

Notfall Rettungsmed 2021 · 24:524–576
<https://doi.org/10.1007/s10049-021-00892-y>
 Angenommen: 19. April 2021
 Online publiziert: 8. Juni 2021
 © European Resuscitation Council (ERC),
 German Resuscitation Council (GRC), Austrian
 Resuscitation Council (ARC) 2021



Jerry P. Nolan^{1,2} · Claudio Sandroni^{3,4} · Bernd W. Böttiger⁵ · Alain Cariou⁶ · Tobias Cronberg⁷ · Hans Friberg⁸ · Cornelia Genbrugge^{9,10} · Kirstie Haywood¹¹ · Gisela Lilja¹² · Véronique R. M. Moulart¹³ · Nikolaos Nikolaou¹⁴ · Theresa Mariero Olasveengen¹⁵ · Markus B. Skrifvars¹⁶ · Fabio Taccone¹⁷ · Jasmeel Soar¹⁸

¹ Professor of Resuscitation Medicine, University of Warwick, Warwick Medical School, Coventry, Großbritannien; ² Consultant in Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Royal United Hospital, Bath, Großbritannien; ³ Department of Intensive Care, Emergency Medicine and Anaesthesiology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Rom, Italien; ⁴ Institute of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rom, Italien; ⁵ Professor of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Director of Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital of Cologne, Köln, Deutschland; ⁶ Cochin University Hospital (APHP) and University of Paris (Medical School), Paris, Frankreich; ⁷ Department of Clinical Sciences, Neurology, Lund University, Skane University Hospital, Lund, Schweden; ⁸ Department of Clinical Sciences, Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Lund University, Skane University Hospital, Lund, Schweden; ⁹ Acute Medicine Research Pole, Institute of Experimental and Clinical Research (IREC) Université Catholique de Louvain, Brüssel, Belgien; ¹⁰ Emergency Department, University Hospitals Saint-Luc, Brüssel, Belgien; ¹¹ Warwick Research in Nursing, Room A108, Division of Health Sciences, Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, Großbritannien; ¹² Skane University Hospital, Department of Clinical Sciences Lund, Neurology, Lund University, Lund, Schweden; ¹³ University Medical Center Groningen, Department of Rehabilitation Medicine, University of Groningen, Groningen, Niederlande; ¹⁴ Cardiology Department, Konstantopouleio General Hospital, Athen, Griechenland; ¹⁵ Department of Anesthesiology, Oslo University Hospital and Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norwegen; ¹⁶ Department of Emergency Care and Services, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finnland; ¹⁷ Department of Intensive Care, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brüssel, Belgien; ¹⁸ Consultant in Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Southmead Hospital, North Bristol NHS Trust, Bristol, Großbritannien

Postreanimationsbehandlung

Leitlinien des European Resuscitation Council und der European Society of Intensive Care Medicine 2021

Zusatzmaterial online

Die Online-Version dieses Beitrags (<https://doi.org/10.1007/s10049-021-00892-y>) enthält die tabellarische Aufführung der Änderungen ERC-Leitlinien 2021 zu den Leitlinien von 2015 in englischer Sprache. Beitrag und Zusatzmaterial stehen Ihnen auf www.springermedizin.de zur Verfügung. Bitte geben Sie dort den Beitragstitel in die Suche ein, das Zusatzmaterial finden Sie beim Beitrag unter „Ergänzende Inhalte“.

Einführung und Rahmen

Im Jahr 2015 haben der Europäische Rat für Wiederbelebung (ERC) und die Europäische Gesellschaft für Intensivmedizin (ESICM) ihre ersten gemeinsamen Leitlinien für die Reanimation erstellt und zeitgleich in *Resuscitation* und *Intensive Care Medicine* veröffentlicht [1, 2]. Diese Leitlinien zur Postreanimationsbehandlung wurden für 2020 umfassend aktualisiert und enthalten die seit 2015 veröffentlichten wissenschaftlichen Erkenntnisse. Zu den behandelten Themen gehören das Postreanimationssyndrom, die Steuerung von Oxygenierung und Beatmung, hämodynamische Zielparameter, koronare Reperfusion, gezieltes Temperaturmanagement (TTM), Behandlung von Krampfanfällen, Prognosestellung, Rehabilitation und Langzeitüberleben.

Methoden

Die umfassende Beschreibung des Entwicklungsprozesses der Leitlinie ist in einer Zusammenfassung [3] verfügbar.

Die Leitlinien wurden mit dem generischen Maskulinum übersetzt. Bitte beachten Sie, dass alle Personenbezeichnungen gleichermaßen für beide Geschlechter gelten.

