέχρι να υπάρξουν διαθέσιμα δεδομένα από προοπτικές μελέτες είναι λογικό να προσαρμόζεται ο αερισμός έτσι ώστε να επιτευχθεί νορμοκαπνία και να παρακολουθείται με τη χρήση τελοεκπνευστικού CO<sub>2</sub> και αεριομετρίας. Η ελάττωση της θερμοκρασίας του σώματος ελαττώνει το μεταβολισμό και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υποκαπνίας κατά τη διάρκεια της παρέμβασης στη θερμοκρασία.<sup>71</sup>

Μολονότι οι στρατηγικές προστατευτικού μηχανικού αερισμού δεν έχουν μελετηθεί ειδικά στους ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή, με δεδομένο ότι αυτοί οι ασθενείς αναπτύσσουν μια αξιοσημείωτη φλεγμονώδη απάντηση φαίνεται λογική η εφαρμογή προστατευτικού μηχανικού αερισμού: παλινδρομος όγκος 6-8ml/kg ιδανικού βάρους σώματος και θετική τελοεκπνευστική πίεση 4-8cmH<sub>2</sub>O.<sup>48,72</sup>

Είναι απαραίτητη η τοποθέτηση γαστρικού σωλήνα για την αποσυμφόρηση του στομάχου. Η γαστρική διάταση που προκαλείται από τον στόμα-με-στόμα αερισμό ή από τον αερισμό με μάσκα-ασκό διατείνει το διάφραγμα και παρεμποδίζει τον αερισμό. Καθώς απαιτείται επαρκής δόση καταστολής, η οποία θα ελαττώσει την κατανάλωση οξυγόνου, συστήνεται η εφαρμογή πρωτοκόλλου καταστολής. Αποσπασματικές (bolus) δόσεις νευρομυϊκών αποκλειστών μπορεί να απαιτηθούν, ιδιαίτερα αν εφαρμόζεται στοχευμένη ρύθμιση της θερμοκρασίας (TTM) (δες παρακάτω). Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η βραχείας διάρκειας έγχυση (≤48h) νευρομυϊκών αποκλειστών βραχείας διάρκειας δράσης, που χορηγούνται για να ελαττώσουν την ασυγχρονία ασθενή-αναπνευστήρα και τον κίνδυνο του βαροτραύματος σε ασθενείς με ARDS δεν συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας σχετιζόμενης με τη ΜΕΘ και μπορεί να βελτιώσουν την έκβαση σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>73</sup> Υπάρχουν κάποια δεδομένα που προτείνουν ότι ο συνεχής νευρομυϊκός αποκλεισμός σχετίζεται με ελαττωμένη θνητότητα στους ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή.<sup>74</sup> Ωστόσο, η έγχυση νευρομυϊκών αποκλειστών παρεμποδίζει την κλινική εξέταση και μπορεί να συγκαλύψει τους σπασμούς. Συνεχές ηλεκτροεγκε-

φαλογράφημα (HEG) προτείνεται για την ανίχνευση των σπασμών σε αυτούς τους ασθενείς, ιδίως όταν χρησιμοποιείται νευρομυϊκός αποκλεισμός.<sup>75</sup> Απαραίτητη είναι η λήψη ακτινογραφίας θώρακος για τον έλεγχο της θέσης του ενδοτραχειακού σωλήνα, του γαστρικού σωλήνα και των κεντρικών φλεβικών γραμμών, για την εκτίμηση πιθανού πνευμονικού οιδήματος και για την ανίχνευση επιπλοκών από την ΚΑΡΠΑ, όπως ο πνευμοθώρακας που σχετίζεται με κατάγματα πλευρών.<sup>76,77</sup>

## Κυκλοφορία

### Επαναμιάτωση στεφανιαίων

Τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ACS) είναι μια συχνή αιτία εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής (ΟΗCA): σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση η επίπτωση μιας οξείας στεφανιαίας βλάβης κυμαινόταν από 59-71% στους ΟΗCA ασθενείς χωρίς εμφανή μη-καρδιακή αιτιολογία της καρδιακής ανακοπής.<sup>78</sup> Μετά από τη δημοσίευση μιας πρωτοπόρου μελέτης το 1997,<sup>79</sup> πολλές μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι η εκτίμηση με επείγοντα καρδιακό καθετηριασμό, συμπεριλαμβανομένης της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (PCI), είναι εφικτή στους ασθενείς με ROSC μετά από καρδιακή ανακοπή.<sup>80,81</sup> Η επεμβατική διαχείριση (πρώιμη στεφανιαία αγγειογραφία ακολουθούμενη από άμεση PCI αν κριθεί απαραίτητο) αυτών των ασθενών, ειδικά όσων έχουν παρατεταμένη αναζωογόνηση και μη ειδικές ΗΚΓφικές μεταβολές, είναι αμφιλεγόμενη λόγω της έλλειψης ειδικών δεδομένων και των σημαντικών επιπτώσεων στην χρήση των διαθέσιμων πόρων (συμπεριλαμβανομένης της μεταφοράς των ασθενών σε κέντρα όπου πραγματοποιείται PCI).

### Διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση μετά από ROSC με ανάσπαση του ST

Στους ασθενείς με ανάσπαση του ST (STE) ή με αποκλεισμό αριστερού σκέλους (LBBB) στο μετά τη ROSC ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG) πάνω από το 80% θα έχουν μια οξεία στεφανιαία βλάβη.<sup>82</sup> Δεν υπάρχουν τυχοποιημένες μελέτες αλλά με βάση το δεδομένο ότι πολλές μελέτες παρατήρησης ανέφεραν αυξημένη επιβίωση και ευνοϊκή νευρολογική έκβαση είναι πολύ πιθανό η πρώιμη επεμβατική παρέμβαση να είναι ωφέλιμη για τους ασθενείς με STE.<sup>83</sup> Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα η επείγουσα εκτίμηση με καρδιακό καθετηριασμό (και άμεση PCI αν απαιτείται) θα πρέπει να πραγματοποιείται στους ασθενείς με ROSC μετά από ΟΗCA πιθανής καρδιακής αιτιολογίας με STE στο ΗΚΓ. Αυτή η σύσταση βασίζεται σε χαμηλής ποιότητας δεδομένα από επιλεγ-

μένους πληθυσμούς ασθενών. Μελέτες παρατήρησης επίσης δείχνουν ότι η βέλτιστη έκβαση μετά από ΟΗCA επιτυγχάνεται με έναν συνδυασμό TTM και PCI, που μπορούν να συμπεριληφθούν σε ένα στάνταρ πρωτόκολλο αντιμετώπισης μετά από καρδιακή ανακοπή σαν μέρος μιας συνολικής στρατηγικής που βελτιώνει την επιβίωση χωρίς νευρολογικά ελλείμματα.<sup>81,84,85</sup>

### Διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση μετά από ROSC χωρίς ανάσπαση του ST

Σε αντίθεση με τη συνήθη εμφάνιση των ACS στους ασθενείς χωρίς καρδιακή ανακοπή, τα στάνταρ εργαλεία για την εκτίμηση της στεφανιαίας ισχαιμίας στους ασθενείς με καρδιακή ανακοπή είναι λιγότερο ακριβή. Η ευαισθησία και η ειδικότητα των συνήθων κλινικών δεδομένων, του ΗΚΤ και των βιοδεικτών για να προβλέψουν την οξεία απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών ως αίτιο της ΟΗCA δεν είναι σαφής.<sup>86-89</sup> Μεγάλες σειρές παρατήρησης έδειξαν ότι η απουσία STE μπορεί να σχετίζεται με ACS σε ασθενείς με ROSC μετά από ΟΗCA.<sup>90-93</sup> Σε αυτούς τους ασθενείς χωρίς STE υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα από μελέτες παρατήρησης για το πιθανό όφελος από την εργαστηριακή εκτίμηση με επείγοντα καρδιακό καθετηριασμό.<sup>92,94,95</sup> Μία πρόσφατη δήλωση ομοφωνίας από την Ευρωπαϊκή Ένωση για τις Διαδερμικές Καρδιαγγειακές Παρεμβάσεις (EAPCI) τονίζει ότι στους ασθενείς με ΟΗCA ο καρδιακός καθετηριασμός θα πρέπει να πραγματοποιείται άμεσα παρουσία ανάσπασης του ST και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ως θεραπευτική παρέμβαση το συντομότερο δυνατό (σε λιγότερο από 2 ώρες) στους υπόλοιπους ασθενείς με απουσία προφανούς μη στεφανιαίας αιτίας, ιδιαίτερα αν είναι αιμοδυναμικά ασταθείς.<sup>96</sup> Προς το παρόν αυτή η προσέγγιση στους ασθενείς χωρίς STE παραμένει αμφιλεγόμενη και δεν είναι αποδεκτή από όλους τους ειδικούς. Ωστόσο, είναι λογικό να συζητείται και να λαμβάνεται υπόψη η επείγουσα εργαστηριακή εκτίμηση με καρδιακό καθετηριασμό μετά από ROSC στους ασθενείς με τον υψηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας αιτίας για την καρδιακή τους ανακοπή. Παράγοντες όπως η ηλικία του ασθενή, η διάρκεια της ΚΑΡΠΑ, η αιμοδυναμική αστάθεια, ο καρδιακός ρυθμός με τον οποίον παρουσιάζονται, η νευρολογική κατάσταση κατά την άφιξη στο νοσοκομείο και η πιθανότητα καρδιακής αιτιολογίας μπορεί να επηρεάσει την απόφαση να διενεργηθεί η παρέμβαση στην οξεία φάση ή σε μεταγενέστερη φάση κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

### Ενδείξεις και χρονική στιγμή διενέργειας υπολογιστικής τομογραφίας (CT)

Τα καρδιακά αίτια της ΟΗCA έχουν μελετηθεί εκτενώς τις τελευταίες δεκαετίες. Αντίθετα, λίγα είναι γνωστά για τα μη καρδιακά αίτια. Η έγκαιρη αναγνώριση μιας αναπνευστικής ή νευρολογικής αιτίας θα καθιστούσε εφικτή τη μεταφορά του ασθενή σε μια εξειδικευμένη ΜΕΘ για τη βέλτιστη φροντίδα. Η βελτιωμένη γνώση σχετικά με την πρόγνωση επιτρέπει τη συζήτηση για την καταλληλότητα των ειδικών θεραπειών, συμπεριλαμβανομένης της TTM. Η έγκαιρη αναγνώριση μιας αναπνευστικής ή νευρολογικής αιτίας μπορεί να επιτευχθεί πραγματοποιώντας μια CT-scan εγκεφάλου και θώρακος κατά την άφιξη στο νοσοκομείο, πριν ή μετά τη στεφανιαία αγγειογραφία. Σε απουσία σημείων ή συμπτωμάτων που υποδηλώνουν νευρολογική ή αναπνευστική αιτία (π.χ. πονοκέφαλος, σπασμοί ή νευρολογικά ελλείμματα για τα νευρολογικά αίτια, δύσπνοια ή τεκμηριωμένη υποξία για τους ασθενείς που πάσχουν από μια γνωστή και επιδεινούμενη αναπνευστική νόσο) ή αν υπάρχουν κλινικές ή ΗΚΓφικές ενδείξεις μυοκαρδιακής ισχαιμίας, η στεφανιαία αγγειογραφία πραγματοποιείται πρώτη και ακολουθεί η CT επί απουσίας αιτιολογικών αλλοιώσεων. Διάφορες σειρές ασθενών έδειξαν ότι αυτή η στρατηγική επιτρέπει τη διάγνωση μη καρδιακών αιτιών καρδιακής ανακοπής σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών.<sup>97,98</sup> Σε αυτούς τους ασθενείς στους οποίους η καρδιακή ανακοπή σχετίζεται με τραύμα ή αιμορραγία μια ολοσωματική CT μπορεί να έχει ένδειξη.<sup>99,100</sup>

### Αιμοδυναμική διαχείριση

Η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία μετά από καρδιακή ανακοπή προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια η οποία εκδηλώνεται με υπόταση, χαμηλό καρδιακό δείκτη και αρρυθμίες.<sup>32,101</sup> Πρέπει να πραγματοποιείται πρώιμη ηχοκαρδιογραφία σε όλους τους ασθενείς προκειμένου να ανιχνευθεί και να ποσοτικοποιηθεί ο βαθμός της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας.<sup>33,102</sup> Η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία μετά από την αναζωογόνηση συχνά απαιτεί την ινότροπη υποστήριξη, τουλάχιστον παροδικά. Με βάση πειραματικά δεδομένα η ντομπουταμίνη είναι η πιο τεκμηριωμένη θεραπεία κάτω από αυτές τις συνθήκες,<sup>103,104</sup> αλλά η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση που συμβαίνει συχνά στους ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή μπορεί να προκαλέσει αγγειοπληγία και σοβαρή αγγειοδιαστολή.<sup>32</sup> Συνεπώς, η νοραδρεναλίνη μαζί με ή χωρίς ντομπουταμίνη και η χορήγηση υγρών συνήθως αποτελούν την πιο αποτελεσματική θεραπεία. Η έγχυση σχετικά μεγάλων όγκων υγρών γίνεται αξιοσημείωτα

καλά ανεκτή από τους ασθενείς με σύνδρομο μετά από καρδιακή ανακοπή.<sup>7,8,32</sup> Αν η αντιμετώπιση με αναζωογόνηση με υγρά και χορήγηση ινότροπων και αγγειοδραστικών φαρμάκων δεν είναι επαρκής για την υποστήριξη της κυκλοφορίας θα πρέπει να σκεφτόμαστε την τοποθέτηση συσκευής μηχανικής κυκλοφορικής υποστήριξης (π.χ. IMPELLA, Abiomed, USA).<sup>7,105</sup>

Η αντιμετώπιση μπορεί να καθοδηγείται από την αρτηριακή πίεση, την καρδιακή συχνότητα, τη διούρηση, το ρυθμό κάθαρσης των γαλακτικών του πλάσματος και τον κορεσμό του μικτού φλεβικού αίματος σε οξυγόνο. Επαναλαμβανόμενη ηχοκαρδιογραφία μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί, ειδικά σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς. Στη ΜΕΘ είναι απαραίτητη η τοποθέτηση μιας αρτηριακής γραμμής για τη συνεχή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης. Η παρακολούθηση της καρδιακής παροχής μπορεί να βοηθήσει για να καθοδηγήσει τη θεραπεία στους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς, αλλά δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρήση του επηρεάζει την έκβαση. Κάποια κέντρα ακόμη προωθούν τη χρήση ενδοαορτικής αντλίας (IABP) σε ασθενείς με καρδιογενή καταπληξία, παρ' όλο που η μελέτη IABP-SHOCK II απέτυχε να δείξει ότι η χρήση IABP βελτίωσε τη θνητότητα των 30 ημερών στους ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου και καρδιογενές shock.<sup>106,107</sup>

Παρόμοια με την πρώιμη στοχευμένη θεραπεία που προτείνεται στην αντιμετώπιση της σήψης,<sup>108</sup> αν και αμφισβητείται από αρκετές πρόσφατες μελέτες,<sup>109-111</sup> μία δέσμη μέτρων, που συμπεριλαμβάνουν την στόχευση συγκεκριμένης αρτηριακής πίεσης, έχουν προταθεί σαν στρατηγική αντιμετώπισης μετά από καρδιακή ανακοπή.<sup>8</sup> Ωστόσο, η επίδρασή τους στην κλινική έκβαση δεν έχει επαρκώς τεκμηριωθεί και οι ιδανικοί στόχοι για τη μέση αρτηριακή ή/και τη συστολική αρτηριακή πίεση παραμένουν άγνωστοι.<sup>7,8,112-114</sup> Μία μελέτη παρατήρησης 151 ασθενών μετά από καρδιακή ανακοπή έδειξε μία συσχέτιση ανάμεσα στο σταθμευμένο για το χρόνο μέσο όρο της μέσης αρτηριακής πίεσης (μετρημένης κάθε 15 λεπτά) πάνω από 70mmHg και την καλή νευρολογική έκβαση.<sup>113</sup> Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε μία αντίστροφη σχέση ανάμεσα στη μέση αρτηριακή πίεση και τη θνητότητα.<sup>101</sup> Ωστόσο, αν η χρήση αγγειοδραστικών φαρμάκων προκειμένου να επιτευχθεί αυτή η αρτηριακή πίεση στόχος επιτυγχάνει καλύτερη νευρολογική έκβαση παραμένει άγνωστο. Με δεδομένη την απουσία οριστικών δεδομένων, θα πρέπει να στοχεύεται μία μέση αρτηριακή πίεση με την οποία επιτυγχάνεται επαρκής παραγωγή ούρων (1ml/kg/h) και φυσιολογικά ή ελλειψόμενα επίπεδα γαλακτικών στο πλάσμα, λαμβάνοντας υπόψη τη φυσιολογική αρτηριακή πίεση του ασθενή, την αιτία της



ανακοπής και τη βαρύτητα της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας.<sup>3</sup> Αυτοί οι στόχοι μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με την ατομική παθολογία και τις συννοσηρότητες του κάθε ασθενή. Σημαντικό είναι ότι η υποθερμία μπορεί να αυξήσει την παραγωγή ούρων<sup>115</sup> και να παρεμποδίσει την κάθαρση των γαλακτικών.<sup>101</sup>

Η ταχυκαρδία συσχετίστηκε με κακή έκβαση σε μια αναδρομική μελέτη.<sup>116</sup> Κατά τη διάρκεια ήπιας προκλητής υποθερμίας η φυσιολογική απάντηση είναι η βραδυκαρδία. Σε πειραματικά μοντέλα ζώων αυτό έχει φανεί να ελαττώνει τη διαστολική δυσλειτουργία που συνήθως υπάρχει πρώιμα μετά από καρδιακή ανακοπή.<sup>117</sup> Η βραδυκαρδία παλαιότερα θεωρούνταν ανεπιθύμητη ενέργεια, ειδικά σε μια συχνότητα κάτω από  $40\text{min}^{-1}$ . Ωστόσο, πρόσφατες αναδρομικές μελέτες έδειξαν ότι η βραδυκαρδία σχετίζεται με καλή έκβαση.<sup>118,119</sup> Εφ' όσον η αρτηριακή πίεση, τα γαλακτικά, το  $\text{SvO}_2$  και η παροχή ούρων είναι επαρκή, μια βραδυκαρδία  $\leq 40\text{min}^{-1}$  μπορεί να παραμείνει χωρίς θεραπεία. Σημαντικό είναι ότι οι απαιτήσεις σε οξυγόνο κατά την ήπια προκλητή υποθερμία είναι ελαττωμένες.

Μια σχετική φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια εμφανίζεται συχνά μετά από επιτυχημένη αναζωογόνηση μετά από καρδιακή ανακοπή και φαίνεται να σχετίζεται με κακή πρόγνωση όταν συνοδεύεται από καταπληξία μετά την αναζωογόνηση.<sup>120,121</sup> Δύο τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που συμπεριέλαβαν 368 ασθενείς με ΙΗCA έδειξαν βελτιωμένη ROSC με τη χρήση μεθυλπρεδνιζολόνης και βασοπρεσσίνης σε συνδυασμό με αδρεναλίνη, σε σχέση με τη χρήση placebo ή μόνο αδρεναλίνης: συνδυασμένος RR 1.34 (95% CI 1.21–1.43).<sup>112,113</sup> Δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν εκτιμήσει την επίδραση της προσθήκης μόνο στεροειδών στην στάνταρ αντιμετώπιση της ΙΗCA. Αυτές οι μελέτες προήλθαν από μία συγκεκριμένη ομάδα ερευνητών και ο πληθυσμός που μελετήθηκε είχε πολύ γρήγορη εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής, υψηλό ποσοστό καρδιακής ανακοπής με ασυστολία και χαμηλή επιβίωση συγκριτικά με άλλες μελέτες σε ΙΗCA. Αναμένονται περισσότερες μελέτες που θα επιβεβαιώσουν αυτά τα ευρήματα, ωστόσο εν αναμονή των περαιτέρω δεδομένων δεν πρέπει να χορηγούνται στεροειδή σαν ρουτίνα μετά από ΙΗCA. Δεν υπάρχουν καθόλου κλινικά δεδομένα για τη χρήση στεροειδών σαν ρουτίνα μετά από ΟΗCA.

Αμέσως μετά την καρδιακή ανακοπή υπάρχει τυπικά μία περίοδος υπερκαλιαιμίας. Η επακολουθούμενη απελευθέρωση ενδογενών κατεχολαμινών και η διόρθωση της μεταβολικής και αναπνευστικής οξέωσης προάγει την ενδοκυττάρια μετακίνηση του καλίου, προκαλώντας υποκαλιαιμία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να προδιαθέσει σε

κοιλιακές αρρυθμίες. Πρέπει να χορηγείται κάλιο για να διατηρούνται τα επίπεδα καλίου στο πλάσμα μεταξύ 4.0 και  $4.5\text{mmol/l}$ .

#### *Εμφυτεύσιμοι απινιδωτές*

Η τοποθέτηση ενός εμφυτεύσιμου απινιδωτή (ICD) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ισχαιμικούς ασθενείς με σημαντικής δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, που έχουν ανανήψει από μία κοιλιακή αρρυθμία που συνέβη μέσα σε 24–48h από ένα πρωτοπαθές στεφανιαίο σύμβαμα.<sup>124–126</sup> Οι ICDs μπορούν επίσης να ελαττώσουν τη θνητότητα στους επιζώντες μετά από καρδιακή ανακοπή που βρίσκονται σε κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου από δομικές καρδιακές βλάβες ή συγγενείς καρδιοπάθειες.<sup>127,128</sup> Σε κάθε περίπτωση, μία εξειδικευμένη ηλεκτροφυσιολογική εκτίμηση θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την τοποθέτηση ενός ICD για τη δευτερογενή πρόληψη του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου.

### **Disability (βελτιστοποιώντας τη νευρολογική έκβαση)**

#### *Εγκεφαλική διήθηση*

Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι αμέσως μετά από ROSC υπάρχει μία σύντομη περίοδος πολυεστιακής εγκεφαλικής μη-επαναμιάτωσης, ακολουθούμενη από μία παροδική σφαιρική εγκεφαλική υπεραιμία διάρκειας 15–30min.<sup>129–131</sup> Αυτό ακολουθείται από μία περίοδο εγκεφαλικής υποάρδευσης διάρκειας ως 24h, κατά την οποία ο εγκεφαλικός μεταβολικός ρυθμός σταδιακά αποκαθίσταται. Μετά από την ασφυξία που προκαλεί η καρδιακή ανακοπή μπορεί να εμφανιστεί παροδικό εγκεφαλικό οίδημα μετά από ROSC αλλά σπάνια συσχετίζεται με κλινικά σημαντική αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης.<sup>132,133</sup> Σε πολλούς ασθενείς η αυτορρύθμιση της εγκεφαλικής αιματικής ροής είναι επηρεασμένη (απούσα ή μετατοπισμένη προς τα δεξιά) για κάποιο χρονικό διάστημα μετά την καρδιακή ανακοπή, που σημαίνει ότι η εγκεφαλική αιμάτωση ποικίλλει ανάλογα με την εγκεφαλική πίεση διήθησης αντί να συνδέεται με τη νευρωνική δραστηριότητα.<sup>134,135</sup> Σε μία μελέτη που χρησιμοποίησε τη φασματοσκοπία εγγύς του υπέρυθρου (near-infrared spectroscopy) για να μετρήσει την εστιακή εγκεφαλική οξυγόνωση, η αυτορρύθμιση είχε διαταραχθεί στο 35% των ασθενών μετά από καρδιακή ανακοπή και η πλειοψηφία αυτών ήταν υπερτασικοί πριν την καρδιακή ανακοπή.<sup>136</sup> αυτό τείνει να υποστηρίξει τη σύσταση των Κατευθυντήριων Οδηγιών του ERC του



2010: μετά από ROSC θα πρέπει να διατηρείται η μέση αρτηριακή πίεση κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα του ασθενή.<sup>1</sup> Ωστόσο, υπάρχει σημαντικό κενό γνώσης σχετικά με την επίδραση της θερμοκρασίας πάνω στην ιδανική αρτηριακή πίεση.

### Καταστολή

Παρ' όλο που αποτελεί κοινή πρακτική η καταστολή και ο μηχανικός αερισμός των ασθενών για τουλάχιστον 24h μετά από ROSC, δεν υπάρχουν δεδομένα με υψηλό βαθμό τεκμηρίωσης που να υποστηρίζουν μια καθορισμένη περίοδο αερισμού, καταστολής και νευρομυϊκού αποκλεισμού μετά από καρδιακή ανακοπή. Οι ασθενείς θα πρέπει να βρίσκονται σε επαρκή καταστολή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TTM και συνεπώς η διάρκεια της καταστολής και του αερισμού επηρεάζεται από αυτή τη θεραπεία. Μια μετα-ανάλυση των φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν για καταστολή κατά την ήπια προκλητή υποθερμία έδειξαν σημαντική μεταβλητότητα ανάμεσα σε 68 ΜΕΘ σε διάφορες χώρες.<sup>137</sup> Δεν υπάρχουν δεδομένα που να δείχνουν αν η επιλογή της καταστολής επηρεάζει την έκβαση, αλλά συνήθως χρησιμοποιείται ένας συνδυασμός οπιοειδών και υπνωτικών. Τα φάρμακα βραχείας δράσης (π.χ. προποφόλη, αλφεντανύλη, ρεμιφεντανύλη) επιτρέπουν μια πιο αξιόπιστη και πρώιμη νευρολογική εκτίμηση και προγνωστική δυνατότητα (βλ. Κεφάλαιο 7).<sup>13</sup> Τα πτητικά αναισθητικά έχουν χρησιμοποιηθεί για να καταστείλουν τους ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή<sup>139</sup> αλλά, μολονότι υπάρχουν κάποια δεδομένα από πειραματόζωα που υποδηλώνουν πλεονεκτήματα για τη μυοκαρδιακή και τη νευρολογική λειτουργία,<sup>140</sup> δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα που να δείχνουν κάποιο πλεονέκτημα με αυτή τη στρατηγική. Η επαρκής καταστολή θα μειώσει την κατανάλωση οξυγόνου. Κατά τη διάρκεια της υποθερμίας, η ιδανική καταστολή μπορεί να ελαττώσει ή να αποτρέψει το ρίγος, γεγονός το οποίο επιτρέπει την ταχύτερη επίτευξη της θερμοκρασίας-στόχου. Η χρήση των δημοσιευμένων κλιμάκων καταστολής για την παρακολούθηση αυτών των ασθενών (π.χ. η κλίμακα Richmond ή Ramsay) μπορεί να φανεί χρήσιμη.<sup>141,142</sup>

### Έλεγχος σπασμών

Οι σπασμοί είναι συχνόι μετά από καρδιακή ανακοπή και συμβαίνουν περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών που παραμένουν κωματώδεις μετά από ROSC. Οι μυοκλονίες είναι οι πιο συχνές και συμβαίνουν σε ποσοστό 18-25%, ενώ το υπόλοιπο έχει εστιακούς ή γενικευμένους τονικο-κλονικούς σπασμούς ή συνδυασμό διαφόρων τύπων σπασμών.<sup>31,143-145</sup> Οι σπασμοί που εκδηλώνονται

κλινικά, συμπεριλαμβανομένων των μυοκλονιών, μπορεί να είναι επιληπτικής προέλευσης αλλά μπορεί και όχι. Άλλες κινητικές εκδηλώσεις θα μπορούσαν να παρερμηνευθούν ως σπασμοί.<sup>146</sup> και υπάρχουν διάφοροι τύποι μυοκλονιών,<sup>147</sup> η πλειοψηφία των οποίων είναι μη επιληπτικής αιτιολογίας. Προτείνεται η χρήση της διαλείπουσας ηλεκτροεγκεφαλογραφίας (HEΓ) για την ανίχνευση της επιληπτικής δραστηριότητας στους ασθενείς με κλινικές εκδηλώσεις σπασμών. Θα πρέπει να σκεφτόμαστε το συνεχές HEΓ για την παρακολούθηση των ασθενών με διαγνωσμένο status epilepticus και για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας.

Στους κωματώδεις ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή το HEΓ συχνά ανιχνεύει επιληπτικόμορφη δραστηριότητα. Αδιαμφισβήτητη δραστηριότητα σπασμών σύμφωνα με την αυστηρή HEΓφική ορολογία<sup>148</sup> είναι λιγότερο συχνή, αλλά το status epilepticus μετά από ανοξία ανιχνεύθηκε στο 23-31% των ασθενών με τη χρήση συνεχούς HEΓ και με πιο διευρυμένα HEΓφικά κριτήρια.<sup>75,149,150</sup> Οι ασθενείς με ηλεκτροεγκεφαλογραφικό status epilepticus μπορεί να έχουν αλλά μπορεί και να μην έχουν εκδηλώσεις κλινικά ανιχνεύσιμων σπασμών, οι οποίοι μπορεί να συγκαλύπτονται από την καταστολή. Εάν η συστηματική αναγνώριση και θεραπεία της ηλεκτροεγκεφαλογραφικής επιληπτικής δραστηριότητας βελτιώνει την έκβαση των ασθενών δεν είναι γνωστό.

Οι σπασμοί μπορούν να αυξήσουν τον εγκεφαλικό μεταβολικό ρυθμό<sup>151</sup> και έχουν τη δυνατότητα να επιδεινώσουν τη νευρολογική βλάβη που προκαλείται από την καρδιακή ανακοπή. Η αντιμετώπισή τους περιλαμβάνει τα εξής: βαλπροϊκό νάτριο, λεβετιρακετάμη, φαινυτοΐνη, βενζοδιαζεπίνες, προποφόλη ή βαρβιτουρικά. Οι μυοκλονίες μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολο να θεραπευτούν. Η φαινυτοΐνη είναι συχνά αναποτελεσματική. Η προποφόλη είναι αποτελεσματική στην καταστολή των μυοκλονιών μετά από επεισόδιο ανοξίας.<sup>152</sup> Η κλοναζεπάμη, το βαλπροϊκό νάτριο και η λεβετιρακετάμη είναι αντιμυοκλονικά φάρμακα που μπορούν να είναι αποτελεσματικά στις μυοκλονίες μετά από ανοξία.<sup>147</sup> Μετά από το πρώτο επεισόδιο θα πρέπει να ξεκινάει θεραπεία διατήρησης μόλις αποκλειστούν πιθανά προδιαθεσικά αίτια (π.χ. ενδοκράνια αιμορραγία, ηλεκτρολυτική διαταραχή).

Η χρήση προφυλακτικής αντιεπιληπτικής αγωγής μετά από καρδιακή ανακοπή στους ενήλικες δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.<sup>153,154</sup> Η προφύλαξη από τους σπασμούς σαν ρουτίνα στους ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή δεν συστήνεται λόγω του κινδύνου των ανεπιθύμητων ενεργειών και της φτωχής απάντησης στα αντιεπιληπτικά φάρμακα στους ασθενείς με κλινικούς και ηλεκτροε-

γκεφαλογραφικούς σπασμούς.

Οι μυοκλονίες και η επιληπτική ηλεκτροεγκεφαλογραφική δραστηριότητα, συμπεριλαμβανομένου του status epilepticus σχετίζονται με κακή πρόγνωση, αλλά μεμονωμένοι ασθενείς μπορεί να επιβιώσουν με καλή έκβαση (βλ. Κεφάλαιο 7).<sup>145,155</sup> Μπορεί να απαιτηθεί παρατεταμένη παρακολούθηση μετά από τη θεραπεία των σπασμών με κατασταλτικά φάρμακα, η οποία θα ελαττώσει την αξιοπιστία της κλινικής εξέτασης.

### Έλεγχος γλυκόζης

Υπάρχει στενή συσχέτιση ανάμεσα στα υψηλά επίπεδα γλυκόζης μετά την αναζωογόνηση από καρδιακή ανακοπή και την κακή νευρολογική έκβαση.<sup>13,15,20,157-163</sup> Παρ' όλο που μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε μια καρδιοχειρουργική μονάδα εντατικής έδειξε ότι ο στενός έλεγχος της γλυκόζης του αίματος (4.4-6.1 mmol/l ή 80-110mg/dl) με τη χρήση ινσουλίνης ελάττωσε τη νοσοκομειακή θνητότητα στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς,<sup>164</sup> μία δεύτερη μελέτη από την ίδια ομάδα στους ασθενείς μιας παθολογικής ΜΕΘ δεν έδειξε κανένα όφελος στη θνητότητα από τον στενό έλεγχο της γλυκόζης.<sup>165</sup> Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη ασθενών που αναζωογονήθηκαν από ΟΗСА με κοιλιακή μαρμαρυγή, ο στενός έλεγχος της γλυκόζης (72-108mg/dl, 4-6mmol/l) δεν έδειξε κανένα όφελος επιβίωσης συγκριτικά με τον μέτριο έλεγχο της γλυκόζης (108-144mg/dl, 6-8mmol/l) και υπήρχαν περισσότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας στην ομάδα του στενού ελέγχου γλυκόζης.<sup>166</sup> Μία μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη εντατικού ελέγχου της γλυκόζης (81-108mg/dl, 4.5-6.0mmol/l) έναντι του συμβατικού ελέγχου της γλυκόζης (180mg/dl, 10mmol/l ή λιγότερο) στους ασθενείς γενικής ΜΕΘ ανέφερε αύξηση της θνητότητας στις 90 ημέρες στους ασθενείς με εντατικό έλεγχο της γλυκόζης.<sup>167,168</sup> Η σοβαρή υπογλυκαιμία σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς,<sup>169</sup> και οι κωματώδεις ασθενείς βρίσκονται σε ιδιαίτερο κίνδυνο λόγω μη αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας. Ανεξάρτητα από το εύρος στόχου, η μεταβλητότητα στα επίπεδα της γλυκόζης σχετίζεται με τη θνητότητα.<sup>170</sup> Συγκριτικά με τη νορμοθεμία, η ήπια προκλητή υποθερμία σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, με αυξημένη μεταβλητότητα στα επίπεδα της γλυκόζης και μεγαλύτερες ανάγκες σε ινσουλίνη.<sup>171</sup> Η αυξημένη μεταβλητότητα στα επίπεδα της γλυκόζης σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και δυσμενή νευρολογική έκβαση μετά από καρδιακή ανακοπή.<sup>157,171</sup>

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, μετά από ROSC προτείνεται να διατηρείται η γλυκόζη αίματος σε επίπε-

δα  $\leq 10$  mmol/l (180 mg/dl) και να αποφεύγεται η υπογλυκαιμία.<sup>172</sup> Δεν πρέπει να εφαρμόζεται στενός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στους ενήλικες ασθενείς με ROSC μετά από καρδιακή ανακοπή γιατί αυξάνει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

### Έλεγχος της θερμοκρασίας

#### Αντιμετώπιση της υπερπυρεξίας

Μία περίοδος υπερθερμίας (υπερπυρεξίας) είναι συνηθισμένη τις πρώτες 48h μετά από καρδιακή ανακοπή.<sup>13,173,176</sup> Διάφορες μελέτες τεκμηριώνουν συσχέτιση ανάμεσα στην πυρεξία μετά από καρδιακή ανακοπή και την κακή έκβαση.<sup>13,173,175-178</sup> Η ανάπτυξη υπερθερμίας μετά από μία περίοδο ήπιας προκλητής υποθερμίας (rebound υπερθερμία) σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και κακή νευρολογική έκβαση.<sup>179-182</sup> Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που να αξιολογούν την επίδραση της αντιμετώπισης της πυρεξίας (που ορίζεται ως θερμοκρασία  $\geq 37.6^\circ\text{C}$ ) σε σύγκριση με την απουσία ελέγχου της θερμοκρασίας στους ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή και η αυξημένη θερμοκρασία μπορεί να οφείλεται μόνο στην επίδραση ενός βαρύτερα τραυματισμένου εγκεφάλου. Παρ' όλο που η επίδραση της αυξημένης θερμοκρασίας στην έκβαση δεν έχει αποδειχθεί, φαίνεται λογικό να αντιμετωπίζεται η υπερθερμία που συμβαίνει μετά από καρδιακή ανακοπή με αντιπυρετικά και να σκεφτόμαστε την ενεργητική ψύξη στους ασθενείς με απουσία συνείδησης.

#### Στοχευμένη αντιμετώπιση της θερμοκρασίας

Δεδομένα σε πειραματόζωα και ανθρώπους δείχνουν ότι η ήπια προκλητή υποθερμία είναι νευροπροστατευτική και βελτιώνει την έκβαση μετά από μία περίοδο σφαιρικής εγκεφαλικής υποξίας-ισχαιμίας.<sup>183,184</sup> Η ψύξη καταστέλλει πολλές από τις οδούς που οδηγούν στον καθυστερημένο κυτταρικό θάνατο, συμπεριλαμβανομένης της απόπτωσης (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος). Η υποθερμία ελαττώνει τον εγκεφαλικό μεταβολικό ρυθμό (CMRO<sub>2</sub>) κατά περίπου 6% για κάθε 1°C ελάττωση στη θερμοκρασία του πυρήνα και αυτό μπορεί να ελαττώσει την απελευθέρωση διεγερτικών αμινοξέων και ελεύθερων ριζών.<sup>183,185</sup> Η υποθερμία αναστέλλει τις ενδοκυττάρειες επιπτώσεις της έκθεσης στις διεγερτικές τοξίνες (υψηλή συγκέντρωση ασβεστίου και γλουταμικού) και ελαττώνει τη φλεγμονώδη απάντηση που σχετίζεται με το σύνδρομο μετά καρδιακή ανακοπή. Ωστόσο, στο εύρος θερμοκρασίας 33-36°C, δεν υπάρχει διαφορά στη φλεγμονώδη απάντηση κυτταροκινών στους ενήλικες ασθενείς σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη.<sup>186</sup>

Όλες οι μελέτες της ήπιας προκλητής υποθερμίας μετά από καρδιακή ανακοπή έχουν συμπεριλάβει μόνο ασθενείς σε κώμα. Μία τυχαιοποιημένη και μία ψευδο-τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξαν βελτιωμένη νευρολογική έκβαση κατά την έξοδο από το νοσοκομείο ή στους 6 μήνες σε κωματώδεις ασθενείς μετά από εξωνοσοκομειακή VF καρδιακή ανακοπή.<sup>187,188</sup> Η ψύξη ξεκίνησε μέσα σε μερικά λεπτά έως ώρες μετά από ROSC και ένα εύρος θερμοκρασίας 32–34°C διατηρήθηκε για 12–24h.

Τρεις μελέτες κοόρτης που συμπεριέλαβαν ένα σύνολο 1034 ασθενών συνέκριναν την ήπια προκλητή υποθερμία με την απουσία διαχείρισης της θερμοκρασίας στην OHCA και δεν βρήκαν καμία διαφορά στη νευρολογική έκβαση (adjusted pooled odds ratio (OR), 0.90 [95% CI 0.45–1.82]).<sup>189–191</sup> Μία πρόσθετη αναδρομική μελέτη σε 1830 ασθενείς τεκμηρίωσε μία αύξηση στην κακή νευρολογική έκβαση ανάμεσα σε αυτούς που είχαν μη απινιδώσιμη OHCA και αντιμετώπιστηκαν με ήπια προκλητή υποθερμία (adjusted OR 1.44 [95% CI 1.039–2.006]).<sup>192</sup>

Υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες πριν και μετά την εφαρμογή του ελέγχου της θερμοκρασίας μετά από ενδο-νοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή αλλά αυτά τα δεδομένα είναι εξαιρετικά δύσκολο να ερμηνευθούν, λόγω άλλων αλλαγών στη φροντίδα μετά από καρδιακή ανακοπή που συνέβησαν ταυτόχρονα. Μία αναδρομική μελέτη σε 8316 ασθενείς με ενδο-νοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή (IHCA) οποιουδήποτε ρυθμού δεν έδειξε καμία διαφορά στην επιβίωση ως την έξοδο από το νοσοκομείο ανάμεσα στους ασθενείς που αντιμετώπιστηκαν με ήπια προκλητή υποθερμία σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν επεμβατική διαχείριση της θερμοκρασίας. (OR 0.9, 95% CI 0.65–1.23), αλλά σχετικά λίγοι ήταν οι ασθενείς που αντιμετώπιστηκαν με ήπια προκλητή υποθερμία.<sup>193</sup>

Στη μελέτη στοχευμένης διαχείρισης της θερμοκρασίας (Targeted Temperature Management TTM)\*, 950 ασθενείς με όλων των ρυθμών OHCA τυχαιοποιήθηκαν σε 36h διαχείριση της θερμοκρασίας (αποτελούμενη από 28h παραμονής στη θερμοκρασία στόχο, ακολουθούμενη από αργή επαναθέρμανση) είτε στους 33°C είτε στους 36°C.<sup>31</sup> Ακολούθησαν αυστηρά πρωτόκολλα για την εκτίμηση της πρόγνωσης και για την απόσυρση της θεραπείας υποστήριξης της ζωής (WLST-withdrawal of life-sustaining treatment). Δεν υπήρχε διαφορά στην πρωτογενή έκβαση-η θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία και η νευρολογική έκβαση στους 6 μήνες ήταν επίσης παρόμοια (λόγος κινδύνου (HR-hazard ratio) για θνητότητα στο τέλος της μελέτης 1.06, 95% CI 0.89–1.28; σχετικός κίνδυνος (RR-relative risk) για θάνατο ή κακή νευρολογική έκβαση στους 6 μήνες 1.02, 95% CI 0.88–1.16).

Η λεπτομερής νευρολογική έκβαση στους 6 μήνες ήταν επίσης παρόμοια.<sup>22,24</sup> Είναι σημαντικό ότι οι ασθενείς και στα δύο σκέλη της μελέτης είχαν τόσο καλό έλεγχο της θερμοκρασίας τους ώστε ο πυρετός αποφεύχθηκε και στις δύο ομάδες. Η TTM στους 33°C σχετίστηκε με ελαττωμένη καρδιακή συχνότητα, αυξημένα γαλακτικά, την ανάγκη αυξημένης ινóτροπης υποστήριξης και ένα υψηλότερο καρδιαγγειακό SOFA score σε σύγκριση με την TTM στους 36°C.<sup>101,194</sup> Η βραδυκαρδία κατά την ήπια προκλητή υποθερμία μπορεί να είναι ωφέλιμη-συνδέεται με καλή νευρολογική έκβαση στους κωματώδεις ασθενείς που επιβίωσαν από OHCA, πιθανώς επειδή διατηρείται η λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος.<sup>118,119</sup>

Η βέλτιστη διάρκεια για την ήπια προκλητή υποθερμία και την TTM είναι άγνωστη, παρ' όλο που επί του παρόντος χρησιμοποιείται συνήθως για 24h. Προηγούμενες μελέτες αντιμετώπισαν τους ασθενείς με στοχευμένη ρύθμιση της θερμοκρασίας για 12–28h.<sup>31,187,188</sup> Δύο μελέτες παρατήρησης δεν βρήκαν διαφορά στη θνητότητα ή την κακή νευρολογική έκβαση με 24h, συγκριτικά με 72h υποθερμίας.<sup>195,196</sup> Η μελέτη TTM παρείχε αυστηρή νορμοθερμία (<37.5°C) μετά από υποθερμία ως τις 72h μετά από ROSC.<sup>31</sup>

Ο όρος στοχευμένη διαχείριση της θερμοκρασίας ή έλεγχος της θερμοκρασίας προτιμάται τώρα έναντι του προηγούμενου όρου θεραπευτική υποθερμία. Το Advanced Life Support Task Force της International Liaison Committee on Resuscitation έκανε διάφορες θεραπευτικές συστάσεις για την στοχευμένη διαχείριση της θερμοκρασίας<sup>128</sup> και αυτές αντανακλούνται στις κατευθυντήριες οδηγίες του ERC:

- Διατηρήστε μία σταθερή θερμοκρασία στόχο μεταξύ 32°C and 36°C για τους ασθενείς στους οποίους εφαρμόζεται ο έλεγχος της θερμοκρασίας (υψηλός βαθμός σύστασης, μέτριας ποιότητας αποδείξεις).
- Εάν κάποιος υποπληθυσμός ασθενών με καρδιακή ανακοπή μπορεί να ωφεληθεί από χαμηλότερες (32–34°C) ή υψηλότερες (36°C) θερμοκρασίες παραμένει άγνωστο και απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να διαφωτιστεί αυτό.
- Η TTM προτείνεται για τους ασθενείς μετά από OHCA με έναν αρχικά απινιδώσιμο ρυθμό που παραμένουν χωρίς αντίδραση μετά από ROSC (υψηλός βαθμός σύστασης, χαμηλής ποιότητας αποδείξεις).
- Η TTM προτείνεται για τους ασθενείς μετά από OHCA με έναν αρχικά μη απινιδώσιμο ρυθμό που παραμένουν χωρίς αντίδραση μετά από ROSC (ασθενής βαθμός σύστασης, πολύ χαμηλής ποιότητας αποδείξεις).



- Η TTM προτείνεται για τους ασθενείς μετά από IHCA με οποιοδήποτε αρχικό ρυθμό που παραμένουν χωρίς αντίδραση μετά από ROSC (ασθενής βαθμός σύστασης, πολύ χαμηλής ποιότητας αποδείξεις).
- Όταν χρησιμοποιείται η στοχευμένη διαχείριση της θερμοκρασίας προτείνεται η διάρκειά της να είναι τουλάχιστον 24h (όπως έχει εφαρμοστεί στις δύο μεγαλύτερες προηγούμενες RCTs<sup>31,187</sup>) (ασθενής βαθμός σύστασης, πολύ χαμηλής ποιότητας αποδείξεις).