Die Übersetzung beruht auf der Version vom 29.01.2021. Bis zur Publikation des englischen Originals in *Resuscitation* wurden in manchen Kapiteln Literaturstellen korrigiert oder andere Änderungen vorgenommen, die den Sinn nicht wesentlich ändern.

Die Autoren Jerry P. Nolan und Claudio Sandroni teilen sich die Erstautorenschaft.

POSTREANIMATIONSBEHANDLUNG 5 KERNAUSSAGEN



1. Nach ROSC gehen Sie nach dem ABC Konzept vor

- Erweiterte Atemwegssicherung (endotracheale Intubation wenn möglich)
- Inspiratorische Sauerstoffgabe titriert auf 94–98 % SpO₂ und Normokapnie Beatmung
- Zuverlässiger intravenöser Zugang, um Normovolämie wiederherzustellen, Hypotension vermeiden (RR Ziel >100 mmHg)

2. Notfall Herzkatheter +/- sofortige PCI nach Kreislaufstillstand mit vermuteter kardialer Ursache und ST-Hebung im EKG

3. Verwende gezieltes Temperatur-Management (TTM) bei Erwachsenen mit ROSC, die nach einem Kreislaufstillstand komatös bleiben (Ereignis innerhalb und außerhalb des Krankenhauses; nach allen initialen Rhythmen).

4. Verwende einen multimodalen Ansatz zur Prognosestellung unter Verwendung von Klinischer Untersuchung, Elektrophysiologie, Bestimmung von Biomarkern und Bildgebung

5. Erfasse physische und nicht-physische Defizite sowohl vor als auch nach Entlassung aus dem Krankenhaus und überweise in die Rehabilitation falls erforderlich.

Abb. 1 ▲ Zusammenfassung der Postreanimationsbehandlung

Der internationale Konsens für den Überprüfungsprozess der wissenschaftlichen Evidenz zur kardiopulmonalen Reanimation

Dem International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR, www.ilcor.org) gehören Vertreter der American Heart Association (AHA), des European Resuscitation Council (ERC), der kanadischen Heart and Stroke Foundation (HSFC), des australischen und neuseeländischen Ausschusses für Wiederbelebung (ANZCOR), des Reanimationsrats des südlichen Afrikas (RCSA), der In-

teramerikanischen Herzstiftung (IAHF) und des Reanimationsrats Asiens (RCA) an. Von 2000 bis 2015 bewerteten Forscher der ILCOR-Mitgliedsräte die wissenschaftlichen Arbeiten in 5-Jahres-Zyklen. Nach der Veröffentlichung des Internationalen Konsenses über den wissenschaftlichen Kenntnisstand von CPR und ECC 2015 mit Behandlungsempfehlungen (CoSTR 2015; [4]) verpflichtete sich ILCOR zu einem kontinuierlichen Evidenzbewertungsprozess, dessen Themen priorisiert und jährlich als CoSTR-Updates veröffentlicht werden [5–7]. Für das CoSTR 2020 führten die sechs

ILCOR-Task Forces drei Arten der Evidenzbewertung durch: die systematische Überprüfung, die Scoping-Überprüfung und die Evidenzaktualisierung, insgesamt wurden 184 Themen behandelt [8]. Es wurde vereinbart, dass nur systematische Überprüfungen (diese verwendeten die Grading-of-Recommendations-Assessment-Development-and-Evaluation[GRADE]-Methode) zu neuen oder geänderten Behandlungsempfehlungen führen können [9]. Die Datenanalyse aus jeder systematischen Überprüfung wurde der Task Force vorgelegt, und die Task Force entwarf den zusammenfassenden wissenschaftlichen Konsens für die Behandlungsempfehlungen. Jede Behandlungsempfehlung gab den Grad der Empfehlung (Empfehlungen = stark, Vorschläge = schwach) und den Grad der Evidenz an. Die Entwürfe für 2020-CoSTR wurden für einen zweiwöchigen Kommentarzeitraum auf der ILCOR-Webseite (ilcor.org) veröffentlicht. Danach wurden die endgültigen Formulierungen der wissenschaftlichen Aussagen und Behandlungsempfehlungen von den Task Forces vervollständigt und in den Zeitschriften *Resuscitation* und *Circulation* als Konsens für Wissenschafts- und Behandlungsempfehlungen (CoSTR) für 2020 veröffentlicht.

Der Europäische Rat für Wiederbelebung und die Europäische Gesellschaft für Intensivmedizin zur Entwicklung von Leitlinien für die Behandlung nach Wiederbelebung, Leitlinien Postreanimationsbehandlung

Zum Verfassen der Leitlinien wurden 15 Personen aufgrund ihres Fachwissens, ihrer ERC- und ESICM-Repräsentation und -Diversität (Geschlecht, Arzt und Nichtarzt sowie Geografie [Nord- und Südeuropa]) für die ERC-ESICM-Gruppe ausgewählt.

Diese ERC-ESICM-Leitlinien zur Postreanimationsbehandlung basieren hauptsächlich auf dem Abschnitt Advanced Life Support des CoSTR-Dokuments 2020 und stellen einen Konsens der Vertreter des ERC und des ESICM dar [10]. Wenn Behandlungsempfehlun-

gen von ILCOR bereitgestellt werden, wurden diese vom ERC und ESICM übernommen. In Ermangelung einer ILCOR-Empfehlung beruhen die Leitlinien des ERC-ESICM auf der Überprüfung und der Diskussion der gemeinsamen Arbeitsgruppe, bis ein Konsens erzielt wurde. Die Vorsitzenden der Arbeitsgruppe stellten sicher, dass alle Mitglieder die Möglichkeit hatten, ihre Ansichten darzulegen und zu diskutieren, und dass die Diskussionen offen und konstruktiv waren. Alle Diskussionen fanden während acht zweistündigen Zoom-Videokonferenzen statt, die zwischen Januar 2020 und November 2020 abgehalten wurden. Alle 15 Mitglieder der Gruppe erzielten in einem offenen Verfahren einen Konsens über alle Behandlungsempfehlungen.

Diese Leitlinien wurden von den Mitgliedern der Post-Resuscitation Care Writing Group entworfen und vereinbart, bevor sie zwischen dem 21. Oktober und dem 5. November 2020 auf der ERC-Webseite zur Kommentierung veröffentlicht wurden. Die Möglichkeit, die Leitlinien zu kommentieren, wurde über soziale Medien (Facebook, Twitter) beworben sowie über das ERC-Netzwerk von 33 nationalen Resuscitation Councils. Neun Personen aus vier Ländern machten 25 Kommentare. Eine dieser Personen war ein medizinischer Laie. Die Überprüfung dieser Kommentare führte zu acht Änderungen.

Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen gegenüber den ERC-ESICM-Leitlinien für die Postreanimationsbehandlung aus 2015 ist in Tab. 1 (Siehe Zusatzmaterial online <https://doi.org/10.1007/s10049-021-00892-y>) aufgeführt.

Die Kernaussagen aus diesem Abschnitt sind in **Abb. 1** dargestellt.

Kurze Leitlinie für die klinische Praxis

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung der wichtigsten Empfehlungen. Die den Empfehlungen zugrundeliegenden Argumente sind im Abschnitt

Notfall Rettungsmed 2021 · 24:524–576 <https://doi.org/10.1007/s10049-021-00892-y>
© European Resuscitation Council (ERC), German Resuscitation Council (GRC), Austrian Resuscitation Council (ARC) 2021

J. P. Nolan · C. Sandroni · B. W. Böttiger · A. Cariou · T. Cronberg · H. Friberg · C. Genbrugge · K. Haywood · G. Lilja · V. R. M. Moulart · N. Nikolaou · T. M. Olasveengen · M. B. Skrifvars · F. Taccone · J. Soar

Postreanimationsbehandlung. Leitlinien des European Resuscitation Council und der European Society of Intensive Care Medicine 2021

Zusammenfassung

Der Europäische Rat für Wiederbelebung (ERC) und die Europäische Gesellschaft für Intensivmedizin (ESICM) haben gemeinsam diese Leitlinie für die Postreanimationsphase von Erwachsenen erstellt, basierend auf dem internationalen ILCOR Konsensus 2020 zur kardiopulmonalen Wiederbelebung.

Die behandelten Themen umfassen das Postreanimationsyndrom („post-cardiac arrest syndrome“), die Differenzialdiagnose der Ursachen des Kreislaufstillstands, Kontrolle der Oxygenierung und Beatmung, die

koronare Reperfusion, die hämodynamische Überwachung und Behandlung, die Kontrolle von Krampfanfällen, die Temperaturkontrolle, das allgemeine Management der Intensivpflege, die Prognose und das Langzeitergebnis, die Rehabilitation und die Organspende.

Schlüsselwörter

Post-Reanimations-Syndrom · Gezieltes Temperaturmanagement · Intensivmedizinische Behandlung · Invasive Beatmung · Differenzierte hämodynamische Behandlung

Post-resuscitation care. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021

Abstract

The European Resuscitation Council (ERC) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) have collaborated to produce these post-resuscitation phase guidelines for adults, which are based on the 2020 International Liaison Committee on Resuscitation consensus on cardiopulmonary resuscitation.