Είναι σαφές ότι η ιδανική θερμοκρασία στόχος μετά από καρδιακή ανακοπή δεν είναι γνωστή και ότι απαιτούνται περισσότερες υψηλής ποιότητας μελέτες.<sup>197</sup>

*Πότε πρέπει να εφαρμόζεται ο έλεγχος της θερμοκρασίας;* Για οποιαδήποτε θερμοκρασία στόχο επιλέγεται, απαιτείται ενεργητικός έλεγχος της θερμοκρασίας για να επιτευχθεί και να διατηρηθεί η θερμοκρασία σε αυτό το εύρος. Οι προηγούμενες συστάσεις προτείνουν ότι η ψύξη θα πρέπει να ξεκινάει το συντομότερο δυνατό μετά από ROSC, αλλά αυτή η σύσταση βασίζεται μόνο σε προκλινικά δεδομένα και στη λογική υπόθεση.<sup>198</sup> Τα δεδομένα από πειραματόζωα δείχνουν ότι η πρώιμη ψύξη μετά από ROSC οδηγεί σε καλύτερη έκβαση.<sup>199,200</sup> Οι μελέτες παρατήρησης μπερδεύονται από το γεγονός ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στους ασθενείς που ψύχονται ταχύτερα αυτόματα και την χειρότερη νευρολογική έκβαση.<sup>201-203</sup> Υπάρχει η υπόθεση ότι οι ασθενείς με την πιο σοβαρή νευρολογική βλάβη είναι πιο επιρρεπείς να χάσουν τη δυνατότητα να ελέγχουν τη θερμοκρασία του σώματος.

Πέντε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες χρησιμοποιήσαν ψυχρά ενδοφλέβια υγρά μετά από ROSC για να προκαλέσουν υποθερμία,<sup>204-207</sup> μία μελέτη χρησιμοποίησε ψυχρά ενδοφλέβια υγρά κατά την αναζωογόνηση,<sup>208</sup> και μία μελέτη χρησιμοποίησε ενδορρινική ψύξη κατά την ανακοπή.<sup>209</sup> Ο όγκος του ψυχρού υγρού κυμάνθηκε από 20 ως 30ml/kg μέχρι τα 2l, παρ' όλο που ορισμένοι ασθενείς δεν έλαβαν όλο το ποσό πριν από την άφιξη στο νοσοκομείο. Και οι επτά μελέτες παρουσίαζαν το πρόβλημα της αναπότρεπτης έλλειψης τυφλότητας της κλινικής ομάδας και τρεις μελέτες επίσης απέτυχαν στην τύφλωση των εκτιμητών της έκβασης. Αυτές οι μελέτες δεν έδειξαν συνολική διαφορά στη θνητότητα για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με προνοσοκομειακή ψύξη (RR, 0.98; 95% CI 0.92-1.04) σε σύγκριση με αυτούς που δεν αντιμετωπίστηκαν με προνοσοκομειακή ψύξη. Καμία μεμονωμένη μελέτη δεν έδειξε κάποια επίδραση στην κακή νευρολογική έκβαση ή στη θνητότητα.

Τέσσερις RCTs παρείχαν χαμηλής ποιότητας αποδεί-

ξεις για αυξημένο κίνδυνο νέας ανακοπής σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με προνοσοκομειακή προκλητή υποθερμία (RR, 1.22; 95% CI 1.01-1.46),<sup>204,205,207</sup> παρ' όλο που αυτό το αποτέλεσμα προέκυψε από δεδομένα από τη μεγαλύτερη μελέτη.<sup>207</sup> Τρεις μελέτες δεν ανέφεραν κανένα πνευμονικό οίδημα σε καμία ομάδα, δύο μικρές πιλοτικές μελέτες δεν βρήκαν καμία διαφορά στην επίπτωση του πνευμονικού οιδήματος ανάμεσα στις ομάδες,<sup>204,208</sup> και μία μελέτη έδειξε αύξηση στο πνευμονικό οίδημα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με προνοσοκομειακή ψύξη (RR, 1.34; 95% CI 1.15-1.57).<sup>207</sup>

Με βάση αυτά τα δεδομένα, η προνοσοκομειακή ψύξη με τη χρήση ταχείας έγχυσης μεγάλου όγκου ψυχρών ενδοφλέβιων υγρών αμέσως μετά από ROSC δεν συστήνεται. Ίσως είναι λογικό να εγχύονται ψυχρά ενδοφλέβια υγρά όταν οι ασθενείς βρίσκονται υπό καλή παρακολούθηση και ο στόχος είναι μια χαμηλότερη θερμοκρασία (π.χ. 33° C). Άλλες στρατηγικές ψύξης πέρα από την ταχεία έγχυση μεγάλων όγκων ψυχρών ενδοφλέβιων υγρών και η ψύξη κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης προνοσοκομειακά δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Παραμένει άγνωστο αν κάποιοι πληθυσμοί ασθενών (π.χ. ασθενείς για τους οποίους ο χρόνος μεταφοράς στο νοσοκομείο είναι μεγαλύτερος από το μέσο όρο) μπορεί να ωφεληθούν από τις πρώιμες στρατηγικές ψύξης.

*Πώς εφαρμόζεται ο έλεγχος της θερμοκρασίας;* Η πρακτική εφαρμογή της TTM χωρίζεται σε τρεις φάσεις: εισαγωγή, διατήρηση και επαναθέρμανση.<sup>210</sup> Οι εξωτερικές ή/και εσωτερικές τεχνικές θέρμανσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την έναρξη και διατήρηση TTM. Εάν επιλεγεί η θερμοκρασία στόχος των 36°C, για τους περισσότερους ασθενείς με καρδιακή ανακοπή που φτάνουν στο νοσοκομείο με θερμοκρασία μικρότερη από 36°C, μία πρακτική προσέγγιση είναι να τους αφήσουμε να επαναθερμανθούν αυτόματα και να ενεργοποιήσουμε μία συσκευή TTM όταν έχουν φτάσει τους 36°C. Η φάση διατήρησης στους 36°C είναι ίδια όπως και για κάθε άλλη θερμοκρασία στόχο. Για παράδειγμα, το ρίγος δεν διαφέρει ανάμεσα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν στους 33°C και στους 36°C.<sup>31</sup> Όταν χρησιμοποιείται ο στόχος των 36°C, η φάση επαναθέρμανσης είναι συντομότερη.

Αν επιλεγεί μία χαμηλότερη θερμοκρασία στόχος, π.χ. 33°C, μία έγχυση 30 ml/kg φυσιολογικού ορού ή διαλύματος Hartmann θερμοκρασίας 4°C θα ελαττώσει τη θερμοκρασία του πυρήνα περίπου κατά 1,0-1,5°C.<sup>206,207,211</sup> Ωστόσο, σε μια προνοσοκομειακή τυχαιοποιημένη ελεγ-

χόμενη μελέτη αυτή η παρέμβαση σχετίστηκε με αυξημένη εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος (με διάγνωση στην αρχική ακτινογραφία θώρακος) και αυξημένη συχνότητα εκ νέου καρδιακής ανακοπής κατά τη μεταφορά στο νοσοκομείο.<sup>207</sup>

Οι μέθοδοι εισαγωγής ή/και διατήρησης της TTM περιλαμβάνουν:

- Οι απλές παγοκύστες ή/και τα ψυχρά επιθέματα δεν είναι ακριβά. Ωστόσο αυτές οι μέθοδοι μπορεί να είναι χρονοβόρες για το νοσηλευτικό προσωπικό, μπορεί να οδηγήσουν σε μεγαλύτερες διακυμάνσεις της θερμοκρασίας και δεν επιτρέπουν την ελεγχόμενη επαναθέρμανση.<sup>11,19,188,212-219</sup> Τα παγωμένα υγρά από μόνα τους δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να διατηρήσουν την υποθερμία,<sup>220</sup> αλλά ακόμα και η προσθήκη απλών παγοκύστεων μπορούν να ελέγξουν τη θερμοκρασία επαρκώς.<sup>218</sup>
- Κουβέρτες ή επιθέματα ψύξης.<sup>221-227</sup>
- Κουβέρτες με κυκλοφορούντα αέρα ή νερό.<sup>7,8,10,182,226,228-234</sup>
- Επιθέματα νερού επικαλυμμένα με gel.<sup>7,224,226,233,235-238</sup>
- Διαρρινική ψύξη μέσω εξάτμισης<sup>209</sup>-αυτή η τεχνική επιτρέπει την ψύξη πριν από τη ROSC και βρίσκεται υπό περαιτέρω έρευνα σε μία μεγάλη πολυκεντρική τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη.<sup>239</sup>
- Ενδοαγγειακός ανταλλάκτης θερμότητας, που τοποθετείται συνήθως στη μηριαία ή την υποκλείδια φλέβα.<sup>7,8,215,216,226,228,232,240-245</sup>
- Εξωσωματική κυκλοφορία (π.χ. καρδιοπνευμονικό bypass, ECMO).<sup>246,247</sup>

Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι εύκολη η ψύξη των ασθενών μετά από ROSC, γιατί η θερμοκρασία φυσιολογικά ελαττώνεται μέσα στην πρώτη ώρα.<sup>13,176</sup> Η θερμοκρασία εισαγωγής μετά από OHCA συνήθως είναι μεταξύ 35°C και 36°C και σε μία πρόσφατη μεγάλη μελέτη η μέση θερμοκρασία ήταν 35,3°C. Αν επιλεγεί η θερμοκρασία στόχος των 36°C θα πρέπει να επιτραπεί η βραδεία παθητική επαναθέρμανση στους 36°C. Αν επιλεγεί η θερμοκρασία στόχος των 33°C, η αρχική ψύξη διευκολύνεται από τον νευρομυϊκό αποκλεισμό και την καταστολή που θα αποτρέψει το ρίγος.<sup>248</sup> Το θειικό μαγνήσιο, ένας φυσικός ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων που ελαττώνει ελαφρά τον ουδό του ρίγους, μπορεί επίσης να χορηγηθεί για να ελαττώσει τον ουδό του ρίγους.<sup>210,249</sup>

Στη φάση της διατήρησης, προτιμάται μία μέθοδος ψύξης με αποτελεσματική παρακολούθηση της θερμοκρασίας που αποφεύγει τις διακυμάνσεις της θερμοκρασίας. Αυτό επιτυγχάνεται καλύτερα με εξωτερικές ή εσω-

τερικές συσκευές ψύξης που συμπεριλαμβάνουν συνεχή ανάδραση της θερμοκρασίας προκειμένου να επιτευχθεί μια δεδομένη θερμοκρασία στόχος.<sup>250</sup> Η θερμοκρασία παρακολουθείται κατά κανόνα από ένα θερμίστορα που τοποθετείται στην ουροδόχο κύστη ή/και στον οισοφάγο.<sup>210,251,252</sup> Επί του παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι κάποια τεχνική ψύξης αυξάνει την επιβίωση συγκρινόμενη με οποιαδήποτε άλλη. Ωστόσο, οι εσωτερικές συσκευές επιτρέπουν τον ακριβέστερο έλεγχο της θερμοκρασίας συγκρινόμενες με τις εξωτερικές τεχνικές.<sup>226,250</sup>

Οι συγκεντρώσεις των ηλεκτρολυτών στο πλάσμα, ο αποτελεσματικός ενδοαγγειακός όγκος και ο μεταβολικός ρυθμός μπορούν να μεταβληθούν ταχέως κατά την επαναθέρμανση όπως και κατά την ψύξη. Η rebound υπερθερμία σχετίζεται με χειρότερη νευρολογική έκβαση.<sup>179,180</sup> Έτσι, η επαναθέρμανση θα πρέπει να επιτυγχάνεται αργά: ο ιδανικός ρυθμός δεν είναι γνωστός αλλά υπάρχει ομοφωνία σε ένα ρυθμό επαναθέρμανσης περίπου 0,25-0,5°C ανά ώρα.<sup>228</sup> Επιλέγοντας τη στρατηγική των 36°C ελαττώνεται το ρίσκο.<sup>31</sup>

*Οι φυσιολογικές επιδράσεις και οι ανεπιθύμητες ενέργειες της υποθερμίας.* Οι καλά αναγνωρισμένες φυσιολογικές επιδράσεις της υποθερμίας θα πρέπει να αντιμετωπιστούν προσεκτικά<sup>210</sup>:

- Το ρίγος θα αυξήσει το μεταβολισμό και την παραγωγή θερμότητας, ελαττώνοντας έτσι το ρυθμό ψύξης-οι στρατηγικές για τη μείωση του ρίγους έχουν συζητηθεί παραπάνω. Η επίπτωση του ρίγους στους επιζώντες από καρδιακή ανακοπή που υφίστανται ήπια προκλητή υποθερμία σχετίζεται με καλή νευρολογική έκβαση.<sup>253,254</sup> Το ρίγος είναι σημείο μιας κανονικής αντίδρασης από πλευράς φυσιολογίας. Η επίπτωση του ρίγους ήταν παρόμοια στη θερμοκρασία στόχο των 33°C και των 36°C. Απαιτείται ένα πρωτόκολο καταστολής.
- Η ήπια προκλητή υποθερμία αυξάνει τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις και προκαλεί αρρυθμίες (συνήθως βραδυκαρδία).<sup>241</sup> Είναι πολύ σημαντικό ότι η βραδυκαρδία που προκαλείται από την ήπια προκλητή υποθερμία μπορεί να είναι ωφέλιμη (κατά παρόμοιο τρόπο με το αποτέλεσμα που επιτυγχάνεται από τους β-αποκλειστές). Η βραδυκαρδία ελαττώνει τη διαστολική δυσλειτουργία<sup>117</sup> και η επίπτωσή της έχει συσχετιστεί με καλή νευρολογική έκβαση.<sup>118,119</sup>
- Η ήπια προκλητή υποθερμία προκαλεί αυξημένη διούρηση και ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως υποφωσφαταιμία, υποκαλцаιαμία, υπομαγνησιαμία και υποασβεσταιμία.<sup>31,210,255</sup>

- Η υποθερμία ελαττώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την έκκριση ινσουλίνης και προκαλεί υπεργλυκαιμία<sup>188</sup>, η οποία μπορεί να χρειαστεί αντιμετώπιση με ινσουλίνη (βλέπε έλεγχο γλυκόζης).
- Η ήπια προκλητή υποθερμία παρεμποδίζει την πήξη και μπορεί να αυξήσει την αιμορραγία, παρ' όλο που αυτό το αποτέλεσμα φαίνεται αμελητέο<sup>256</sup> και δεν έχει επιβεβαιωθεί στις κλινικές μελέτες.<sup>7,31,187</sup> Σε μια registry μελέτη, διαπιστώθηκε ένας αυξημένος ρυθμός ελάσσονος αιμορραγίας με το συνδυασμό στεφανιαίας αγγειογραφίας και ήπιας προκλητής υποθερμίας, αλλά ο συνδυασμός αυτών των παρεμβάσεων ήταν επίσης ο βέλτιστος προγνωστικός δείκτης της καλής έκβασης.<sup>20</sup>
- Η υποθερμία μπορεί να επηρεάσει το ανοσοποιητικό σύστημα και να αυξήσει τη συχνότητα λοιμώξεων.<sup>210,217,222</sup> Η ήπια προκλητή υποθερμία σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση πνευμονίας.<sup>257,258</sup> Ωστόσο, αυτό δεν φαίνεται να έχει κάποια επίδραση στην έκβαση. Παρ' όλο που η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών δεν έχει μελετηθεί προοπτικά, σε μια μελέτη παρατήρησης η χρήση των προφυλακτικών αντιβιοτικών σχετίστηκε με ελαττωμένη επίπτωση πνευμονίας.<sup>259</sup> Σε μία άλλη μελέτη παρατήρησης 138 ασθενών που εισήχθησαν στη ΜΕΘ μετά από ΟΗΣΑ, η πρώιμη χρήση αντιβιοτικών σχετίστηκε με βελτιωμένη επιβίωση.<sup>260</sup>
- Η συγκέντρωση της αμυλάσης ορού αυξάνεται συχνά κατά τη διάρκεια της υποθερμίας αλλά η κλινική της σημασία είναι ασαφής. Η κάθαρση των κατασταλτικών φαρμάκων και των νευρομυικών αποκλειστών ελαττώνεται έως 30% στη θερμοκρασία πυρήνα των 34°C.<sup>261</sup>
- Η κάθαρση των κατασταλτικών και άλλων φαρμάκων θα είναι πιο κοντά στο φυσιολογικό σε μια θερμοκρασία κοντά στους 37°C.

*Αντενδείξεις στη στοχευμένη διαχείριση της θερμοκρασίας.* Οι γενικώς αναγνωρισμένες αντενδείξεις της TTM στους 33°C, οι οποίες δεν εφαρμόζονται καθολικά, περιλαμβάνουν: σοβαρή συστηματική φλεγμονή και προϋπάρχουσα παθολογική διαταραχή της πήξης (η ινωδολυτική θεραπεία δεν αποτελεί αντένδειξη για την ήπια προκλητή υποθερμία). Δύο μελέτες παρατήρησης τεκμηρίωσαν μια θετική ινότροπη δράση από την ήπια προκλητή υποθερμία σε ασθενείς με καρδιογενή καταπληξία,<sup>262,263</sup> αλλά στη μελέτη TTM δεν υπήρξε διαφορά στη θνητότητα ανάμεσα στους ασθενείς με ήπια καταπληξία κατά την εισαγωγή, που αντιμετώπιστηκαν με στοχευμένη διαχείριση της θερμοκρασίας στους 33°C σε σύγκριση με τους 36°C.<sup>194</sup> Δεδομένα από πειραματόζωα επίσης καταδεικνύουν βελτιωμένη συστολική λειτουργία

με την ήπια προκλητή υποθερμία πιθανώς λόγω της αυξημένης ευαισθησίας στο Ca<sup>2+</sup>.<sup>264</sup>

#### Άλλες θεραπείες.

Τα νευροπροστατευτικά φάρμακα (Συνένζιμο Q10,<sup>223</sup> θειοπεντάλη,<sup>153</sup> γλυκοκορτικοειδή,<sup>123,265</sup> νιμοδιπίνη<sup>266,267</sup> λιδοφλαζίνη<sup>268</sup> ή διαζεπάμη<sup>154</sup>) όταν χρησιμοποιούνται μόνα τους ή συμπληρωματικά με την ήπια προκλητή υποθερμία δεν έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν την επιβίωση χωρίς νευρολογικά ελλείμματα όταν συμπεριλαμβάνονται στην αντιμετώπιση της κατάστασης μετά από καρδιακή ανακοπή. Ο συνδυασμός του xenon και της ήπιας προκλητής υποθερμίας έχει μελετηθεί σε μία μελέτη αποτελεσματικότητας και βρίσκεται υπό περαιτέρω κλινική αξιολόγηση.<sup>269</sup>

#### Πρόγνωση

*Αυτό το τμήμα έχει προσαρμοστεί από τις συμβουλευτικές θέσεις για νευρολογική πρόγνωση στους κωματώδεις επισήζαντες από καρδιακή ανακοπή,<sup>270</sup> όπως γράφτηκαν από μέλη του ERC ALS Working Group και του Trauma and Emergency Medicine (TEM) Section της European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), εν αναμονή των Κατευθυντήριων Οδηγιών του 2015.*

Η υποξική-ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη είναι συχνή μετά από αναζωογόνηση από καρδιακή ανακοπή.<sup>271</sup> Τα δύο τρίτα των ασθενών που πεθαίνουν μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ μετά από καρδιακή ανακοπή πεθαίνουν από νευρολογική βλάβη. Αυτό έχει αποδειχθεί τόσο πριν<sup>28</sup> όσο και μετά<sup>27,30,31</sup> την εφαρμογή της στοχευμένης διαχείρισης της θερμοκρασίας (TTM) για τη φροντίδα μετά την αναζωογόνηση. Οι περισσότεροι από αυτούς τους θανάτους οφείλονται στην ενεργητική απόσυρση της υποστηρικτικής θεραπείας (Withdrawal of Life Sustaining Therapy - WLST) με βάση την πρόγνωση της κακής νευρολογικής έκβασης.<sup>27,30</sup> Γι' αυτό το λόγο, κατά την αντιμετώπιση των ασθενών που είναι κωματώδεις μετά από αναζωογόνηση από καρδιακή ανακοπή, η ελαχιστοποίηση του κινδύνου μιας ψευδώς απαισιόδοξης πρόγνωσης είναι κάτι βασικό. Ιδανικά, κατά την πρόγνωση μιας κακής έκβασης το ψευδώς θετικό ποσοστό (False Positive Ratio - FPR) θα πρέπει να είναι μηδέν, με τα στενότερα δυνατά διαστήματα εμπιστοσύνης (CI: Confidence Interval). Ωστόσο, οι περισσότερες προγνωστικές μελέτες περιλαμβάνουν τόσο λίγους ασθενείς που ακόμα κι αν το FPR είναι 0%, το άνω όριο του 95%CI είναι συχνά ψηλό.<sup>272,273</sup> Επιπλέον, πολλές μελέτες ενισχύονται από την αυτοεκπληρούμενη προφητεία, η οποία



είναι μία μεροληψία που συμβαίνει όταν δεν είναι τυφλοί οι θεράποντες ιατροί ως προς το αποτέλεσμα της πρόγνωσης της έκβασης και το χρησιμοποιούν για να αποφασίσουν σχετικά με το WLST.<sup>272,274</sup> Τέλος, τόσο η ίδια η TTM όσο και η χρήση κατασταλτικών και μυοχαλαρωτικών για την εφαρμογή της μπορεί να επηρεάσει τους προγνωστικούς δείκτες, ειδικά αυτούς που στηρίζονται στην κλινική εξέταση.<sup>156</sup>

### Κλινική εξέταση

Η αμφοτερόπλευρη απουσία του φωτοκινητικού αντανακλαστικού της κόρης στις 72h μετά από ROSC προβλέπει την κακή έκβαση σχεδόν με 0% FPR, στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με TTM αλλά και χωρίς TTM. (FPR 1[0-3] και 0[0-8] αντίστοιχα)<sup>156,275-284</sup> με σχετικά χαμηλή ευαισθησία (19% και 18% αντίστοιχα). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταγραφεί για την αμφοτερόπλευρη απουσία του βλεφαριδικού αντανακλαστικού.<sup>272,273</sup>

Σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν χωρίς TTM,<sup>276,285</sup> η απουσία ή η ύπαρξη εκτατικής απάντησης στα επώδυνα ερεθίσματα στις 72h από ROSC έχει υψηλή ευαισθησία (74[68-79%]) για την πρόγνωση της κακής έκβασης, αλλά η FPR είναι επίσης υψηλή (27[12-48]%). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί και σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με TTM.<sup>156,277-280,282-284,286-288</sup> Παρ' όλα αυτά, η υψηλή ευαισθησία αυτού του σημείου μπορεί να του επιτρέψει να χρησιμοποιηθεί για να αναγνωρίσει τον πληθυσμό με κακή νευρολογική έκβαση που έχει ανάγκη πρόγνωσης. Όπως το βλεφαριδικό αντανακλαστικό, η κινητική απάντηση μπορεί να κατασταλεί από τα κατασταλτικά φάρμακα ή τους νευρομυϊκούς αποκλειστές.<sup>156</sup> Όταν υπάρχει υποψία υπολειπόμενης καταστολής ή παράλυσης, συστήνεται η παρατεταμένη παρακολούθηση αυτών των κλινικών σημείων πέραν των 72h μετά από ROSC για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

Οι μυοκλονίες είναι ένα κλινικό φαινόμενο που χαρακτηρίζεται από αιφνίδιους, σύντομους, ακούσιους σπασμούς που οφείλονται σε μυϊκές συσπάσεις. Μία παρατεταμένη περίοδος συνεχών και γενικευμένων μυοκλονικών σπασμών συχνά περιγράφεται ως status myoclonus. Παρ' όλο που δεν υπάρχει οριστική συμφωνία για τη διάρκεια ή τη συχνότητα των μυοκλονικών σπασμών που απαιτούνται για να χαρακτηριστεί status myoclonus, σε μελέτες πρόγνωσης στους κωματώδεις ασθενείς που επιβίωσαν από καρδιακή ανακοπή η ελάχιστη αναφερόμενη διάρκεια ήταν 30min. Τα ονόματα και οι ορισμοί που χρησιμοποιούνται για το status myoclonus

ποικίλουν ανάμεσα στις μελέτες.

Παρ' όλο που η παρουσία μυοκλονικών σπασμών σε κωματώδεις ασθενείς που επιβίωσαν από καρδιακή ανακοπή δεν συσχετίζεται σταθερά με κακή έκβαση (FPR 9%)<sup>145,272</sup> ένα status myoclonus που ξεκινάει μέσα σε 48h μετά από ROSC συσχετίστηκε σταθερά με κακή έκβαση (FPR 0 [0-5]%, ευαισθησία 8%) σε προγνωστικές μελέτες σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν χωρίς TTM<sup>276,289,290</sup> και επίσης έχει υψηλή προγνωστική αξία (FPR 0% [0-4], ευαισθησία 16%) σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με TTM.<sup>144,156,291</sup> Ωστόσο, έχουν δημοσιευτεί ορισμένες αναφορές περιστατικών με καλή νευρολογική έκβαση παρά τις πρώιμες έναρξης γενικευμένες και παρατεταμένες μυοκλονίες. Σε κάποια από αυτά τα περιστατικά οι μυοκλονίες παρέμειναν μετά από την αφύπνιση και εξελίχθηκαν σε χρόνιες ενεργητικές μυοκλονίες (σύνδρομο Lance-Adams).<sup>292-297</sup> Σε άλλες περιπτώσεις οι μυοκλονίες εξαφανίστηκαν με την ανάκτηση της συνείδησης.<sup>298,299</sup> Ο ακριβής χρόνος ανάκτησης της συνείδησης σε αυτά τα περιστατικά μπορεί να είχε συγκαλυφθεί από τις μυοκλονίες και τη συνεχιζόμενη καταστολή. Οι ασθενείς με status myoclonus μετά από ανακοπή θα πρέπει να εκτιμώνται χωρίς καταστολή το συντομότερο δυνατό. Σε αυτούς τους ασθενείς η καταγραφή του ΗΕΓ μπορεί να είναι χρήσιμη για την αναγνώριση των ΗΕΓικών σημείων της συνείδησης και της αντιδραστικότητας και για να αποκαλύψει συνυπάρχουσα επιπληρόμορφη δραστηριότητα.

Παρ' όλο που τα προγνωστικά σημεία της κακής έκβασης που βασίζονται στην κλινική εξέταση είναι φθηνά και εύχρηστα, δεν μπορούν να αποκρυφθούν από την θεραπευτική ομάδα και συνεπώς τα αποτελέσματά τους μπορούν δυνητικά να επηρεάσουν την κλινική αντιμετώπιση οδηγώντας σε αυτοεκληρούμενη προφητεία. Απαιτούνται κλινικές μελέτες για να εκτιμήσουν τη δυνατότητα αναπαραγωγής των κλινικών σημείων που χρησιμοποιούνται για να προβλέψουν την έκβαση στους κωματώδεις ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή.

### Ηλεκτροφυσιολογία

#### Βραχέος-δυναμικού σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά (SSEPs)

Στους κωματώδεις ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή που δεν αντιμετωπίστηκαν με TTM, η αμφοτερόπλευρη απουσία των N20 SSEP κυμάτων προβλέπει τον θάνατο ή την φυτική κατάσταση (CPC 4-5) με 0 [0-3%] FPR τόσο πρώιμα έως και 24h μετά από ROSC,<sup>276,300,301</sup> και διατηρεί την προγνωστική αξία του κατά τη διάρκεια των επόμενων 48h με σταθερή ευαισθησία (45-

46%).<sup>276,300,302-304</sup> Σε ένα σύνολο 287 ασθενών με απουσία των N20 SSEP κυμάτων στις πρώτες 72h μετά από ROSC υπήρξε μόνο ένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα (θετική προγνωστική αξία 99,7 [98-100]%).<sup>305</sup>

Στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με TTM η αμφοτερόπλευρη απουσία των N20 SSEP κυμάτων είναι επίσης ιδιαίτερα ακριβής στην πρόγνωση της κακής έκβαση τόσο κατά τη διάρκεια της ήπιας προκλητής υποθερμίας<sup>278,279,301,306</sup> (FPR 2 [04]%) όσο και μετά την επαναθέρμανση<sup>277,278,286,288,304</sup> (FPR 1 [0-3]%). Οι ελάχιστες περιπτώσεις των ψευδών αναφορών που παρατηρήθηκαν σε μεγάλες σειρές ασθενών, οφείλονταν κυρίως σε artifacts.<sup>279,284</sup> Η καταγραφή των SSEP απαιτεί κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία και θα πρέπει να λαμβάνεται η μέγιστη φροντίδα ώστε να αποφευχθεί η ηλεκτρική παρεμβολή από τα μυϊκά artifacts ή από το περιβάλλον της ΜΕΘ. Η συμφωνία μεταξύ των παρατηρητών για τα SSEPs στο ανοξικό-ισχαιμικό κώμα είναι μέτρια έως καλή αλλά επηρεάζεται από το θόρυβο.<sup>307,308</sup>

Στις περισσότερες προγνωστικές μελέτες, η αμφοτερόπλευρη απουσία των N20 SSEP χρησιμοποιείται σαν κριτήριο για την απόφαση της απόσυρσης της υποστηρικτικής θεραπείας (WLST), με τον επακόλουθο κίνδυνο της αυτοεκπληρούμενης προφητείας.<sup>272</sup> Τα αποτελέσματα των SSEP είναι πιο πιθανό να επηρεάσουν τις αποφάσεις των θεραπόντων ιατρών και των συγγενών σχετικά με το WLST συγκριτικά με την κλινική εξέταση ή το ΗΕΓ.<sup>30</sup>

#### Ηλεκτροεγκεφαλογραφία

**Απουσία της ΗΕΓ αντιδραστικότητας.** Στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με TTM η απουσία της ΗΕΓ βασικής αντιδραστικότητας είναι προγνωστικό σημείο κακής έκβασης με 2 [1-7%] FPR<sup>288,310,311</sup> κατά τη διάρκεια της υποθερμίας και με 0 [0-3%] FPR<sup>286,288,310</sup> μετά την επαναθέρμανση στις 48-72h από ROSC. Ωστόσο, σε μια προγνωστική μελέτη σε μυοκλονίες μετά από υποξία, τρεις ασθενείς χωρίς ΗΕΓ αντιδραστικότητα μετά από TTM είχαν καλή έκβαση.<sup>144</sup> Οι περισσότερες από τις προγνωστικές μελέτες με απουσία ΗΕΓ αντιδραστικότητας μετά από καρδιακή ανακοπή είναι από την ίδια ομάδα ερευνητών. Οι περιορισμοί της ΗΕΓ αντιδραστικότητας περιλαμβάνουν την έλλειψη τυποποίησης όσον αφορά τους τρόπους διέγερσης καθώς και μέτρια συμφωνία μεταξύ των βαθμονομητών.<sup>312</sup>

**Status epilepticus.** Στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με TTM, η παρουσία status epilepticus (SE), δηλαδή η παρατεταμένη επιληπτόμορφη δραστηριότητα κατά την

υποθερμία ή αμέσως μετά την επαναθέρμανση<sup>150,291,313</sup> σχεδόν απαρέγκλιτα -αλλά όχι πάντα- ακολουθείται από κακή έκβαση (FPR από 0% ως 6%), ειδικά με την παρουσία ενός αναντίδραστου<sup>150,314</sup> ή ασυνεχούς βασικού ΗΕΓ.<sup>75</sup> Όλες οι μελέτες πάνω στο SE περιελάμβαναν λίγους ασθενείς. Οι ορισμοί του SE δεν ήταν σταθεροί ανάμεσα σε αυτές τις μελέτες.

**Burst-suppression.** Η καταστολή των αιχμών (burst-suppression) έχει πρόσφατα οριστεί ως περισσότερο από το 50% της ΗΕΓ καταγραφής να αποτελείται από περιόδους με ΗΕΓ δυναμικό <10V, με εναλλασσόμενες αιχμές. Ωστόσο, οι περισσότερες προγνωστικές μελέτες δεν συμμορφώνονται με αυτόν τον ορισμό.

Στους κωματώδεις ασθενείς που επιβίωσαν από καρδιακή ανακοπή, είτε αντιμετωπίστηκαν με TTM είτε χωρίς υποθερμία, η καταστολή των αιχμών (burst suppression) είναι συνήθως παροδική. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 24-48h μετά από ROSC<sup>30</sup> στους ασθενείς που δεν αντιμετωπίστηκαν με TTM, αλλά και κατά τη διάρκεια της υποθερμίας στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με TTM<sup>288,306,315</sup> η καταστολή των αιχμών μπορεί να είναι συμβατή με νευρολογική ανάνηψη, ενώ μετά τις 72h από ROSC<sup>75,276,316</sup> μία εμμένουσα μορφολογία καταστολής των αιχμών συσχετίζεται σταθερά με κακή έκβαση. Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι ορισμένες μορφολογίες όπως η μορφολογία των πανομοιότυπων αιχμών,<sup>317</sup> ή η συσχέτιση με το status epilepticus<sup>75</sup> έχουν πολύ υψηλή ειδικότητα στην πρόγνωση της κακής έκβασης.

Εκτός από την προγνωστική της σημασία, η καταγραφή του ΗΕΓ -είτε συνεχής είτε διακεκομμένη- στους κωματώδεις ασθενείς που επιβίωσαν από καρδιακή ανακοπή τόσο κατά τη διάρκεια της υποθερμίας όσο και μετά την επαναθέρμανση είναι χρήσιμη για την εκτίμηση του επιπέδου συνείδησης -το οποίο μπορεί να συγκαλυφθεί από την παρατεταμένη καταστολή, τη νευρομυϊκή δυσλειτουργία ή τις μυοκλονίες- και για την ανίχνευση και την αντιμετώπιση των μη-επιληπτικών σπασμών<sup>18</sup> που μπορεί να εμφανιστούν περίπου στο ένα τέταρτο των κωματωδών ασθενών που επιβίωσαν από καρδιακή ανακοπή.<sup>75,149,291</sup>

#### Βιοδείκτες

Οι NSE και S-100B είναι πρωτεϊνικοί βιοδείκτες που απελευθερώνονται μετά από τραυματισμό στους νευρώνες και στα κύτταρα της γλοίας αντίστοιχα. Οι τιμές τους στο αίμα μετά από καρδιακή ανακοπή είναι πιθανό να συσχετίζονται με το βαθμό της ανοξικής-ισχαιμικής

νευρολογικής βλάβης και συνεπώς με τη βαρύτητα της νευρολογικής έκβασης. Η S-100B είναι λιγότερο καλά τεκμηριωμένη συγκριτικά με την NSE.<sup>319</sup> Τα πλεονεκτήματα των βιοδεικτών έναντι τόσο του HEG όσο και της κλινικής εξέτασης περιλαμβάνουν τα ποσοτικά αποτελέσματα και την πιθανή ανεξαρτησία από την επίδραση των κατασταλτικών. Ο κύριος περιορισμός τους ως προγνωστικός δείκτης είναι η δυσκολία να βρεθεί ένα σταθερό κατώφλι για την αναγνώριση των ασθενών που είναι προορισμένοι να έχουν κακή έκβαση, με υψηλό βαθμό βεβαιότητας. Στην πραγματικότητα, οι συγκεντρώσεις των βιοδεικτών στον ορό είναι από μόνες τους συνεχείς μεταβλητές, γεγονός το οποίο περιορίζει την εφαρμογή τους για την πρόγνωση μιας διχοτομημένης έκβασης, ειδικά όταν είναι επιθυμητό ένα κατώφλι για 0% FPR.

#### *Neuron-specific enolase (NSE)*

Στους ασθενείς που δεν αντιμετωπίστηκαν με TTM, το κατώφλι της NSE για την πρόγνωση της κακής έκβασης με 0% FPR στις 24-72h από το ROSC ήταν 33 mcg/l ή και λιγότερο σε ορισμένες μελέτες.<sup>276,320,321</sup> Όμως σε άλλες μελέτες το κατώφλι ήταν 47,6 mcg/l στις 24h, 65 mcg/l στις 48h και 90,9 mcg/l στις 72h.<sup>302</sup>

Στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με TTM για 0% FPR κυμαινόταν ανάμεσα στα 49,6 mcg/l και 151,4 mcg/l στις 24h,<sup>313,322-326</sup> ανάμεσα στα 25 mcg/l και 151,5 mcg/l στις 48h,<sup>279,313,322-329</sup> και ανάμεσα στα 57,2 mcg/l και 78,9 mcg/l στις 72h.<sup>321,324,327</sup>

Οι κύριοι λόγοι για την παρατηρούμενη διακύμανση στα όρια της NSE περιλαμβάνουν τη χρήση ετερογενών τεχνικών μέτρησης (διακύμανση ανάμεσα στους διαφορετικούς αναλυτές),<sup>330-332</sup> την παρουσία εξωνευρωνικών εστιών προέλευσης των βιοδεικτών (αιμόλυση και νευροενδοκρινικοί όγκοι),<sup>333</sup> και την ανεπαρκή γνώση της κινητικής των συγκεντρώσεων της στο αίμα τις πρώτες μέρες μετά από ROSC. Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η διαγνωστική αξία των επιπέδων της NSE στις 48-72h είναι μεγαλύτερη από ό,τι στις 24h.<sup>323,325,334</sup>

Τα αυξανόμενα επίπεδα της NSE με την πάροδο του χρόνου μπορεί να έχουν μία επιπρόσθετη αξία στην πρόγνωση της κακής έκβασης.<sup>323,324,334</sup> Σε μία δευτερεύουσα ανάλυση της TTM μελέτης, οι τιμές της NSE μετρήθηκαν στις 24, 48 και 72h σε 686 ασθενείς. Οποιαδήποτε αύξηση στις τιμές της NSE ανάμεσα σε οποιαδήποτε δύο σημεία σχετίστηκε με κακή έκβαση.<sup>335</sup>

#### *Απεικόνιση*

##### *CT εγκεφάλου*

Το κυριότερο εύρημα της σφαιρικής ανοξικής-ισχαι-

μικής εγκεφαλικής βλάβης στη CT μετά από καρδιακή ανακοπή είναι το εγκεφαλικό οίδημα,<sup>133</sup> το οποίο γίνεται εμφανές ως μία ελάττωση του βάθους των εγκεφαλικών αυλάκων (επιπέδωση των αυλάκων) και μία άμβλυνση του σημείου σύνδεσης φαιής/λευκής ουσίας (GM/WM), λόγω ελαττωμένης πυκνότητας της GM, η οποία έχει μετρηθεί ποσοτικά ως ο λόγος (GWR) ανάμεσα στις πυκνότητες της GM και WM. Το κατώφλι του GWR για την πρόγνωση της κακής έκβασης με 0% FPR στις προγνωστικές μελέτες κυμαινόταν ανάμεσα στ 1,10 και 1,22.<sup>281,325,336</sup> Οι μέθοδοι για τον υπολογισμό του GWR δεν ήταν σταθεροί ανάμεσα στις μελέτες.

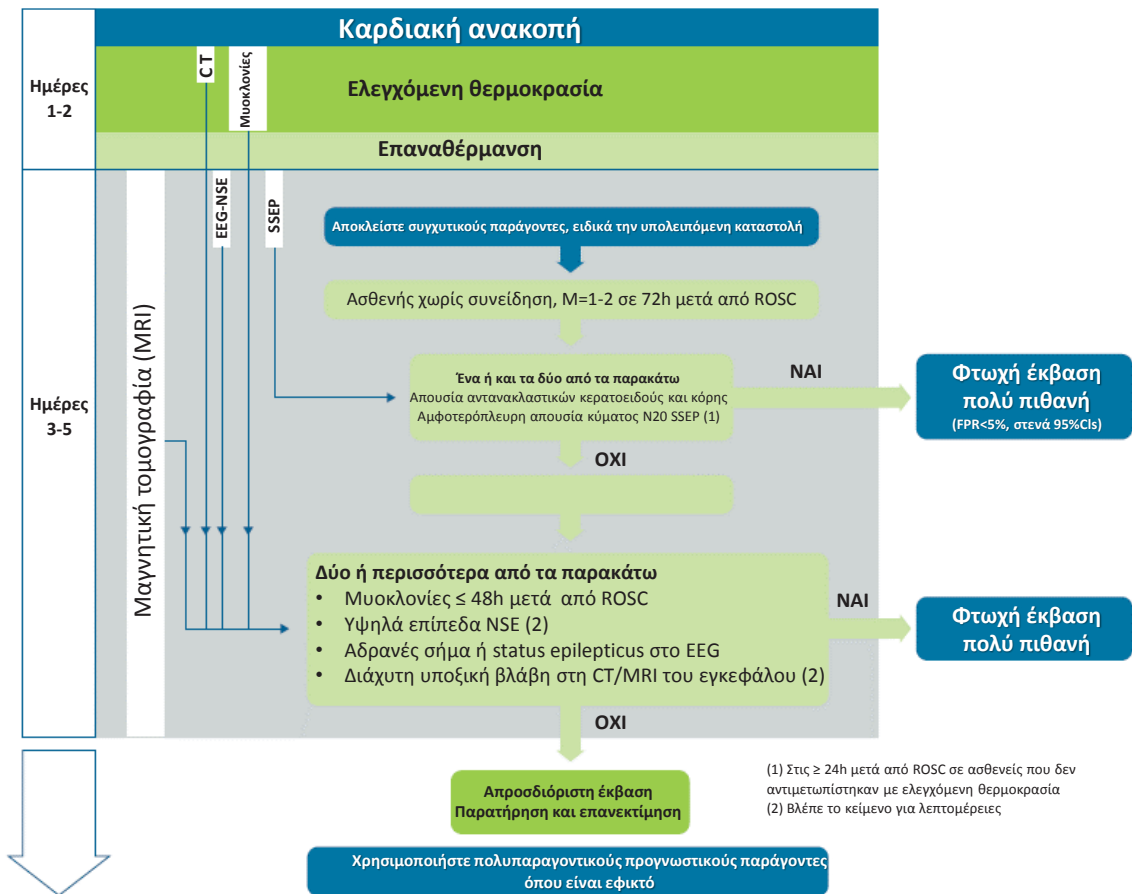
#### *MRI*

Οι μεταβολές στην MRI μετά από σφαιρική ανοξική-ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη οφειλόμενη σε καρδιακή ανακοπή εμφανίζονται ως αυξημένη πυκνότητα στις φλοιικές περιοχές ή τα βασικά γάγγλια στις DWI (Diffusion Weighted Imaging) ακολουθίες. Σε δύο μικρές μελέτες,<sup>337,338</sup> η παρουσία μεγάλων πολυλοβωτών μεταβολών στις DWI ή FLAIR MRI ακολουθίες που πραγματοποιούνται μέσα σε πέντε ημέρες από ROSC σχετιζόταν σταθερά με κακή έκβαση, ενώ οι εστιακές ή μικρού όγκου βλάβες δεν σχετιζόνταν με κακή έκβαση.<sup>329</sup>

Ο εμφανής συντελεστής διάχυσης (ADC: Apparent Diffusion Coefficient) είναι ένας ποσοτικός δείκτης των ισχαιμικών DWI μεταβολών. Τιμές του ADC μεταξύ 700 και 800 x 106mm<sup>2</sup>/s θεωρούνται φυσιολογικές.<sup>339</sup> Οι μετρήσεις του ADC στον εγκέφαλο που χρησιμοποιούνται για προγνωστική εκτίμηση περιλαμβάνουν την ολικού εγκεφάλου ADC,<sup>340</sup> την αναλογία του εγκεφαλικού όγκου με χαμηλό ADC<sup>341</sup> καθώς και την χαμηλότερη τιμή ADC σε συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές όπως ο ινιακός φλοιός.<sup>322,342</sup> Τα όρια της ADC που σχετίζονται με 0% FPR ποικίλουν ανάμεσα στις μελέτες. Αυτές οι μέθοδοι εξαρτώνται εν μέρει από την υποκειμενική απόφαση στην αναγνώριση της περιοχής ενδιαφέροντος που πρόκειται να μελετηθεί και στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων, παρ' όλο που πρόσφατα έχει προταθεί η αυτοματοποιημένη ανάλυση.<sup>343</sup>

Τα πλεονεκτήματα της MRI έναντι της CT εγκεφάλου περιλαμβάνουν μια καλύτερη οριοθέτηση στο χώρο και μια υψηλή ευαισθησία στην αναγνώριση της ισχαιμικής εγκεφαλικής βλάβης. Ωστόσο, η χρήση της μπορεί να είναι προβληματική στους περισσότερους κλινικά ασταθείς ασθενείς.<sup>339</sup> Η MRI μπορεί να αποκαλύψει εκτεταμένες μεταβολές όταν τα αποτελέσματα από άλλους προγνωστικούς δείκτες όπως τα SSEP ή τα οφθαλμικά αντανάκλαστικά είναι φυσιολογικά.<sup>329,339</sup>





**Εικόνα 5.2.** Αλγόριθμος στρατηγικής πρόβλεψης της έκβασης. EEG – ηλεκτροεγκεφαλογραφία. NSE – ειδική νευρωνική ενολάση, SSEP – σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά, ROSC – επάνοδος αυτόματης κυκλοφορίας, M – βαθμολογία στο κινητικό σκέλος της κλίμακας Γλασκώβης.

Όλες οι μελέτες για την πρόγνωση μετά από καρδιακή ανακοπή που χρησιμοποιούν απεικόνιση έχουν μικρό μέγεθος δείγματος με επακόλουθη χαμηλή ακρίβεια και πολύ χαμηλή ποιότητα των ενδείξεων. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες είναι αναδρομικές και οι CT και MRI εγκεφάλου έχουν ζητηθεί με την ευχέρεια του θεράποντος ιατρού, γεγονός το οποίο μπορεί να έχει προκαλέσει μεροληψία επιλογής και να έχει υπερεκτιμήσει την απόδοσή τους.

*Προτεινόμενη προγνωστική στρατηγική*

Μία προσεκτική κλινική νευρολογική εξέταση παραμένει η βάση για την πρόγνωση του κωματώδους ασθενή μετά από καρδιακή ανακοπή.<sup>344</sup> Θα πρέπει να πραγματοποιείται μια ενδελεχής κλινική εξέταση καθημερινά προκειμένου να ανιχνευθούν σημεία νευρολογικής ανάνηψης όπως σκόπιμες κινήσεις, ή να αναγνωριστεί μια

κλινική εικόνα που υποδηλώνει την επέλευση του εγκεφαλικού θανάτου.