The topics covered include post-cardiac arrest syndrome, the differential diagnosis of the causes of cardiac arrest, control of oxygenation and ventilation, coronary

reperfusion, haemodynamic monitoring and management, control of seizures, temperature control, general intensive care management, prognostication, long-term outcome, rehabilitation and organ donation.

Keywords

Intensive care medicine · Targeted temperature management · Haemodynamic management · Ventilatory support · Post-cardiac arrest syndrome

„Argumente für die Leitlinien“ aufgeführt.

Sofortige Nachsorge

- Die Postreanimationsbehandlung wird unabhängig vom Ort unmittelbar nach einem ROSC begonnen (**Abb. 2**).
- Bei einem Kreislaufstillstand außerhalb des Krankenhauses soll der Transport zu einem Cardiac-Arrest-Zentrum erfolgen.

Diagnose der Ursache des Kreislaufstillstands

- Wenn klinische (z. B. hämodynamische Instabilität) oder EKG-Hinweise auf eine Myokardischämie vorliegen, führen Sie zuerst eine Koronarangiographie durch. Darauf folgt die CT-Gehirn- und/oder CT-Lungenangiographie, wenn die Koronarangiographie keine ausreichende Ursache identifiziert.
- Eine frühzeitige Erkennung einer respiratorischen oder neurologischen Ursache kann durch die Durchführung eines zerebralen und Thorax-CT-Scans bei Einweisung ins Kran-