Η διαδικασία της εγκεφαλικής ανάνηψης που ακολουθεί τη σφαιρική μετα-ανοξική βλάβη ολοκληρώνεται μέσα σε 72h από την ανακοπή στους περισσότερους ασθενείς.<sup>290,345</sup> Ωστόσο, στους ασθενείς που έχουν πάρει κατασταλτικά σε ≤12 h πριν από την μετά από ROSC νευρολογική εκτίμηση των 72h, η αξιοπιστία της κλινικής εξέτασης μπορεί να είναι ελαττωμένη.<sup>156</sup> Πριν την πραγματοποίηση οριστικής εκτίμησης θα πρέπει να αποκλειστούν μείζονες συμπαρομαρτούντες παράγοντες.<sup>346,347</sup> Εκτός από την καταστολή και το νευρομυϊκό αποκλεισμό αυτοί συμπεριλαμβάνουν την υποθερμία, τη σοβαρή υπόταση, την υπογλυκαιμία, τις μεταβολικές και αναπνευστικές διαταραχές. Θα πρέπει να διακοπούν τα κατασταλτικά και τα μυοχαλαρωτικά φάρμακα για ικανό χρονικό διάστημα προκειμένου να αποφευχθεί η παρεμβολή με την κλινική εξέταση. Τα φάρμακα βραχείας δρά-

σης προτιμώνται όπου είναι δυνατό. Όταν υπάρχει υποψία υπολειπόμενης καταστολής/παράλυσης θα πρέπει να λαμβάνεται ως ενδεχόμενη η χρήση αντιδότην για να αναστραφούν οι επιδράσεις αυτών των φαρμάκων.

Ο αλγόριθμος της προγνωστικής στρατηγικής (Εικόνα 2) είναι εφαρμόσιμος σε όλους τους ασθενείς που παραμένουν κωματώδεις, με απουσία ή με εκτατική κινητική απάντηση στα επώδυνα στις  $\geq 72$  h από ROSC. Τα αποτελέσματα των πρώιμων προγνωστικών δοκιμασιών επίσης λαμβάνονται υπόψη σε αυτό το χρονικό σημείο.

Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη πρώτα οι πιο σοβαροί προγνωστικοί παράγοντες. Αυτοί οι παράγοντες έχουν την υψηλότερη ειδικότητα και ακρίβεια (FPR <5% 95% με CIs <5% στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ελεγχόμενη θερμοκρασία) και έχουν τεκμηριωθεί σε >5 μελέτες από τουλάχιστον τρεις διαφορετικές ομάδες ερευνητών. Αυτοί συμπεριλαμβάνουν τα αμφοτερόπλευρα απόντα αντανακλαστικά της κόρης στις  $\geq 72$  h από ROSC και τα αμφοτερόπλευρα απόντα SSEP N20 κύματα μετά από επαναθέρμανση (αυτό το τελευταίο σημείο μπορεί να εκτιμηθεί στις  $\geq 24$ h από ROSC στους ασθενείς που δεν έχουν αντιμετωπιστεί με ελεγχόμενη θερμοκρασία). Με βάση τις απόψεις των ειδικών προτείνουμε το συνδυασμό της απουσίας των αντανακλαστικών της κόρης με τα βλεφαριδικά αντανακλαστικά για την πρόγνωση της κακής έκβασης σε αυτό το χρονικό σημείο. Τα οφθαλμικά αντανακλαστικά και τα SSEPs διατηρούν την προγνωστική τους αξία ανεξάρτητα από τη θερμοκρασία στόχο.<sup>283,284</sup>

Αν κανένα από τα παραπάνω σημεία δεν είναι παρόν για να προβλέψει την κακή έκβαση, μια ομάδα προγνωστικών δεικτών μικρότερης ακρίβειας μπορεί να εκτιμηθεί, αλλά ο βαθμός της εμπιστοσύνης στην πρόβλεψή τους θα είναι χαμηλότερος. Αυτοί έχουν FPR <5% αλλά ευρύτερα 95% CIs από τους προηγούμενους προγνωστικούς δείκτες και ο ορισμός/κατώφλι τους δεν είναι σταθερά ανάμεσα στις προγνωστικές μελέτες. Αυτοί οι προγνωστικοί δείκτες περιλαμβάνουν την παρουσία πρώιμου status myoclonus (μέσα σε 48h από ROSC), υψηλές τιμές NSE ορού στις 48-72h μετά από ROSC, μία κακοήθης, χωρίς αντίδραση μορφολογία του HEG (καταστολή αιχμών, status epilepticus) μετά την επαναθέρμανση, η παρουσία εκσεσημασμένης ελάττωσης του λόγου GM/WM ή επιπέδωση των αυλάκων στην CT εγκεφάλου μέσα σε 24h μετά από ROSC ή η παρουσία διάχυτων ισχαιμικών μεταβολών στην MRI εγκεφάλου στις 2-5 ημέρες μετά από ROSC. Με βάση τις γνώμες των ειδικών, προτείνεται η αναμονή για τουλάχιστον 24h μετά από την πρώτη προγνωστική εκτίμηση και την επιβεβαίωση της απουσίας συνείδησης με μια κινητική από-

ντηση 1-2 στην κλίμακα Γλασκώβης πριν τη χρήση αυτής της δεύτερης ομάδας προγνωστικών δεικτών. Επίσης προτείνεται ο συνδυασμός τουλάχιστον δύο από αυτούς τους προγνωστικούς δείκτες.

Κανένα ειδικό κατώφλι της NSE για την πρόγνωση της κακής έκβασης με 0% FPR δεν μπορεί να προταθεί επί του παρόντος. Ιδανικά, κάθε εργαστήριο νοσοκομείου που εκτιμά την NSE θα πρέπει να διαμορφώσει τις δικές του φυσιολογικές τιμές και τα cut-off όρια με βάση τη αντιδραστικότητα που χρησιμοποιεί. Η δειγματοληψία σε πολλαπλά χρονικά σημεία προτείνεται για να ανιχνευθεί η τάση στα επίπεδα της NSE και για να ελαττωθεί ο κίνδυνος των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.<sup>335</sup> Θα πρέπει να λαμβάνεται φροντίδα για να αποφευχθεί η αιμόλυση όταν λαμβάνεται δείγμα για NSE.

Παρ' όλο που οι πιο ισχυροί προγνωστικοί δείκτες δεν έδειξαν καθόλου ψευδώς θετικά στις περισσότερες μελέτες, κανένας από αυτούς από μόνος του δεν προβλέπει την κακή έκβαση με απόλυτη βεβαιότητα όταν λαμβάνονται υπόψη και τα σχετικά δεδομένα. Επιπλέον, αυτοί οι προγνωστικοί δείκτες έχουν συχνά χρησιμοποιηθεί για αποφάσεις WLST, με τον κίνδυνο της αυτοεκπληρούμενης προφητείας. Γι' αυτό το λόγο προτείνεται η πρόγνωση να είναι πολυπαραγοντική όπου αυτό είναι δυνατό, ακόμη και με την παρουσία ενός από αυτούς τους προγνωστικούς δείκτες. Εκτός από την αύξηση της ασφάλειας που προκαλεί, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα ότι η πολυπαραγοντική προγνωστική προσέγγιση αυξάνει την ευαισθησία.<sup>286,311,325,348</sup>

Όταν απαιτείται παρατεταμένη καταστολή ή/και παράλυση, για παράδειγμα λόγω της ανάγκης να αντιμετωπιστεί μια σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια, προτείνεται η αναβολή της πρόγνωσης μέχρι να μπορεί να πραγματοποιηθεί μια αξιόπιστη κλινική εξέταση. Οι βιοδείκτες, τα SSEP και οι απεικονιστικές μελέτες μπορούν να παίξουν ένα ρόλο μέσα σε αυτό το πλαίσιο, καθώς δεν είναι ευαίσθητες στην παρεμβολή των φαρμάκων.

Όταν αντιμετωπίζουν μία αβέβαιη έκβαση οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να σκέφτονται την παρατεταμένη παρακολούθηση. Η απουσία κλινικής βελτίωσης με την πάροδο του χρόνου υποδηλώνει χειρότερη έκβαση. Παρ' όλο που έχει περιγραφεί αφύπνιση έως και 25 ημέρες μετά την ανακοπή,<sup>291,298,349</sup> οι περισσότεροι επιζήσαντες θα ανακτήσουν συνείδηση μέσα σε μία εβδομάδα.<sup>31,329,350-352</sup> Σε μία πρόσφατη μελέτη παρατήρησης,<sup>351</sup> το 94% των ασθενών αφύπνισθηκαν μέσα σε 4,5 μέρες από την επαναθέρμανση και το υπόλοιπο 6% αφύπνισθηκε μέσα σε δέκα ημέρες. Ακόμη και αυτοί που αφύπνισθηκαν όνυμα μπορούν να έχουν μια καλή νευρολογική έκβαση.<sup>351</sup>

## Αποκατάσταση

Παρ' όλο που η νευρολογική έκβαση θεωρείται καλή για την πλειοψηφία των ασθενών που επιβιώνουν από καρδιακή ανακοπή, τα γνωστικά και συναισθηματικά προβλήματα και η κόπωση είναι συχνά.<sup>23,24,279,353-356</sup> Οι μακροπρόθεσμες γνωστικές διαταραχές είναι παρούσες στους μισούς από τους ασθενείς που επιβιώνουν.<sup>22,357,358</sup> Συχνά επηρεάζεται η μνήμη και ακολουθούν τα προβλήματα στην προσοχή και στην εκτελεστική λειτουργία (σχεδιασμός και οργάνωση).<sup>23,359</sup> Οι γνωστικές διαταραχές μπορεί να είναι σοβαρές, αλλά κυρίως είναι ήπιες.<sup>22</sup> Σε μία μελέτη, από τους 796 επιζήσαντες ασθενείς με ΟΗΣΑ που εργαζόνταν πριν την καρδιακή ανακοπή το 76,6% επέστρεψαν στην εργασία τους.<sup>360</sup> Τα ήπια γνωστικά προβλήματα συχνά δεν αναγνωρίζονται από τους επαγγελματίες υγείας και δεν μπορούν να ανιχνευθούν με τις κλασσικές κλίμακες έκβασης όπως η Cerebral Performance Categories (CPC) ή η Mini-Mental State Examination (MMSE).<sup>24,361</sup> Τα συναισθηματικά προβλήματα, που περιλαμβάνουν κατάθλιψη, άγχος και μετατραυματικό στρες επίσης είναι συχνά.<sup>362,363</sup> Η κατάθλιψη είναι παρούσα στο 14-45% των επιζήσαντων ασθενών, το άγχος στο 13-61% και τα συμπτώματα του μετατραυματικού στρες εμφανίζονται στο 19-27%.<sup>355</sup> Η κόπωση επίσης είναι μια ενόχληση που αναφέρεται συχνά μετά από καρδιακή ανακοπή. Ακόμα και αρκετά χρόνια μετά από καρδιακή ανακοπή, το 56% των επιζήσαντων ασθενών υποφέρουν από σοβαρή κόπωση.<sup>356</sup>

Δεν είναι μόνο οι ασθενείς που αντιμετωπίζουν προβλήματα. Οι σύντροφοι και οι φροντιστές τους μπορεί να αισθανθούν ιδιαίτερη επιβάρυνση και συχνά έχουν συναισθηματικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων του μετατραυματικού στρες.<sup>356,364</sup> Μετά από την έξοδο από το νοσοκομείο τόσο οι επιζήσαντες ασθενείς όσο και οι φροντιστές τους αντιμετωπίζουν συχνά μια έλλειψη πληροφοριών σε σημαντικά ζητήματα που συμπεριλαμβάνουν τις σωματικές και ψυχικές προκλήσεις, τους εμφυτεύσιμους απινιδωτές (ICD), την ανάκτηση των καθημερινών δραστηριοτήτων, τις συντροφικές σχέσεις και την αλληλεπίδραση με τους επαγγελματίες υγείας.<sup>365</sup> Μία συστηματική ανασκόπηση σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο επίσης έδειξε τη σημασία της ενεργού παροχής πληροφοριών και της εκπαίδευσης των ασθενών.<sup>366</sup>

Τόσο τα γνωστικά όσο και τα συναισθηματικά προβλήματα μπορούν να έχουν σημαντικές επιπτώσεις και να επηρεάσουν την καθημερινή λειτουργικότητα του ασθενή, την επιστροφή του στην εργασία και την ποιότητα ζωής.<sup>356,367,368</sup> Συνεπώς, η συνεχιζόμενη παρακολούθηση και φροντίδα μετά την έξοδο από το νοσοκομείο είναι απαραίτητα. Παρ' όλο που τα δεδομένα για τη φάση της αποκατάστασης φαίνονται σπάνια, τρεις ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι η έκβαση μετά από καρδιακή ανακοπή μπορεί να βελτιωθεί.<sup>369-371</sup> Πρώτα απ' όλα, μία νοσηλευτική παρέμβαση έντεκα συνεδριών ελάττωσε την καρδιαγγειακή θνητότητα και τα συμπτώματα κατάθλιψης. Αυτό το πέτυχε εστιάζοντας στην φυσιολογική χαλάρωση, την αυτοδιαχείριση, τις στρατηγικές αντιμετώπισης της κατάστασης και την εκπαίδευση σε ζητήματα υγείας.<sup>369</sup> Μία άλλη νοσηλευτική παρέμβαση φάνηκε να βελτιώνει τα σωματικά συμπτώματα, το άγχος, την αυτοπεποίθηση και την επίγνωση της ασθένειας.<sup>370,371</sup> Αυτή η παρέμβαση αποτελούνταν από οκτώ τηλεφωνικές συνεδρίες, ένα σύστημα νοσηλευτικής ειδοποίησης 24/7 και ένα φυλλάδιο πληροφοριών και κατευθύνονταν στη βελτίωση της αυτό-αποτελεσματικότητας, των απαιτήσεων αποτελεσματικότητας και στην προώθηση των συμπεριφορικών ικανοτήτων αυτοδιαχείρισης.<sup>372</sup> Μία τρίτη παρέμβαση που ονομαζόταν «Μείνε ακίνητος... και προχώρα» βελτίωσε τη συνολική συναισθηματική κατάσταση, το άγχος και την ποιότητα ζωής και επίσης κατέληξε στην ταχύτερη επιστροφή στη δουλειά.<sup>373</sup> Αυτή η παρέμβαση στόχευε στην πρόληψη ανίχνευση γνωστικών και συναισθηματικών προβλημάτων, στην παροχή πληροφορίας και υποστήριξης, στην προώθηση της αυτοδιαχείρισης και στην παραπομπή σε εξειδικευμένη φροντίδα εάν αυτό απαιτείται.<sup>374,375</sup> Σε γενικές γραμμές αποτελούνταν από μόνο μία ή δύο συμβουλευτικές συνεδρίες με εξειδικευμένη νοσηλεύτρια και συμπεριελάμβανε την παροχή ειδικού ενημερωτικού φυλλαδίου.

Η οργάνωση της παρακολούθησης (follow-up) μετά την καρδιακή ανακοπή ποικίλει ευρέως ανάμεσα στα νοσοκομεία και τις διάφορες ευρωπαϊκές χώρες. Η φροντίδα κατά το follow-up θα πρέπει να οργανωθεί συστηματικά και μπορεί να παρέχεται από έναν ιατρό ή μία εξειδικευμένη νοσηλεύτρια. Περιλαμβάνει τουλάχιστον τα ακόλουθα σημεία:

*Ανίχνευση γνωστικών διαταραχών.* Δεν υπάρχει αυτή τη στιγμή χρυσός κανόνας για το πώς πραγματοποιείται μία τέτοια ανίχνευση. Ένα καλό πρώτο βήμα είναι να ερωτηθεί ο ασθενής και ο συγγενής ή φροντιστής του για πιθανά γνωστικά προβλήματα (για παράδειγμα προβλήματα με τη μνήμη, την προσοχή, το σχεδιασμό). Αν είναι εφικτό, θα πρέπει να χορηγηθεί ένα δομημένο ερωτηματολόγιο ή λίστα ελέγχου όπως η Checklist Cognition and Emotion,<sup>376</sup> ή ένα σύντομο εργαλείο γνωστικής ανίχνευσης όπως το Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (ελεύθερα διαθέσιμο σε πολλές γλώσσες στον



ιστότοπο <http://www.mocatest.org>). Στις περιπτώσεις όπου υπάρχουν σημεία γνωστικής διαταραχής θα πρέπει ο ασθενής να παραπέμπεται σε νευροψυχολόγο για νευροψυχολογική εκτίμηση ή σε ειδικό φυσικής ιατρικής και αποκατάστασης για την ένταξη σε πρόγραμμα αποκατάστασης.<sup>377</sup>

**Ανίχνευση για συναισθηματικά προβλήματα.** Θα πρέπει να ρωτήσουμε τον ασθενή αν παρουσιάζει συναισθηματικά προβλήματα, όπως συμπτώματα κατάθλιψης, άγχους ή μετατραυματικού στρες. Τα γενικά μέτρα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν περιλαμβάνουν τη Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) και την Impact of Event Scale.<sup>378,379</sup> Σε περίπτωση συναισθηματικών διαταραχών θα πρέπει ο ασθενής να παραπέμπεται σε ψυχολόγο ή ψυχίατρο για περαιτέρω εξέταση και θεραπεία.<sup>355</sup>

**Παροχή πληροφοριών.** Θα πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για τις πιθανές μη-καρδιακές συνέπειες της καρδιακής ανακοπής, συμπεριλαμβανομένης της νητικής δυσλειτουργίας, των συναισθηματικών προβλημάτων και της κόπωσης. Άλλα θέματα που μπορούν να συζητηθούν περιλαμβάνουν την καρδιακή νόσο, τους ICDs, την επανάκτηση των καθημερινών δραστηριοτήτων, τις συντροφικές σχέσεις και τη σεξουαλικότητα, την συσχέτιση με τους παρόχους υπηρεσιών υγείας και το φόρτο των φροντιστών.<sup>365</sup> Το καλύτερο είναι να συνδυάζονται οι γραπτές πληροφορίες με τη δυνατότητα προσωπικής συμβουλευτικής. Ένα παράδειγμα ενημερωτικού φυλλαδίου είναι διαθέσιμο (στα Ολλανδικά και στα Αγγλικά).<sup>373,374</sup>

## Δωρεά οργάνων

Η δωρεά οργάνων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε όσους έχουν πετύχει ROSC και πληρούν τα κριτήρια θανάτου με βάση τα νευρολογικά κριτήρια.<sup>380</sup> Σε αυτούς τους κωματώδεις ασθενείς στους οποίους λαμβάνεται η απόφαση για την απόσυρση της υποστηρικτικής θεραπείας, η δωρεά οργάνων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μετά την επέλευση του κυκλοφορικού θανάτου. Η δωρεά οργάνων μπορεί επίσης να ληφθεί υπόψη στους ασθενείς εκείνους όπου η CPR δεν υπήρξε αποτελεσματική για την επίτευξη ROSC. Όλες οι αποφάσεις που αφορούν στη δωρεά οργάνων πρέπει να ακολουθούν τις τοπικές νομικές και ηθικές προϋποθέσεις, καθώς αυτές διαφέρουν σε διαφορετικά περιβάλλοντα.

Μη τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι η επιβίωση του μοσχεύματος στον ένα χρόνο είναι παρόμοια από δότες που είχαν υποβληθεί σε CPR συγκριτικά με δότες που δεν είχαν υποβληθεί σε CPR: καρδιές ενηλίκων

(3230 όργανα<sup>381-387</sup>), πνεύμονες ενηλίκων (1031 όργανα<sup>383,385,388</sup>), νεφροί ενηλίκων (5000 όργανα<sup>381,383</sup>), ήπατα ενηλίκων (2911 όργανα<sup>381,383</sup>) και έντερα ενηλίκων (25 όργανα<sup>383</sup>).

Μη τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξαν επίσης ότι η επιβίωση του μοσχεύματος στον ένα χρόνο ήταν παρόμοια όταν η λήψη των οργάνων έγινε από δότες με συνεχιζόμενη CPR, σε σύγκριση με άλλου είδους δότες νεφρών ενηλίκων (199 όργανα<sup>389-391</sup>) ή ήπατος ενηλίκων (60 όργανα<sup>390,392,393</sup>).

Συμπαγή όργανα έχουν μεταμοσχευθεί με επιτυχία μετά από κυκλοφορικό θάνατο. Αυτή η ομάδα ασθενών παρέχει τη δυνατότητα να αυξηθεί η δεξαμενή από δότες οργάνων. Η αφαίρεση οργάνων από δότες μετά από κυκλοφορικό θάνατο (DCD) διακρίνεται σε ελεγχόμενη ή μη ελεγχόμενη.<sup>394,395</sup> Η ελεγχόμενη δωρεά συμβαίνει μετά από προγραμματισμένη απόσυρση της θεραπείας μετά από κακώσεις ή ασθένειες μη συμβατές με την επιβίωση. Η μη ελεγχόμενη δωρεά περιγράφει τη δωρεά από ασθενείς με αποτυχημένη CPR στους οποίους ελήφθη η απόφαση της διακοπής της CPR. Μόλις διαγνωσθεί ο θάνατος, η εκτίμηση που περιλαμβάνει μια προκαθορισμένη περίοδο παρατήρησης προκειμένου να επιβεβαιωθεί ή μη επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας,<sup>396</sup> πραγματοποιείται η διατήρηση και αφαίρεση των οργάνων. Οι διάφορες παράμετροι της μη ελεγχόμενης δωρεάς οργάνων είναι πολύπλοκες και αμφιλεγόμενες, καθώς ορισμένες από τις τεχνικές που εφαρμόζονται κατά τη διάρκεια της CPR στην προσπάθεια να επιτευχθεί ROSC χρησιμοποιούνται επίσης και για τη διατήρηση των οργάνων μετά την επιβεβαίωση του θανάτου, π.χ. μηχανικές θωρακικές συμπίεσεις και εξωσωματική κυκλοφορία. Συνεπώς, θα πρέπει να ακολουθούνται τα τοπικά πρωτόκολλα που προκύπτουν κατόπιν συμφωνίας.

## Ανίχνευση συγγενών ανωμαλιών

Πολλά θύματα αιφνίδιου καρδιακού θανάτου έχουν σιωπηρές δομικές καρδιακές νόσους, συνήθως στεφανιαία νόσο αλλά επίσης και πρωτοπαθή σύνδρομο αρρυθμίας, καρδιομυοπάθειες, οικογενή υπερχοληστερολαιμία και πρώιμη ισχαιμική καρδιακή νόσο. Η ανίχνευση των συγγενών ανωμαλιών είναι κριτικής σημασίας για την πρωτογενή πρόληψη στους συγγενείς, καθώς μπορεί να επιτρέψει την προληπτική αντιαρρυθμική αγωγή και την ιατρική παρακολούθηση.<sup>397-399</sup> Αυτή η ανίχνευση πρέπει να πραγματοποιείται με την κλινική εξέταση, την ηλεκτροφυσιολογία και την καρδιακή απεικόνιση. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις, θα πρέπει να ερευνώνται οι

γενετικές μεταλλάξεις που σχετίζονται με κληρονομικές καρδιακές νόσους.<sup>400</sup>

## Κέντρα καρδιακής ανακοπής

Υπάρχει μεγάλη διακύμανση στην επιβίωση ανάμεσα στα νοσοκομεία που αντιμετωπίζουν ασθενείς μετά από αναζωογόνηση από καρδιακή ανακοπή.<sup>9,13,16,17,401-403</sup> Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει μία συσχέτιση ανάμεσα στην επιβίωση ως την έξοδο από το νοσοκομείο και τη μεταφορά σε κέντρο καρδιακής ανακοπής αλλά δεν υπάρχει συμφωνία για τους νοσοκομειακούς παράγοντες που σχετίζονται περισσότερο με την έκβαση των ασθενών.<sup>4,5,9,17,401,404-416</sup> Επίσης υπάρχει ασυμφωνία ως προς τις υπηρεσίες που συνολικά ορίζουν ένα κέντρο καρδιακής ανακοπής. Οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι ένα τέτοιο κέντρο θα πρέπει να έχει ένα εργαστήριο καρδιακού καθετηριασμού που να είναι άμεσα διαθέσιμο 24/7 καθώς και τα μέσα ώστε να παρέχει στοχευμένη διαχείριση της θερμοκρασίας. Η διαθεσιμότητα μιας νευρολογικής υπηρεσίας που να παρέχει νευροηλεκτροφυσιολογική παρακολούθηση (ηλεκτροεγκεφαλογράφημα - ΗΕΓ) και εξετάσεις (π.χ. ΗΕΓ και σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά -SSEPs) είναι επίσης απαραίτητη.

Υπάρχουν κάποιες χαμηλού επιπέδου ενδείξεις ότι οι ΜΕΘ που δέχονται πάνω από 50 ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή το χρόνο παρουσιάζουν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης από αυτές που δέχονται λιγότερα από 20 περιστατικά το χρόνο.<sup>17</sup> Ωστόσο, οι διαφορές στην αντιμεξή των περιστατικών μπορεί να ευθύνονται για αυτές τις διαφορές. Μία μελέτη παρατήρησης έδειξε ότι η μη σταθμισμένη επιβίωση ως την έξοδο από το νοσοκομείο ήταν μεγαλύτερη στα νοσοκομεία που δέχονταν  $\geq 40$  ασθενείς με καρδιακή ανακοπή/χρόνο συγκριτικά με όσα δέχονται  $< 40$  το χρόνο, αλλά αυτή η διαφορά εξαφανίστηκε μετά τη στάθμιση για παράγοντες που αφορούν στον ασθενή.<sup>417</sup>

Διάφορες μελέτες με ιστορικές ομάδες ελέγχου έδειξαν βελτιωμένη επιβίωση μετά την εφαρμογή ενός συνολικού πακέτου φροντίδας μετά την αναζωογόνηση που περιλαμβάνει ήπια προκλητή υποθερμία και διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση.<sup>7,10,11,418</sup>

Υπάρχουν επίσης ενδείξεις βελτιωμένης επιβίωσης μετά από εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή σε μεγάλα νοσοκομεία με εξοπλισμό καρδιακού καθετηριασμού συγκριτικά με μικρότερα νοσοκομεία χωρίς εξοπλισμό καρδιακού καθετηριασμού.<sup>9</sup> Σε μία μελέτη 3981 ασθενών που έφτασαν με διατήρηση του σφυγμού σε κάποιο τα 151 νοσοκομεία, οι ερευνητές του Resuscitation Outcome Consortium (ROC) έδειξαν ότι η πρώιμη στεφανιαία παρέμβαση και η ήπια προκλητή υποθερμία σχετίζονταν με ευνοϊκή έκβαση.<sup>84</sup> Αυτές οι παρεμβάσεις ήταν συχνότερες στα νοσοκομεία που αντιμετώπιζαν μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με ΟΗCA ανά έτος.

Διάφορες μελέτες εξωνοσοκομειακής ανακοπής απέτυχαν να δείξουν οποιαδήποτε επίδραση του χρονικού διαστήματος μεταφοράς από το σημείο του συμβάντος μέχρι το νοσοκομείο υποδοχής στην έξοδο από το νοσοκομείο εφ' όσον η ROSC επιτυγχάνονταν στο σημείο του συμβάντος και τα διαστήματα μεταφοράς ήταν σύντομα (3-11 λεπτά).<sup>406,412,413</sup> Αυτό υπονοεί ότι μπορεί να είναι ασφαλές να παρακάμπτονται τα τοπικά νοσοκομεία και να μεταφέρεται ο ασθενής μετά από καρδιακή ανακοπή σε ένα τοπικό κέντρο καρδιακής ανακοπής. Υπάρχουν έμμεσα δεδομένα ότι τα τοπικά συστήματα φροντίδας κατά την καρδιακή αναζωογόνηση.<sup>442</sup>

Τα επακόλουθα από όλα αυτά τα δεδομένα είναι ότι τα εξειδικευμένα κέντρα καρδιακής ανακοπής και τα εξειδικευμένα συστήματα φροντίδας μπορούν να είναι αποτελεσματικά.<sup>443-446</sup> Παρά την απουσία υψηλής ποιότητας δεδομένων που να υποστηρίζουν την εφαρμογή των κέντρων καρδιακής ανακοπής, φαίνεται πιθανό ότι η ανάπτυξη της φροντίδας μετά την καρδιακή ανακοπή σε περιφερειακό επίπεδο θα υιοθετηθεί από τις περισσότερες χώρες.

## Σύγκρουση συμφερόντων

Jerry P. Nolan	Editor-in-Chief Resuscitation
Alain Cariou	Speakers honorarium BARD-France
Bernd W. Böttiger	No conflict of interest reported
Charles D. Deakin	Director Prometheus Medical Ltd.
Claudio Sandroni	No conflict of interest reported
Hans Friberg	Speakers honorarium Bard Medical-Natus Inc.
Jasmeet Soar	Editor Resuscitation
Kjetil Sunde	No conflict of interest reported
Tobias Cronberg	No conflict of interest reported
Veronique R.M. Moulaert	No conflict of interest reported

## Βιβλιογραφία

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



- Coll Cardiol 2002;40:2110-6.
33. Ruiz-Bailen M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S, et al. Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2005;66:175-81.
  34. Chalkias A, Xanthos T. Pathophysiology and pathogenesis of post-resuscitation myocardial stunning. *Heart Fail Rev* 2012;17:117-28.
  35. Cerchiari EL, Safar P, Klein E, Diven W. Visceral, hematologic and bacteriologic changes and neurologic outcome after cardiac arrest in dogs. The visceral post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 1993;25:119-36.
  36. Adrie C, Monchi M, Laurent I, et al. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:21-8.
  37. Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N, et al. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation* 2013;84:60-5.
  38. Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, et al. Multiple organ dysfunction after return of spontaneous circulation in postcardiac arrest syndrome. *Crit Care Med* 2013;41:1492-501.
  39. Bottiger BW, Bohrer H, Boker T, Motsch J, Aulmann M, Martin E. Platelet factor 4 release in patients undergoing cardiopulmonary resuscitation - can reperfusion be impaired by platelet activation? *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:631-5.
  40. Bottiger BW, Motsch J, Braun V, Martin E, Kirschfink M. Marked activation of complement and leukocytes and an increase in the concentrations of soluble endothelial adhesion molecules during cardiopulmonary resuscitation and early reperfusion after cardiac arrest in humans. *Crit Care Med* 2002;30:2473-80.
  41. Bottiger BW, Motsch J, Bohrer H, et al. Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation* 1995;92:2572-8.
  42. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation* 2002;106:562-8.
  43. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care* 2004;10:208-12.
  44. Huet O, Dupic L, Batteux F, et al. Postresuscitation syndrome: potential role of hydroxyl radical-induced endothelial cell damage. *Crit Care Med* 2011;39:1712-20.
  45. Fink K, Schwarz M, Feldbrugge L, et al. Severe endothelial injury and subsequent repair in patients after successful cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care* 2010;14:R104.
  46. van Genderen ME, Lima A, Akkerhuis M, Bakker J, van Bommel J. Persistent peripheral and microcirculatory perfusion alterations after out-of-hospital cardiac arrest are associated with poor survival. *Crit Care Med* 2012;40:2287-94.
  47. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M, et al. Systemic inflammatory response and potential prognostic implications after out-of-hospital cardiac arrest: a substudy of the target temperature management trial. *Crit Care Med* 2015;43:1223-32.
  48. Sutherasan Y, Penuelas O, Muriel A, et al. Management and outcome of mechanically ventilated patients after cardiac arrest. *Crit Care* 2015;19:215.
  49. Pilcher J, Weatherall M, Shirtcliffe P, Bellomo R, Young P, Beasley R. The effect of hyperoxia following cardiac arrest - a systematic review and meta-analysis of animal trials. *Resuscitation* 2012;83:417-22.
  50. Zwemer CF, Whitesall SE, D'Alecy LG. Cardiopulmonary-cerebral resuscitation with 100% oxygen exacerbates neurological dysfunction following nine minutes of normothermic cardiac arrest in dogs. *Resuscitation* 1994;27:159-70.
  51. Richards EM, Fiskum G, Rosenthal RE, Hopkins I, McKenna MC. Hyperoxic reperfusion after global ischemia decreases hippocampal energy metabolism. *Stroke* 2007;38:1578-84.
  52. Vereczki V, Martin E, Rosenthal RE, Hof PR, Hoffman GE, Fiskum G. Normoxic resuscitation after cardiac arrest protects against hippocampal oxidative stress, metabolic dysfunction, and neuronal death. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:821-35.
  53. Liu Y, Rosenthal RE, Haywood Y, Miljkovic-Lolic M, Vanderhoek JY, Fiskum G. Normoxic ventilation after cardiac arrest reduces oxidation of brain lipids and improves neurological outcome. *Stroke* 1998;29:1679-86.
  54. Balan IS, Fiskum G, Hazelton J, Cotto-Cumba C, Rosenthal RE. Oximetry-guided reoxygenation improves neurological outcome after experimental cardiac arrest. *Stroke* 2006;37:3008-13.
  55. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA* 2010;303:2165-71.
  56. Kilgannon JH, Jones AE, Parrillo JE, et al. Relationship between supranormal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Circulation* 2011;123:2717-22.
  57. Janz DR, Hollenbeck RD, Pollock JS, McPherson JA, Rice TW. Hyperoxia is associated with increased mortality in patients treated with mild therapeutic hypothermia after sudden cardiac arrest. *Crit Care Med* 2012;40:3135-9.
  58. Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM, et al. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care* 2011;15:R90.
  59. Wang CH, Chang WT, Huang CH, et al. The effect of hyperoxia on survival following adult cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Resuscitation* 2014;85:1142-8.
  60. Young P, Bailey M, Bellomo R, et al. HyperOxic Therapy OR NormOxic Therapy after out-of-hospital cardiac arrest (HOT OR NOT): a randomised controlled feasibility trial. *Resuscitation* 2014;85:1686-91.
  61. Stub D, Smith K, Bernard S, et al. Air versus oxygen in ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015;131:2143-50.
  62. Menon DK, Coles JP, Gupta AK, et al. Diffusion limited oxygen delivery following head injury. *Crit Care Med* 2004;32:1384-90.
  63. Bouzat P, Suys T, Sala N, Oddo M. Effect of moderate hyperventilation and induced hypertension on cerebral tissue oxygenation after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013;84:1540-5.
  64. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE. Cerebrovascular reactivity in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Stroke* 1997;28:1569-73.
  65. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE. A comparison of near-infrared spectroscopy and jugular bulb oximetry in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Anaesthesia* 1998;53:13-9.
  66. Roine RO, Launes J, Nikkinen P, Lindroth L, Kaste M. Regional cerebral blood flow after human cardiac arrest. A hexamethylpropyleneamine oxime single photon emission computed tomographic study. *Arch Neurol* 1991;48:625-9.
  67. Beckstead JE, Tweed WA, Lee J, MacKeen WL. Cerebral blood flow and metabolism in man following cardiac arrest. *Stroke* 1978;9:569-73.
  68. Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, Mittal N, Wooden J, Trzeciak S. Association between postresuscitation partial pressure

- of arterial carbon dioxide and neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome. *Circulation* 2013;127:2107–13.
69. Schneider AG, Eastwood GM, Bellomo R, et al. Arterial carbon dioxide tension and outcome in patients admitted to the intensive care unit after cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:927–34.
70. Vaahersalo J, Bendel S, Reinikainen M, et al. Arterial blood gas tensions after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: associations with long-term neurologic outcome. *Crit Care Med* 2014;42:1463–70.
71. Falkenbach P, Kamarainen A, Makela A, et al. Incidence of iatrogenic dyscarbia during mild therapeutic hypothermia after successful resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:990–3.
72. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013;369:2126–36.
73. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2013;17:R43.
74. Saliccioli JD, Cocchi MN, Rittenberger JC, et al. Continuous neuromuscular blockade is associated with decreased mortality in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2013;84:1728–33.
75. Rundgren M, Westhall E, Cronberg T, Rosen I, Friberg H. Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Crit Care Med* 2010;38:1838–44.
76. Miller AC, Rosati SF, Suffredini AF, Schrumph DS. A systematic review and pooled analysis of CPR-associated cardiovascular and thoracic injuries. *Resuscitation* 2014;85:724–31.
77. Kashiwagi Y, Sasakawa T, Tampo A, et al. Computed tomography findings of complications resulting from cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2015;88:86–91.
78. Larsen JM, Ravkilde J. Acute coronary angiography in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest – a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2012;83:1427–33.
79. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629–33.
80. Camuglia AC, Randhawa VK, Lavi S, Walters DL. Cardiac catheterization is associated with superior outcomes for survivors of out of hospital cardiac arrest: review and meta-analysis. *Resuscitation* 2014;85:1533–40.
81. Grasner JT, Meybohm P, Caliebe A, et al. Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. *Crit Care* 2011;15:R61.
82. Garcia-Tejada J, Jurado-Roman A, Rodriguez J, et al. Post-resuscitation electrocardiograms, acute coronary findings and in-hospital prognosis of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:1245–50.
83. Nikolaou NI, Arntz HR, Bellou A, Beygui F, Bossaert LL, Cariou A. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 8. Initial management of acute coronary syndromes resuscitation. *Resuscitation* 2015;95:263–76.
84. Callaway CW, Schmicker RH, Brown SP, et al. Early coronary angiography and induced hypothermia are associated with survival and functional recovery after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:657–63.
85. Dumas F, White L, Stubbs BA, Cariou A, Rea TD. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:21–7.
86. Zanuttini D, Armellini I, Nucifora G, et al. Predictive value of electrocardiogram in diagnosing acute coronary artery lesions among patients without-of-hospital-cardiac-arrest. *Resuscitation* 2013;84:1250–4.
87. Dumas F, Manzo-Silberman S, Fichet J, et al. Can early cardiac troponin I measurement help to predict recent coronary occlusion in out-of-hospital cardiac arrest survivors? *Crit Care Med* 2012;40:1777–84.
88. Sideris G, Voicu S, Dillinger JG, et al. Value of post-resuscitation electrocardiogram in the diagnosis of acute myocardial infarction in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2011;82:1148–53.
89. Muller D, Schnitzer L, Brandt J, Arntz HR. The accuracy of an out-of-hospital 12-lead ECG for the detection of ST-elevation myocardial infarction immediately after resuscitation. *Ann Emerg Med* 2008;52:658–64.
90. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:200–7.
91. Radsel P, Knafelj R, Kocjancic S, Noc M. Angiographic characteristics of coronary disease and postresuscitation electrocardiograms in patients with aborted cardiac arrest outside a hospital. *Am J Cardiol* 2011;108:634–8.
92. Hollenbeck RD, McPherson JA, Mooney MR, et al. Early cardiac catheterization is associated with improved survival in comatose survivors of cardiac arrest without STEMI. *Resuscitation* 2014;85:88–95.
93. Redfors B, Ramunddal T, Angeras O, et al. Angiographic findings and survival in patients undergoing coronary angiography due to sudden cardiac arrest in Western Sweden. *Resuscitation* 2015;90:13–20.
94. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M, et al. Emergency coronary angiography in comatose cardiac arrest patients: do real-life experiences support the guidelines? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:291–301.
95. Dankiewicz J, Nielsen N, Annborn M, et al. Survival in patients without acute ST elevation after cardiac arrest and association with early coronary angiography: a post hoc analysis from the TTM trial. *Intensive Care Med* 2015;41:856–64.
96. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *Euro Intervention* 2014;10:31–7.
97. Chelly J, Mongardon N, Dumas F, et al. Benefit of an early and systematic imaging procedure after cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest) registry. *Resuscitation* 2012;83:1444–50.
98. Arnaout M, Mongardon N, Deye N, et al. Out-of-hospital cardiac arrest from brain cause: epidemiology, clinical features, and outcome in a multicenter cohort. *Crit Care Med* 2015;43:453–60.
99. Caputo ND, Stahmer C, Lim G, Shah K. Whole-body computed tomographic scanning leads to better survival as opposed to selective scanning in trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;77:534–9.
100. Truhlar A, Deakin CD, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 4. Cardiac

- arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015;95:147–200.
101. Bro-Jeppesen J, Annborn M, Hassager C, et al. Hemodynamics and vasopressor support during targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc study of the targeted temperature management trial. *Crit Care Med* 2015;43:318–27.
  102. Chang WT, Ma MH, Chien KL, et al. Postresuscitation myocardial dysfunction: correlated factors and prognostic implications. *Intensive Care Med* 2007;33:88–95.
  103. Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, et al. Postresuscitation left ventricular systolic and diastolic dysfunction: treatment with dobutamine. *Circulation* 1997;95:2610–3.
  104. Vasquez A, Kern KB, Hilwig RW, Heidenreich J, Berg RA, Ewy GA. Optimal dosing of dobutamine for treating post-resuscitation left ventricular dysfunction. *Resuscitation* 2004;61:199–207.
  105. Manzo-Silberman S, Fichet J, Mathonnet A, et al. Percutaneous left ventricular assistance in post cardiac arrest shock: comparison of intra aortic blood pump and IMPELLA Recover LP2.5. *Resuscitation* 2013;84:609–15.
  106. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287–96.
  107. Ahmad Y, Sen S, Shun-Shin MJ, et al. Intra-aortic balloon pump therapy for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;175:931–9.
  108. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580–637.
  109. Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683–93.
  110. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Beilby M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496–506.
  111. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301–11.
  112. Beylin ME, Perman SM, Abella BS, et al. Higher mean arterial pressure with or without vasoactive agents is associated with increased survival and better neurological outcomes in comatose survivors of cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2013;39:1981–8.
  113. Kilgannon JH, Roberts BW, Jones AE, et al. Arterial blood pressure and neurologic outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 2014;42:2083–91.
  114. Walters EL, Morawski K, Dorotta I, et al. Implementation of a post-cardiac arrest care bundle including therapeutic hypothermia and hemodynamic optimization in comatose patients with return of spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest: a feasibility study. *Shock* 2011;35:360–6.
  115. Zeiner A, Sunder-Plassmann G, Sterz F, et al. The effect of mild therapeutic hypothermia on renal function after cardiopulmonary resuscitation in men. *Resuscitation* 2004;60:253–61.
  116. Torgersen C, Meichtry J, Schmittinger CA, et al. Haemodynamic variables and functional outcome in hypothermic patients following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:798–804.
  117. Post H, Schmitto JD, Steendijk P, et al. Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction. *Acta Physiol (Oxf)* 2010;199:43–52.
  118. Staer-Jensen H, Sunde K, Olasveengen TM, et al. Bradycardia during therapeutic hypothermia is associated with good neurologic outcome in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2014;42:2401–8.
  119. Thomsen JH, Hassager C, Bro-Jeppesen J, et al. Sinus bradycardia during hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest – a new marker of favorable outcome? *Resuscitation* 2015;89:36–42.
  120. Pene F, Hyvernat H, Mallet V, et al. Prognostic value of relative adrenal insufficiency after out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2005;31:627–33.
  121. Hekimian G, Bagnon T, Thuong M, et al. Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation. *Shock* 2004;22:116–9.
  122. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C, et al. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:270–9.
  123. Mentzelopoulos SD, Zakyntinos SG, Tzoufi M, et al. Vasopressin, epinephrine, and corticosteroids for in-hospital cardiac arrest. *Arch Intern Med* 2009;169:15–24.
  124. Lee DS, Green LD, Liu PP, et al. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1573–82.
  125. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28:2256–95.
  126. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–619.
  127. John RM, Tedrow UB, Koplan BA, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Lancet* 2012;380:1520–9.
  128. Soar J, Callaway CW, Aibiki M, et al. Part 4: advanced life support: 2015 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2015;95:e71–122.
  129. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE. Cerebral blood flow after cardiac arrest. *Neth J Med* 2000;57:106–12.
  130. Angelos MG, Ward KR, Hobson J, Beckley PD. Organ blood flow following cardiac arrest in a swine low-flow cardiopulmonary bypass model. *Resuscitation* 1994;27:245–54.
  131. Fischer M, Bottiger BW, Popov-Cenic S, Hossmann KA. Thrombolysis using plasminogen activator and heparin reduces cerebral no-reflow after resuscitation from cardiac arrest: an experimental study in the cat. *Intensive Care Med* 1996;22:1214–23.
  132. Sakabe T, Tateishi A, Miyauchi Y, et al. Intracranial pressure following cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 1987;13:256–9.
  133. Morimoto Y, Kemmotsu O, Kitami K, Matsubara I, Tedo I. Acute brain swelling after out-of-hospital cardiac arrest: pathogenesis and outcome. *Crit Care Med* 1993;21:104–10.
  134. Nishizawa H, Kudoh I. Cerebral autoregulation is impaired in patients resuscitated after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:1149–53.
  135. Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 2001;32:128–32.
  136. Ameloot K, Genbrugge C, Meex I, et al. An observational near-infrared spectroscopy study on cerebral autoregulation in post-cardiac arrest patients: time to drop ‘one-size-fits-all’



- hemodynamic targets? *Resuscitation* 2015;90:121–6.
137. Chamorro C, Borrallo JM, Romera MA, Silva JA, Balandin B. Anesthesia and analgesia protocol during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a systematic review. *Anesth Analg* 2010;110:1328–35.
  138. Bjelland TW, Dale O, Kaisen K, et al. Propofol and remifentanyl versus midazolam and fentanyl for sedation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a randomised trial. *Intensive Care Med* 2012;38:959–67.
  139. Hellstrom J, Owall A, Martling CR, Sackey PV. Inhaled isoflurane sedation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a case series. *Crit Care Med* 2014;42:e161–6.
  140. Knapp J, Bergmann G, Bruckner T, Russ N, Bottiger BW, Popp E. Pre- and postconditioning effect of Sevoflurane on myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation in rats. *Resuscitation* 2013;84:1450–5.
  141. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003;289:2983–91.
  142. De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, Guyatt G, Meade M, Outin H. Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive Care Med* 2000;26:275–85.
  143. Snyder BD, Hauser WA, Loewenson RB, Leppik IE, Ramirez-Lassepas M, Gum-nit RJ. Neurologic prognosis after cardiopulmonary arrest, III: seizure activity. *Neurology* 1980;30:1292–7.
  144. Bouwes A, van Poppelen D, Koelman JH, et al. Acute posthypoxic myoclonus after cardiopulmonary resuscitation. *BMC Neurol* 2012;12:63.
  145. Seder DB, Sunde K, Rubertsson S, et al. Neurologic outcomes and postresuscitation care of patients with myoclonus following cardiac arrest. *Crit Care Med* 2015;43:965–72.
  146. Benbadis SR, Chen S, Melo M. What's shaking in the ICU? The differential diagnosis of seizures in the intensive care setting. *Epilepsia* 2010;51:2338–40.
  147. Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol* 2004;3:598–607.
  148. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, et al. American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol* 2013;30:1–27.
  149. Mani R, Schmitt SE, Mazer M, Putt ME, Gaijeski DF. The frequency and timing of epileptiform activity on continuous electroencephalogram in comatose post-cardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2012;83:840–7.
  150. Legriel S, Hilly-Ginoux J, Resche-Rigon M, et al. Prognostic value of electrographic postanoxic status epilepticus in comatose cardiac-arrest survivors in the therapeutic hypothermia era. *Resuscitation* 2013;84:343–50.
  151. Ingvar M. Cerebral blood flow and metabolic rate during seizures. Relationship to epileptic brain damage. *Ann NY Acad Sci* 1986;462:194–206.
  152. Thomke F, Weilemann SL. Poor prognosis despite successful treatment of postanoxic generalized myoclonus. *Neurology* 2010;74:1392–4.
  153. Randomized Clinical Study of Thiopental Loading in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group*. *N Engl J Med* 1986;314:397–403.
  154. Longstreth Jr WT, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Walsh TR, Copass MK, Cobb LA. Randomized clinical trial of magnesium, diazepam, or both after out-of-hospital cardiac arrest. *Neurology* 2002;59:506–14.
  155. Amorim E, Rittenberger JC, Baldwin ME, Callaway CW, Popescu A, Post Cardiac Arrest Service. Malignant EEG patterns in cardiac arrest patients treated with targeted temperature management who survive to hospital discharge. *Resuscitation* 2015;90:127–32.
  156. Samaniego EA, Mlynash M, Caulfield AF, Eyingorn I, Wijman CA. Sedation confounds outcome prediction in cardiac arrest survivors treated with hypothermia. *Neurocrit Care* 2011;15:113–9.
  157. Daviaud F, Dumas F, Demars N, et al. Blood glucose level and outcome after cardiac arrest: insights from a large registry in the hypothermia era. *Intensive Care Med* 2014;40:855–62.
  158. Losert H, Sterz F, Roine RO, et al. Strict normoglycaemic blood glucose levels in the therapeutic management of patients within 12 h after cardiac arrest might not be necessary. *Resuscitation* 2007;76:214–20.
  159. Skrifvars MB, Saarinen K, Ikola K, Kuisma M. Improved survival after in-hospital cardiac arrest outside critical care areas. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1534–9.
  160. Mullner M, Sterz F, Binder M, Schreiber W, Deimel A, Laggner AN. Blood glucose concentration after cardiopulmonary resuscitation influences functional neurological recovery in human cardiac arrest survivors. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:430–6.
  161. Calle PA, Buylaert WA, Vanhaute OA. Glycemia in the post-resuscitation period. *The Cerebral Resuscitation Study Group*. *Resuscitation* 1989;17. Suppl:S181-188 discussion S99-206.
  162. Longstreth Jr WT, Diehr P, Inui TS. Prediction of awakening after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1983;308:1378–82.
  163. Longstreth Jr WT, Inui TS. High blood glucose level on hospital admission and poor neurological recovery after cardiac arrest. *Ann Neurol* 1984;15:59–63.
  164. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–67.
  165. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449–61.
  166. Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T, et al. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med* 2007;33:2093–100.
  167. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283–97.
  168. Investigators N-SS, Finfer S, Liu B, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012;367:1108–18.
  169. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007;35:2262–7.
  170. Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Van den Berghe G. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality. *Crit Care Med* 2010;38:1021–9.
  171. Cueni-Villoz N, Devigili A, Delodder F, et al. Increased blood glucose variability during therapeutic hypothermia and outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2011;39:2225–31.
  172. Padkin A. Glucose control after cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:611–2.
  173. Takino M, Okada Y. Hyperthermia following cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 1991;17:419–20.

174. Hickey RW, Kochanek PM, Ferimer H, Alexander HL, Garman RH, Graham SH. Induced hyperthermia exacerbates neurologic neuronal histologic damage after asphyxial cardiac arrest in rats. *Crit Care Med* 2003;31:531–5.
175. Takasu A, Saitoh D, Kaneko N, Sakamoto T, Okada Y. Hyperthermia: is it an ominous sign after cardiac arrest? *Resuscitation* 2001;49:273–7.
176. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 2001;161:2007–12.
177. Hickey RW, Kochanek PM, Ferimer H, Graham SH, Safar P. Hypothermia and hyperthermia in children after resuscitation from cardiac arrest. *Pediatrics* 2000;106:118–22.
178. Diringner MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2004;32:1489–95.
179. Winters SA, Wolf KH, Kettinger SA, Seif EK, Jones JS, Bacon-Baguley T. Assessment of risk factors for post-rewarming “rebound hyperthermia” in cardiac arrest patients undergoing therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013;84:1245–9.
180. Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, et al. Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:1734–40.
181. Leary M, Grossestreuer AV, Iannaccone S, et al. Pyrexia and neurologic outcomes after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:1056–61.
182. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Horsted TI, et al. The impact of therapeutic hypothermia on neurological function and quality of life after cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:171–6.
183. Gunn AJ, Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx* 2006;3:154–69.
184. Froehler MT, Geocadin RG. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care. *J Neurol Sci* 2007;261:118–26.
185. McCullough JN, Zhang N, Reich DL, et al. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1895–9, discussion 919–21.
186. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M, et al. The inflammatory response after out-of-hospital cardiac arrest is not modified by targeted temperature management at 33 degrees C or 36 degrees C. *Resuscitation* 2014;85:1480–7.
187. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549–556.
188. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557–63.
189. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation* 2011;123:877–86.
190. Testori C, Sterz F, Behringer W, et al. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation* 2011;82:1162–7.
191. Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiainen M, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Med* 2013;39:826–37.
192. Mader TJ, Nathanson BH, Soares 3rd WE, Coute RA, McNally BF. Comparative effectiveness of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: insight from a large data registry. *Therap Hypothermia Temp Manage* 2014;4:21–31.
193. Nichol G, Huszti E, Kim F, et al. Does induction of hypothermia improve outcomes after in-hospital cardiac arrest? *Resuscitation* 2013;84:620–5.
194. Annborn M, Bro-Jeppesen J, Nielsen N, et al. The association of targeted temperature management at 33 and 36 degrees C with outcome in patients with moderate shock on admission after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc analysis of the Target Temperature Management trial. *Intensive Care Med* 2014;40:1210–9.
195. Yokoyama H, Nagao K, Hase M, et al. Impact of therapeutic hypothermia in the treatment of patients with out-of-hospital cardiac arrest from the J-PULSE-HYPO study registry. *Circ J* 2011;75:1063–70.
196. Lee BK, Lee SJ, Jeung KW, Lee HY, Heo T, Min YI. Outcome and adverse events with 72-hour cooling at 32 degrees C as compared to 24-hour cooling at 33 degrees C in comatose asphyxial arrest survivors. *Am J Emerg Med* 2014;32:297–301.
197. Nielsen N, Friberg H. Temperature management after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2015;21:202–8.
198. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003;57:231–5.
199. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, et al. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1993;21:1348–58.
200. Colbourne F, Corbett D. Delayed postischemic hypothermia: a six month survival study using behavioral and histological assessments of neuroprotection. *J Neurosci* 1995;15:7250–60.
201. Haugk M, Testori C, Sterz F, et al. Relationship between time to target temperature and outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care* 2011;15:R101.
202. Benz-Woerner J, Delodder F, Benz R, et al. Body temperature regulation and outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2012;83:338–42.
203. Perman SM, Ellenberg JH, Grossestreuer AV, et al. Shorter time to target temperature is associated with poor neurologic outcome in post-arrest patients treated with targeted temperature management. *Resuscitation* 2015;88:114–9.
204. Kim F, Olsufka M, Longstreth Jr WT, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation* 2007;115:3064–70.
205. Kamarainen A, Virkkunen I, Tenhunen J, Yli-Hankala A, Silfvast T. Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:900–7.
206. Bernard SA, Smith K, Cameron P, et al. Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation* 2010;122:737–42.
207. Kim F, Nichol G, Maynard C, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:45–52.
208. Debaty G, Maignan M, Savary D, et al. Impact of intra-arrest therapeutic hypothermia in outcomes of prehospital cardiac

- arrest: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2014;40:1832–42.
209. Castren M, Nordberg P, Svensson L, et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation* 2010;122:729–36.
210. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* 2009;37:1101–20.
211. Bernard SA, Smith K, Cameron P, et al. Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest. *Crit Care Med* 2012;40:747–53.
212. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1997;30:146–53.
213. Busch M, Soreide E, Lossius HM, Lexow K, Dickstein K. Rapid implementation of therapeutic hypothermia in comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:1277–83.
214. Belliard G, Catez E, Charron C, et al. Efficacy of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2007;75:252–9.
215. Aberle J, Kluge S, Prohl J, et al. Hypothermia after CPR through conduction and convection – initial experience on an ICU. *Intensivmed Notfallmed* 2006;43:37–43.
216. Feuchtl A, et al. Endovascular cooling improves neurological short-term outcome after prehospital cardiac arrest. *Intensivmed* 2007;44:37–42.
217. Fries M, Stoppe C, Brucken D, Rossaint R, Kuhlen R. Influence of mild therapeutic hypothermia on the inflammatory response after successful resuscitation from cardiac arrest. *J Crit Care* 2009;24:453–7.
218. Larsson IM, Wallin E, Rubertsson S. Cold saline infusion and ice packs alone are effective in inducing and maintaining therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:15–9.
219. Skulec R, Kovarnik T, Dostalova G, Kolar J, Linhart A. Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:188–94.
220. Kliegel A, Janata A, Wandaller C, et al. Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:46–53.
221. Benson DW, Williams Jr GR, Spencer FC, Yates AJ. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg* 1959;38:423–8.
222. Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H, et al. Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation* 1998;39:61–6.
223. Damian MS, Ellenberg D, Gildemeister R, et al. Coenzyme Q10 combined with mild hypothermia after cardiac arrest: a preliminary study. *Circulation* 2004;110:3011–6.
224. Hay AW, Swann DG, Bell K, Walsh TS, Cook B. Therapeutic hypothermia in comatose patients after out-of-hospital cardiac arrest. *Anaesthesia* 2008;63:15–9.
225. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al. Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. *Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group. Stroke* 2000;31:86–94. 226.
226. Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care* 2007;11:R91.
227. Uray T, Malzer R. Out-of-hospital surface cooling to induce mild hypothermia in human cardiac arrest: a feasibility trial. *Resuscitation* 2008;77:331–8.
228. Arrich J. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2007;35:1041–7.
229. Castrejon S, Cortes M, Salto ML, et al. Improved prognosis after using mild hypothermia to treat cardiorespiratory arrest due to a cardiac cause: comparison with a control group. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:733–41.
230. Don CW, Longstreth Jr WT, Maynard C, et al. Active surface cooling protocol to induce mild therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a retrospective before-and-after comparison in a single hospital. *Crit Care Med* 2009;37:3062–9.
231. Felberg RA, Krieger DW, Chuang R, et al. Hypothermia after cardiac arrest: feasibility and safety of an external cooling protocol. *Circulation* 2001;104:1799–804.
232. Flint AC, Hemphill JC, Bonovich DC. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: performance characteristics and safety of surface cooling with or without endovascular cooling. *Neurocrit Care* 2007;7:109–18.
233. Heard KJ, Peberdy MA, Sayre MR, et al. A randomized controlled trial comparing the Arctic Sun to standard cooling for induction of hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:9–14.
234. Merchant RM, Abella BS, Peberdy MA, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets. *Crit Care Med* 2006;34:S490–4.
235. Haugk M, Sterz F, Grassberger M, et al. Feasibility and efficacy of a new non-invasive surface cooling device in post-resuscitation intensive care medicine. *Resuscitation* 2007;75:76–81.
236. Kilgannon JH, Roberts BW, Stauss M, et al. Use of a standardized orderset for achieving target temperature in the implementation of therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a feasibility study. *Acad Emerg Med* 2008;15:499–505, official journal of the Society for Academic Emergency Medicine.
237. Scott BD, Hogue T, Fixley MS, Adamson PB. Induced hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest: initial experience in a community hospital. *Clin Cardiol* 2006;29:525–9.
238. Storm C, Steffen I, Scheffold JC, et al. Mild therapeutic hypothermia shortens intensive care unit stay of survivors after out-of-hospital cardiac arrest compared to historical controls. *Crit Care* 2008;12:R78.
239. Nordberg P, Taccone FS, Castren M, et al. Design of the PRINCESS trial: pre-hospital resuscitation intra-nasal cooling effectiveness survival study (PRINCESS). *BMC Emerg Med* 2013;13:21.
240. Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC, et al. A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard System and Icy catheter following cardiac arrest. *Resuscitation* 2004;62:143–50.
241. Holzer M, Mullner M, Sterz F, et al. Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: cohort study and Bayesian approach. *Stroke* 2006;37:1792–7.
242. Kliegel A, Losert H, Sterz F, et al. Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest – a feasibility study. *Resuscitation* 2005;64:347–51.
243. Pichon N, Amiel JB, Francois B, Dugard A, Etchecopar C, Vignon P. Efficacy and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Crit Care* 2007;11:R71.



244. Spiel AO, Kliegel A, Janata A, et al. Hemostasis in cardiac arrest patients treated with mild hypothermia initiated by cold fluids. *Resuscitation* 2009;80:762–5.
245. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *Int J Cardiol* 2009;133:223–8.
246. Nagao K, Kikushima K, Watanabe K, et al. Early induction of hypothermia during cardiac arrest improves neurological outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest who undergo emergency cardiopulmonary bypass and percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2010;74:77–85.
247. Stub D, Bernard S, Pellegrino V, et al. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation* 2015;86:88–94.
248. Mahmood MA, Zweifler RM. Progress in shivering control. *J Neurol Sci* 2007;261:47–54.
249. Wadhwa A, Sengupta P, Durrani J, et al. Magnesium sulphate only slightly reduces the shivering threshold in humans. *Br J Anaesth* 2005;94:756–62.
250. Gillies MA, Pratt R, Whiteley C, Borg J, Beale RJ, Tibby SM. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a retrospective comparison of surface and endovascular cooling techniques. *Resuscitation* 2010;81:1117–22.
251. Knapik P, Rychlik W, Duda D, Golyszny R, Borowik D, Ciesla D. Relationship between blood, nasopharyngeal and urinary bladder temperature during intravascular cooling for therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2012;83:208–12.
252. Shin J, Kim J, Song K, Kwak Y. Core temperature measurement in therapeutic hypothermia according to different phases: comparison of bladder, rectal, and tympanic versus pulmonary artery methods. *Resuscitation* 2013;84:810–7.
253. Tomte O, Draegni T, Mangschau A, Jacobsen D, Auestad B, Sunde K. A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors. *Crit Care Med* 2011;39:443–9.
254. Nair SU, Lundbye JB. The occurrence of shivering in cardiac arrest survivors undergoing therapeutic hypothermia is associated with a good neurologic outcome. *Resuscitation* 2013;84:626–9.
255. Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 2001;94:697–705.
256. Brinkman AC, Ten Tusscher BL, de Waard MC, de Man FR, Girbes AR, Beishuizen A. Minimal effects on ex vivo coagulation during mild therapeutic hypothermia in post cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2014;85:1359–63.
257. Perbet S, Mongardon N, Dumas F, et al. Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1048–54.
258. Mongardon N, Perbet S, Lemiale V, et al. Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. *Crit Care Med* 2011;39:1359–64.
259. Gagnon DJ, Nielsen N, Fraser GL, et al. Prophylactic antibiotics are associated with a lower incidence of pneumonia in cardiac arrest survivors treated with targeted temperature management. *Resuscitation* 2015;92:154–9.
260. Davies KJ, Walters JH, Kerslake IM, Greenwood R, Thomas MJ. Early antibiotics improve survival following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:616–9.
261. Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: a focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med* 2007;35:2196–204.
262. Schmidt-Schweda S, Ohler A, Post H, Pieske B. Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock (COOL Shock Study I & II). *Resuscitation* 2013;84:319–25.
263. Zobel C, Adler C, Kranz A, et al. Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome. *Crit Care Med* 2012;40:1715–23.
264. Jacobshagen C, Pelster T, Pax A, et al. Effects of mild hypothermia on hemodynamics in cardiac arrest survivors and isolated failing human myocardium. *Clin Res Cardiol* 2010;99:267–76.
265. Grafton ST, Longstreth Jr WT. Steroids after cardiac arrest: a retrospective study with concurrent, nonrandomized controls. *Neurology* 1988;38:1315–6.
266. Gueugniaud PY, Gaussorgues P, Garcia-Darenes F, et al. Early effects of nimodipine on intracranial and cerebral perfusion pressures in cerebral anoxia after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 1990;20:203–12.
267. Roine RO, Kaste M, Kinnunen A, Nikki P, Sarna S, Kajaste S. Nimodipine after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *JAMA* 1990;264:3171–7.
268. Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group. A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 1991;324:1225–1231.
269. Arola OJ, Laitio RM, Roine RO, et al. Feasibility and cardiac safety of inhaled xenon in combination with therapeutic hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2013;41:2116–24.
270. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation* 2014;85:1779–89.
271. Stiell IG, Nichol G, Leroux BG, et al. Early versus later rhythm analysis in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2011;365:787–97.
272. Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 2: patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013;84:1324–38.
273. Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 1: patients not treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013;84:1310–23.
274. Geocadin RG, Peberdy MA, Lazar RM. Poor survival after cardiac arrest resuscitation: a self-fulfilling prophecy or biologic destiny? *Crit Care Med* 2012;40:979–80.
275. Bertini G, Margheri M, Giglioli C, et al. Prognostic significance of early clinical manifestations in postanoxic coma: a retrospective study of 58 patients resuscitated after prehospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 1989;17:627–33.
276. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 2006;66:62–8.
277. Bisschops LL, van Alfen N, Bons S, van der Hoeven JG, Hoedemaekers CW. Predictors of poor neurologic outcome in patients after cardiac arrest treated with hypothermia: a retrospective study. *Resuscitation* 2011;82:696–701.
278. Bouwes A, Binnekade JM, Zandstra DE, et al. Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after

- cardiopulmonary resuscitation. *Neurology* 2009;73:1457–61.
279. Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, et al. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann Neurol* 2012;71:206–12.
280. Fugate JE, Wijdicks EF, Mandrekar J, et al. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2010;68:907–14.
281. Choi SP, Youn CS, Park KN, et al. Therapeutic hypothermia in adult cardiac arrest because of drowning. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:116–23.
282. Wu OB, Lima LM, Vangel FO, Furie MG, Greer KLDM. Predicting clinical outcome in comatose cardiac arrest patients using early noncontrast computed tomography. *Stroke* 2011;42:985–92.
283. Greer DM, Yang J, Scripko PD, et al. Clinical examination for prognostication in comatose cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2013;84:1546–51.
284. Dragancea I, Horn J, Kuiper M, et al. Neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management 33 degrees C versus 36 degrees C: results from a randomised controlled clinical trial. *Resuscitation* 2015;93:164–70.
285. Topcuoglu MA, Oguz KK, Buyukserbetci G, Bulut E. Prognostic value of magnetic resonance imaging in post-resuscitation encephalopathy. *Int Med* 2009;48:1635–45.
286. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol* 2010;67:301–7.
287. Rossetti AO, Urbano LA, Delodder F, Kaplan PW, Oddo M. Prognostic value of continuous EEG monitoring during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care* 2010;14:R173.
288. Rossetti AO, Carrera E, Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology* 2012;78:796–802.
289. Krumholz A, Stern BJ, Weiss HD. Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures and myoclonus. *Neurology* 1988;38:401–5.
290. Wijdicks EF, Young GB. Myoclonus status in comatose patients after cardiac arrest. *Lancet* 1994;343:1642–3.
291. Rittenberger JC, Popescu A, Brenner RP, Guyette FX, Callaway CW. Frequency and timing of nonconvulsive status epilepticus in comatose post-cardiac arrest subjects treated with hypothermia. *Neurocrit Care* 2012;16:114–22.
292. Accardo J, De Lisi D, Lazerini P, Primavera A. Good functional outcome after prolonged postanoxic comatose myoclonic status epilepticus in a patient who had undergone bone marrow transplantation. *Case Rep Neurol Med* 2013;2013:8721–7.
293. Arnoldus EP, Lammers GJ. Postanoxic coma: good recovery despite myoclonus status. *Ann Neurol* 1995;38:697–8.
294. Datta S, Hart GK, Opdam H, Gutteridge G, Archer J. Post-hypoxic myoclonic status: the prognosis is not always hopeless. *Crit Care Resusc* 2009;11:39–41.
295. English WA, Giffin NJ, Nolan JP. Myoclonus after cardiac arrest: pitfalls in diagnosis and prognosis. *Anaesthesia* 2009;64:908–11.
296. Goh WC, Heath PD, Ellis SJ, Oakley PA. Neurological outcome prediction in a cardiorespiratory arrest survivor. *Br J Anaesth* 2002;88:719–22.
297. Morris HR, Howard RS, Brown P. Early myoclonic status and outcome after cardiorespiratory arrest. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:267–8.
298. Greer DM. Unexpected good recovery in a comatose post-cardiac arrest patient with poor prognostic features. *Resuscitation* 2013;84:e81–2.
299. Lucas JM, Cocchi MN, Saliccioli J, et al. Neurologic recovery after therapeutic hypothermia in patients with post-cardiac arrest myoclonus. *Resuscitation* 2012;83:265–9.
300. Stelzl T, von Bose MJ, Hognl B, Fuchs HH, Flugel KA. A comparison of the prognostic value of neuron-specific enolase serum levels and somatosensory evoked potentials in 13 reanimated patients. *Eur J Emerg Med* 1995;2:24–7.
301. Tiainen M, Kovala TT, Takkunen OS, Roine RO. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 2005;33:1736–40.
302. Zingler VC, Krumm B, Bertsch T, Fassbender K, Pohlmann-Eden B. Early prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: a multimodal approach combining neurobiochemical and electrophysiological investigations may provide high prognostic certainty in patients after cardiac arrest. *Eur Neurol* 2003;49:79–84.
303. Rothstein TL. The role of evoked potentials in anoxic-ischemic coma and severe brain trauma. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:486–97.
304. Zanatta P, Messerotti Benvenuti S, Baldanzi F, Bosco E. Pain-related middle-latency somatosensory evoked potentials in the prognosis of post anoxic coma: a preliminary report. *Minerva Anesthesiol* 2012;78:749–56.
305. Young GB, Doig G, Ragazzoni A. Anoxic-ischemic encephalopathy: clinical and electrophysiological associations with outcome. *Neurocrit Care* 2005;2:159–64.
306. Cloostermans MC, van Meulen FB, Eertman CJ, Hom HW, van Putten MJ. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2012;40:2867–75.
307. Zandbergen EG, Hijdra A, de Haan RJ, et al. Interobserver variation in the interpretation of SSEPs in anoxic-ischaemic coma. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1529–35.
308. Pfeifer R, Weitzel S, Gunther A, et al. Investigation of the inter-observer variability effect on the prognostic value of somatosensory evoked potentials of the median nerve (SSEP) in cardiac arrest survivors using an SSEP classification. *Resuscitation* 2013;84:1375–81.
309. Geocadin RG, Buitrago MM, Torbey MT, Chandra-Strobos N, Williams MA, Kaplan PW. Neurologic prognosis and withdrawal of life support after resuscitation from cardiac arrest. *Neurology* 2006;67:105–8.
310. Crepeau AZ, Rabinstein AA, Fugate JE, et al. Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: prognostic and clinical value. *Neurology* 2013;80:339–44.
311. Oddo M, Rossetti AO. Early multimodal outcome prediction after cardiac arrest in patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 2014;42:1340–7.
312. Westhall E, Rosen I, Rossetti AO, et al. Interrater variability of EEG interpretation in comatose cardiac arrest patients. *Clin Neurophysiol* 2015.
313. Wennervirta JE, Ermes MJ, Tiainen SM, et al. Hypothermia-treated cardiac arrest patients with good neurological outcome differ early in quantitative variables of EEG suppression and epileptiform activity. *Crit Care Med* 2009;37:2427–35.
314. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, Kaplan PW. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 2009;72:744–9.
315. Kawai M, Thapalia U, Verma A. Outcome from therapeutic

- hypothermia and EEG. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:483–8.
316. Oh SH, Park KN, Kim YM, et al. The prognostic value of continuous amplitude-integrated electroencephalogram applied immediately after return of spontaneous circulation in therapeutic hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2012;84:200–5.
  317. Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJ. Burst-suppression with identical bursts: a distinct EEG pattern with poor outcome in postanoxic coma. *Clin Neurophysiol* 2014;125:947–54.
  318. Claassen J, Taccone FS, Horn P, Holtkamp M, Stocchetti N, Oddo M. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med* 2013;39:1337–51.
  319. Bottiger BW, Mobes S, Glatzer R, et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001;103:2694–8.
  320. Rosen H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, Blomstrand C, Rosengren L. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2001;49:183–91.
  321. Steffen IG, Hasper D, Ploner CJ, et al. Mild therapeutic hypothermia alters neuron-specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133 historical non-hypothermia patients. *Crit Care* 2010;14:R69.
  322. Kim J, Choi BS, Kim K, et al. Prognostic performance of diffusion-weighted MRI combined with NSE in comatose cardiac arrest survivors treated with mild hypothermia. *Neurocrit Care* 2012;17:412–20.
  323. Oksanen T, Tiainen M, Skrifvars MB, et al. Predictive power of serum NSE and OHCA score regarding 6-month neurologic outcome after out-of-hospital ventricular fibrillation and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2009;80:165–70.
  324. Rundgren M, Karlsson T, Nielsen N, Cronberg T, Johnsson P, Friberg H. Neuron-specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation* 2009;80:784–9.
  325. Lee BK, Jeung KW, Lee HY, Jung YH, Lee DH. Combining brain computed tomography and serum neuron-specific enolase improves the prognostic performance compared to either alone in comatose cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013;84:1387–92.
  326. Zellner T, Gartner R, Schopohl J, Angstwurm M. NSE and S-100B are not sufficiently predictive of neurologic outcome after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:1382–6.
  327. Storm C, Nee J, Jorres A, Leithner C, Hasper D, Ploner CJ. Serial measurement of neuron-specific enolase improves prognostication in cardiac arrest patients treated with hypothermia: a prospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012;20:6.
  328. Tiainen M, Roine RO, Pettila V, Takkunen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* 2003;34:2881–6.
  329. Cronberg T, Rundgren M, Westhall E, et al. Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology* 2011;77:623–30.
  330. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, Brisman J. Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care* 2007;6:121–38.
  331. Stern P, Bartos V, Uhrova J, et al. Performance characteristics of seven neuron-specific enolase assays. *Tumour Biol* 2007;28:84–92.
  332. Rundgren M, Cronberg T, Friberg H, Isaksson A. Serum neuron-specific enolase – impact of storage and measuring method. *BMC Res Notes* 2014;7:726.
  333. Johnsson P, Blomquist S, Luhrs C, et al. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:750–4.
  334. Huntgeburth M, Adler C, Rosenkranz S, et al. Changes in neuron-specific enolase are more suitable than its absolute serum levels for the prediction of neurologic outcome in hypothermia-treated patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Neurocrit Care* 2014;20:358–66.
  335. Stamat P, Collignon O, Hassager C, et al. Neuron-specific enolase as a predictor of death or poor neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33 degrees C and 36 degrees C. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2104–14.
  336. Kim SH, Choi SP, Park KN, Youn CS, Oh SH, Choi SM. Early brain computed tomography findings are associated with outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2013;21:57.
  337. Els T, Kassubek J, Kubalek R, Klisch J. Diffusion-weighted MRI during early global cerebral hypoxia: a predictor for clinical outcome? *Acta Neurol Scand* 2004;110:361–7.
  338. Mlynash M, Campbell DM, Leproust EM, et al. Temporal and spatial profile of brain diffusion-weighted MRI after cardiac arrest. *Stroke* 2010;41:1665–72.
  339. Wijdicks EF, Campeau NG, Miller GM. MR imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1561–5.
  340. Wu O, Sorensen AG, Benner T, Singhal AB, Furie KL, Greer DM. Comatose patients with cardiac arrest: predicting clinical outcome with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2009;252:173–81.
  341. Wijman CA, Mlynash M, Caulfield AF, et al. Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2009;65:394–402.
  342. Choi SP, Park KN, Park HK, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting the clinical outcome of comatose survivors after cardiac arrest: a cohort study. *Crit Care* 2010;14:R17.
  343. Kim J, Kim K, Hong S, et al. Low apparent diffusion coefficient cluster-based analysis of diffusion-weighted MRI for prognostication of out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2013;84:1393–9.
  344. Sharshar T, Citerio G, Andrews PJ, et al. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. *Intensive Care Med* 2014;40:484–95.
  345. Jorgensen EO, Holm S. The natural course of neurological recovery following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1998;36:111–22.
  346. Cronberg T, Brizzi M, Liedholm LJ, et al. Neurological prognostication after cardiac arrest – recommendations from the Swedish Resuscitation Council. *Resuscitation* 2013;84:867–72.
  347. Taccone FS, Cronberg T, Friberg H, et al. How to assess prognosis after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Crit Care* 2014;18:202.
  348. Stamat P, Wagner DR, Gilson G, Devaux Y. Modeling serum level of s100beta and bispectral index to predict outcome after



- cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:851–8.
349. Al Thenayan E, Savard M, Sharpe M, Norton L, Young B. Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. *Neurology* 2008;71:1535–7.350.
  350. Grossestreuer AV, Abella BS, Leary M, et al. Time to awakening and neurologic outcome in therapeutic hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2013;84:1741–6.
  351. Gold B, Puertas L, Davis SP, et al. Awakening after cardiac arrest and postresuscitation hypothermia: are we pulling the plug too early? *Resuscitation* 2014;85:211–4.
  352. Krumnikl JJ, Bottiger BW, Strittmatter HJ, Motsch J. Complete recovery after 2 h of cardiopulmonary resuscitation following high-dose prostaglandin treatment for atonic uterine haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:1168–70.
  353. Smith K, Andrew E, Lijovic M, Nehme Z, Bernard S. Quality of life and functional outcomes 12 months after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2015;131:174–81.
  354. Phelps R, Dumas F, Maynard C, Silver J, Rea T. Cerebral performance category and long-term prognosis following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2013;41:1252–7.
  355. Wilder Schaaf KP, Artman LK, Peberdy MA, et al. Anxiety, depression, and PTSD following cardiac arrest: a systematic review of the literature. *Resuscitation* 2013;84:873–7.
  356. Wachelder EM, Moulaert VR, van Heugten C, Verbunt JA, Bekkers SC, Wade DT. Life after survival: long-term daily functioning and quality of life after an out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:517–22.
  357. Cronberg T, Lilja G, Rundgren M, Friberg H, Widner H. Long-term neurological outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2009;80:1119–23.
  358. Torgersen J, Strand K, Bjelland TW, et al. Cognitive dysfunction and health-related quality of life after a cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:721–8.
  359. Mateen FJ, Josephs KA, Trenerry MR, et al. Long-term cognitive outcomes following out-of-hospital cardiac arrest: a population-based study. *Neurology* 2011;77:1438–45.
  360. Kragholm K, Wissenberg M, Mortensen RN, et al. Return to work in out-of-hospital cardiac arrest survivors: a nationwide register-based follow-up study. *Circulation* 2015;131:1682–90.
  361. Cobbe SM, Dalziel K, Ford I, Marsden AK. Survival of 1476 patients initially resuscitated from out of hospital cardiac arrest. *BMJ* 1996;312:1633–7.
  362. Kamphuis HC, De Leeuw JR, Derksen R, Hauer R, Winnubst JA. A 12-month quality of life assessment of cardiac arrest survivors treated with or without an implantable cardioverter defibrillator. *Europace* 2002;4:417–25.
  363. Gamper G, Willeit M, Sterz F, et al. Life after death: posttraumatic stress disorder in survivors of cardiac arrest – prevalence, associated factors, and the influence of sedation and analgesia. *Crit Care Med* 2004;32:378–83.
  364. Pusswald G, Fertl E, Falzl M, Auff E. Neurological rehabilitation of severely disabled cardiac arrest survivors. Part II. Life situation of patients and families after treatment. *Resuscitation* 2000;47:241–8.
  365. Dougherty CM, Benoliel JQ, Bellin C. Domains of nursing intervention after sudden cardiac arrest and automatic internal cardioverter defibrillator implantation. *Heart Lung: J Crit Care* 2000;29:79–86.
  366. Brown JP, Clark AM, Dalal H, Welch K, Taylor RS. Patient education in the management of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008895.
  367. Lundgren-Nilsson A, Rosen H, Hofgren C, Sunnerhagen KS. The first year after successful cardiac resuscitation: function, activity, participation and quality of life. *Resuscitation* 2005;66:285–9.
  368. Moulaert VR, Wachelder EM, Verbunt JA, Wade DT, van Heugten CM. Determinants of quality of life in survivors of cardiac arrest. *J Rehabil Med* 2010;42:553–8.
  369. Cowan MJ, Pike KC, Budzynski HK. Psychosocial nursing therapy following sudden cardiac arrest: impact on two-year survival. *Nurs Res* 2001;50:68–76.
  370. Dougherty CM, Lewis FM, Thompson EA, Baer JD, Kim W. Short-term efficacy of a telephone intervention by expert nurses after an implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:1594–602.
  371. Dougherty CM, Thompson EA, Lewis FM. Long-term outcomes of a telephone intervention after an ICD. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:1157–67.
  372. Dougherty CM, Pyper GP, Frasz HA. Description of a nursing intervention program after an implantable cardioverter defibrillator. *Heart Lung: J Crit Care* 2004;33:183–90.
  373. Moulaert VR, van Heugten CM, Winkens B, et al. Early neurologically-focused follow-up after cardiac arrest improves quality of life at one year: a randomised controlled trial. *Int J Cardiol* 2015;193:8–16.
  374. Moulaert VR, Verbunt JA, Bakx WG, et al. ‘Stand still. . . and move on’, a new early intervention service for cardiac arrest survivors and their caregivers: rationale and description of the intervention. *Clin Rehabil* 2011;25:867–79.
  375. Moulaert VR, van Haastregt JC, Wade DT, van Heugten CM, Verbunt JA. ‘Stand still. . . and move on’, an early neurologically-focused follow-up for cardiac arrest survivors and their caregivers: a process evaluation. *BMC Health Serv Res* 2014;14:34.
  376. van Heugten C, Rasquin S, Winkens I, Beusmans G, Verhey F. Checklist for cognitive and emotional consequences following stroke (CLCE-24): development, usability and quality of the self-report version. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:257–62.
  377. Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92:519–30.
  378. Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP, Kempen GI, Speckens AE, Van Hemert AM. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med* 1997;27:363–70.
  379. van der Ploeg E, Mooren TT, Kleber RJ, van der Velden PG, Brom D. Construct validation of the Dutch version of the impact of event scale. *Psychol Assess* 2004;16:16–26.
  380. Sandroni C, Adrie C, Cavallaro F, et al. Are patients brain-dead after successful resuscitation from cardiac arrest suitable as organ donors? A systematic review. *Resuscitation* 2010;81:1609–14.
  381. Adrie C, Haouache H, Saleh M, et al. An underrecognized source of organ donors: patients with brain death after successfully resuscitated cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2008;34:132–7.
  382. Ali AA, Lim E, Thanikachalam M, et al. Cardiac arrest in the organ donor does not negatively influence recipient survival after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:929–33.
  383. Orioles A, Morrison WE, Rossano JW, et al. An under-recognized bene-fit of cardiopulmonary resuscitation: organ transplantation. *Crit Care Med* 2013;41:2794–9.
  384. Quader MA, Wolfe LG, Kasirajan V. Heart transplantation outcomes from cardiac arrest – resuscitated donors. *J Heart*

- Lung Transplant 2013;32:1090–5.
385. Pilarczyk K, Osswald BR, Pizanis N, et al. Use of donors who have suffered cardiopulmonary arrest and resuscitation in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:342–7.
  386. Sánchez-Lázaro I, Almenar-Bonet L, Martínez-Dolz L, et al. Can we accept donors who have suffered a resuscitated cardiac arrest? *Transplantation proceedings*. Amsterdam: Elsevier; 2010. p. 3091–2.
  387. Southerland KW, Castleberry AW, Williams JB, Daneshmand MA, Ali AA, Milano CA. Impact of donor cardiac arrest on heart transplantation. *Surgery* 2013;154:312–9.
  388. Castleberry AW, Worni M, Osho AA, et al. Use of lung allografts from brain-dead donors after cardiopulmonary arrest and resuscitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:466–73.
  389. Alonso A, Fernandez-Rivera C, Villaverde P, et al. Renal transplantation from non-heart-beating donors: a single-center 10-year experience. *Transplant Proc* 2005;37:3658–60.
  390. Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, et al. Experience with liver and kidney allo-grafts from non-heart-beating donors. *Transplantation* 1995;59:197–203.
  391. Nicholson ML, Metcalfe MS, White SA, et al. A comparison of the results of renal transplantation from non-heart-beating, conventional cadaveric, and living donors. *Kidney Int* 2000;58:2585–91.
  392. Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, et al. Applicability and results of Maas-tricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:162–70.
  393. Otero A, Gomez-Gutierrez M, Suarez F, et al. Liver transplantation from maas-tricht category 2 non-heart-beating donors: a source to increase the donor pool? *Transplant Proc* 2004;36:747–50.
  394. Kootstra G. Statement on non-heart-beating donor programs. *Transplant Proc* 1995;27:2965.
  395. Manara AR, Murphy PG, O'Callaghan G. Donation after circulatory death. *Br J Anaesth* 2012;108:i108–21. Suppl 1.
  396. Manara AR, Thomas I. The use of circulatory criteria to diagnose death after unsuccessful cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2010;81:781–3.
  397. Ranthe MF, Winkel BG, Andersen EW, et al. Risk of cardiovascular disease in family members of young sudden cardiac death victims. *Eur Heart J* 2013;34:503–11.
  398. Skinner JR. Investigation following resuscitated cardiac arrest. *Arch Dis Child* 2013;98:66–71.
  399. Skinner JR. Investigating sudden unexpected death in the young: a chance to prevent further deaths. *Resuscitation* 2012;83:1185–6.
  400. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J* 2008;29:1670–80.
  401. Engdahl J, Abrahamsson P, Bang A, Lindqvist J, Karlsson T, Herlitz J. Is hospital care of major importance for outcome after out-of-hospital cardiac arrest? Experience acquired from patients with out-of-hospital cardiac arrest resuscitated by the same Emergency Medical Service and admitted to one of two hospitals over a 16-year period in the municipality of Goteborg. *Resuscitation* 2000;43:201–11.
  402. Liu JM, Yang Q, Pirralo RG, Klein JP, Aufderheide TP. Hospital variability of out-of-hospital cardiac arrest survival. *Prehosp Emerg Care* 2008;12:339–46.
  403. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Angquist KA, Silfverstolpe J, Holmberg S. Major differences in 1-month survival between hospitals in Sweden among initial survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2006;70:404–9.
  404. Callaway CW, Schmicker R, Kampmeyer M, et al. Receiving hospital characteristics associated with survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:524–9.
  405. Cudnik MT, Sasson C, Rea TD, et al. Increasing hospital volume is not associated with improved survival in out of hospital cardiac arrest of cardiac etiology. *Resuscitation* 2012;83:862–8.
  406. Davis DP, Fisher R, Aguilar S, et al. The feasibility of a regional cardiac arrest receiving system. *Resuscitation* 2007;74:44–51.
  407. Fothergill RT, Watson LR, Viridi GK, Moore FP, Whitbread M. Survival of resuscitated cardiac arrest patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) conveyed directly to a Heart Attack Centre by ambulance clinicians. *Resuscitation* 2014;85:96–8.
  408. Hansen M, Fleischman R, Meckler G, Newgard CD. The association between hospital type and mortality among critically ill children in US EDs. *Resuscitation* 2013;84:488–91.
  409. Heffner AC, Pearson DA, Nussbaum ML, Jones AE. Regionalization of post-cardiac arrest care: implementation of a cardiac resuscitation center. *Am Heart J* 2012;164:493–501e2.
  410. Lund-Kordahl I, Olasveengen TM, Lorem T, Samdal M, Wik L, Sunde K. Improving outcome after out-of-hospital cardiac arrest by strengthening weak links of the local chain of survival: quality of advanced life support and post-resuscitation care. *Resuscitation* 2010;81:422–6.
  411. Mooney MR, Unger BT, Boland LL, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: evaluation of a regional system to increase access to cooling. *Circulation* 2011;124:206–14.
  412. Spaite DW, Bobrow BJ, Vadeboncoeur TF, et al. The impact of prehospital transport interval on survival in out-of-hospital cardiac arrest: implications for regionalization of post-resuscitation care. *Resuscitation* 2008;79:61–6.
  413. Spaite DW, Stiell IG, Bobrow BJ, et al. Effect of transport interval on out-of-hospital cardiac arrest survival in the OPALS study: implications for triaging patients to specialized cardiac arrest centers. *Ann Emerg Med* 2009;54:248–55.
  414. Stub D, Smith K, Bray JE, Bernard S, Duffy SJ, Kaye DM. Hospital characteristics are associated with patient outcomes following out-of-hospital cardiac arrest. *Heart* 2011;97:1489–94.
  415. Tagami T, Hirata K, Takeshige T, et al. Implementation of the fifth link of the chain of survival concept for out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2012;126:589–97.
  416. Bosson N, Kaji AH, Niemann JT, et al. Survival and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest: results one year after regionalization of post-cardiac arrest care in a large metropolitan area. *Prehosp Emerg Care* 2014;18:217–23.
  417. See ref. 404.
  418. Wnent J, Seewald S, Heringlake M, et al. Choice of hospital after out-of-hospital cardiac arrest – a decision with far-reaching consequences: a study in a large German city. *Crit Care* 2012;16:R164.
  419. Thomas JL, Bosson N, Kaji AH, et al. Treatment and outcomes of ST segment elevation myocardial infarction and out-of-hospital cardiac arrest in a regionalized system of care based on presence or absence of initial shockable cardiac arrest rhythm. *Am J Cardiol* 2014;114:968–71.
  420. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety

- and feasibility study. *Heart* 1999;82:426–31.
421. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21:823–31.
422. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial – PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94–104.
423. Le May MR, So DY, Dionne R, et al. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:231–40.
424. Abernathy 3rd JH, McGwin Jr G, Acker 3rd JE, Rue 3rd LW. Impact of a voluntary trauma system on mortality, length of stay, and cost at a level I trauma center. *Am Surg* 2002;68:182–92.
425. Clemmer TP, Orme Jr JF, Thomas FO, Brooks KA. Outcome of critically injured patients treated at Level I trauma centers versus full-service community hospitals. *Crit Care Med* 1985;13:861–3.
426. Culica D, Aday LA, Rohrer JE. Regionalized trauma care system in Texas: implications for redesigning trauma systems. *Med Sci Monit* 2007;13:SR9–18.
427. Hannan EL, Farrell LS, Cooper A, Henry M, Simon B, Simon R. Physiologic trauma triage criteria in adult trauma patients: are they effective in saving lives by transporting patients to trauma centers? *J Am Coll Surg* 2005;200:584–92.
428. Harrington DT, Connolly M, Biffl WL, Majercik SD, Cioffi WG. Transfer times to definitive care facilities are too long: a consequence of an immature trauma system. *Ann Surg* 2005;241:961–6, discussion 6–8.
429. Liberman M, Mulder DS, Lavoie A, Sampalis JS. Implementation of a trauma care system: evolution through evaluation. *J Trauma* 2004;56:1330–5.
430. MacKenzie EJ, Rivara FP, Jurkovich GJ, et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. *N Engl J Med* 2006;354:366–78.
431. Mann NC, Cahn RM, Mullins RJ, Brand DM, Jurkovich GJ. Survival among injured geriatric patients during construction of a statewide trauma system. *J Trauma* 2001;50:1111–6.
432. Mullins RJ, Veum-Stone J, Hedges JR, et al. Influence of a statewide trauma system on location of hospitalization and outcome of injured patients. *J Trauma* 1996;40:536–45, discussion 45–6.
433. Mullins RJ, Mann NC, Hedges JR, Worrall W, Jurkovich GJ. Preferential benefit of implementation of a statewide trauma system in one of two adjacent states. *J Trauma* 1998;44:609–16, discussion 17.
434. Mullins RJ, Veum-Stone J, Helfand M, et al. Outcome of hospitalized injured patients after institution of a trauma system in an urban area. *JAMA* 1994;271:1919–24.
435. Mullner R, Goldberg J. An evaluation of the Illinois trauma system. *Med Care* 1978;16:140–51.
436. Mullner R, Goldberg J. Toward an outcome-oriented medical geography: an evaluation of the Illinois trauma/emergency medical services system. *Soc Sci Med* 1978;12:103–10.
437. Nathens AB, Jurkovich GJ, Rivara FP, Maier RV. Effectiveness of state trauma systems in reducing injury-related mortality: a national evaluation. *J Trauma* 2000;48:25–30, discussion 1.
438. Nathens AB, Maier RV, Brundage SI, Jurkovich GJ, Grossman DC. The effect of interfacility transfer on outcome in an urban trauma system. *J Trauma* 2003;55:444–9.
439. Nicholl J, Turner J. Effectiveness of a regional trauma system in reducing mortality from major trauma: before and after study. *BMJ* 1997;315:1349–54.
440. Potoka DA, Schall LC, Gardner MJ, Stafford PW, Peitzman AB, Ford HR. Impact of pediatric trauma centers on mortality in a statewide system. *J Trauma* 2000;49:237–45.
441. Sampalis JS, Lavoie A, Boukas S, et al. Trauma center designation: initial impact on trauma-related mortality. *J Trauma* 1995;39:232–7, discussion 7–9.
442. Sampalis JS, Denis R, Frechette P, Brown R, Fleischer D, Mulder D. Direct transport to tertiary trauma centers versus transfer from lower level facilities: impact on mortality and morbidity among patients with major trauma. *J Trauma* 1997;43:288–95, discussion 95–96.
443. Donnino MW, Rittenberger JC, Gaieski D, et al. The development and implementation of cardiac arrest centers. *Resuscitation* 2011;82:974–8.
444. Nichol G, Aufderheide TP, Eigel B, et al. Regional systems of care for out-of-hospital cardiac arrest: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:709–29.
445. Nichol G, Soar J. Regional cardiac resuscitation systems of care. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:223–30.
446. Soar J, Packham S. Cardiac arrest centres make sense. *Resuscitation* 2010;81:507–8.