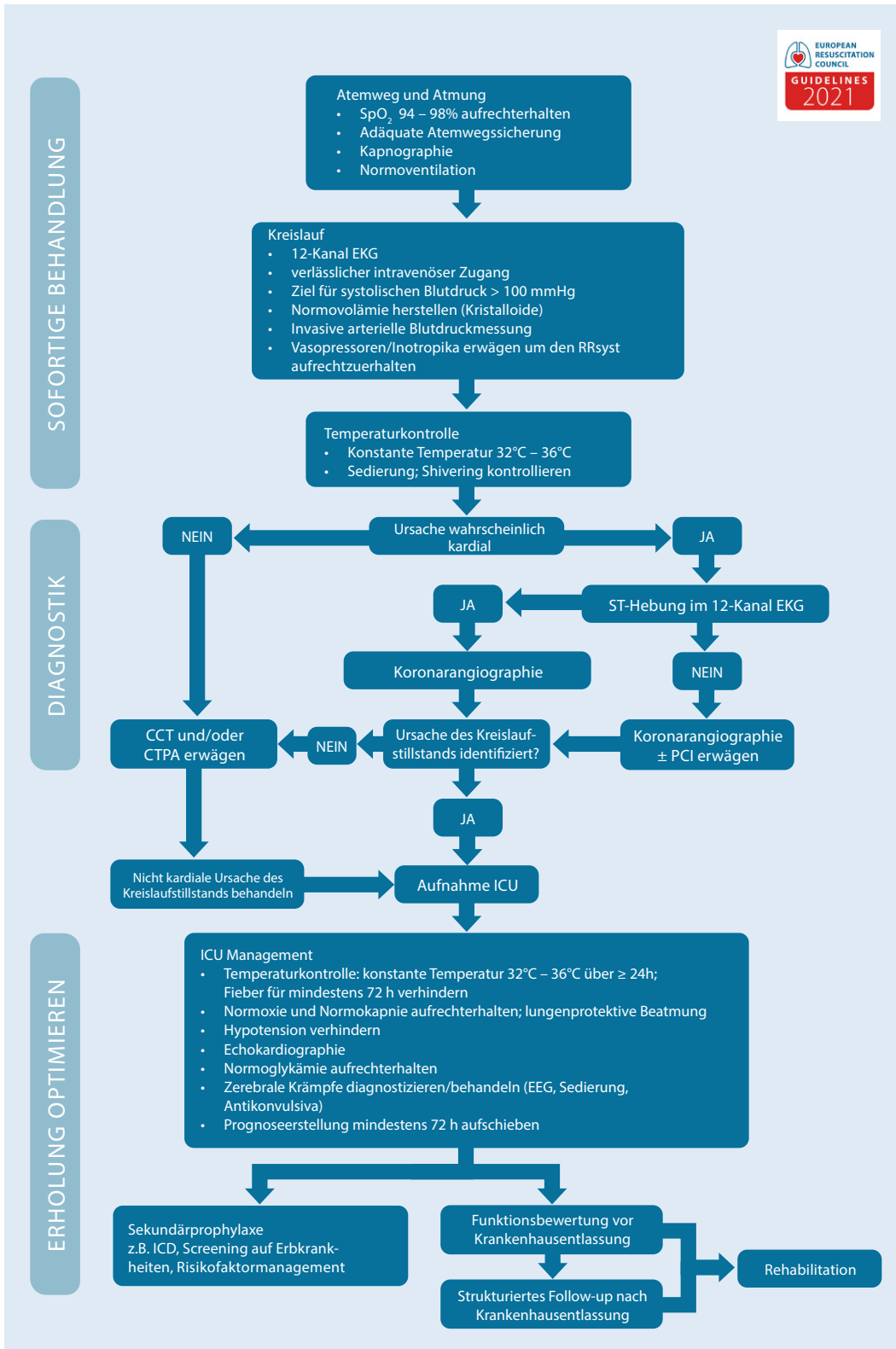


Abb. 2 ◀ Postreanimationsalgorithmus. *SBP* systolischer Blutdruck, *PCI* perkutane Koronarintervention, *CT* Pulmonalis Angiographie, *CTPA* CT-Angiographie, *ICU* Intensivstation, *EEG* Elektroenzephalographie, *ICD* implantierter Kardioverterdefibrillator

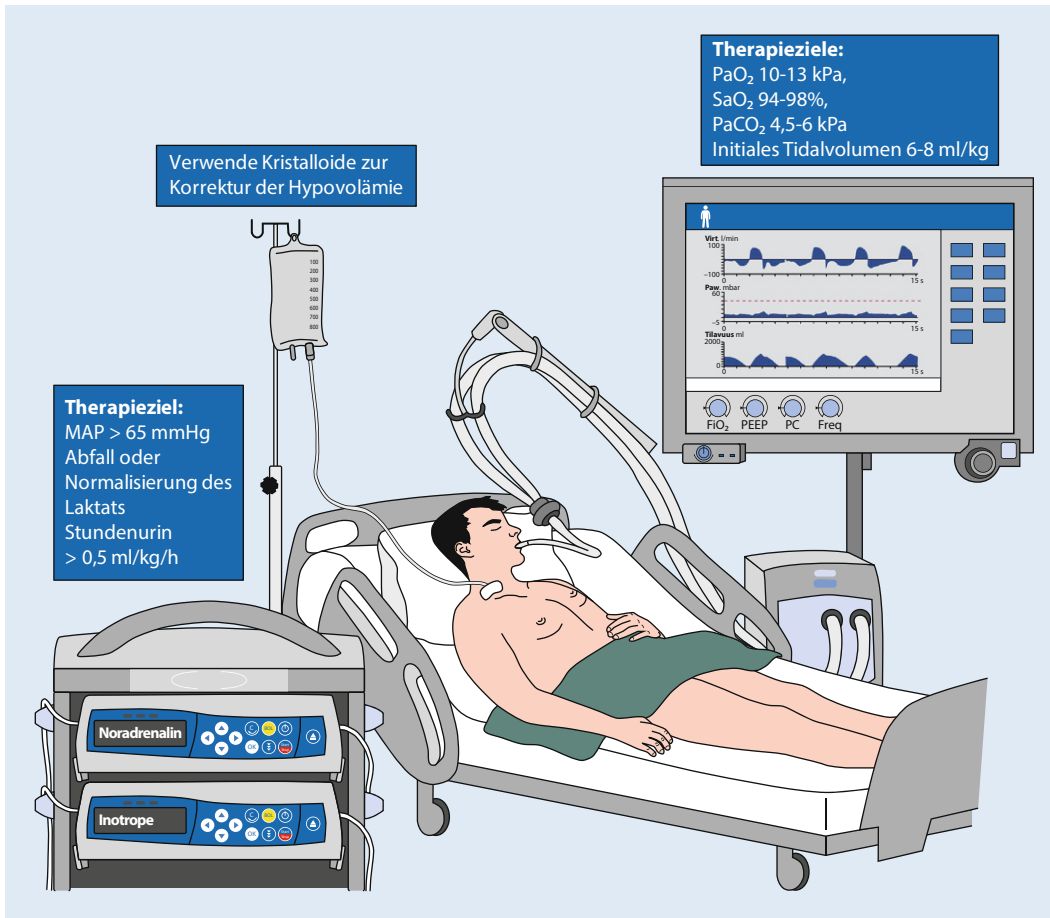


Abb. 3 Ziele für Hämodynamik, Oxygenierung und Beatmung

kenhaus vor oder nach der Koronarangiographie erreicht werden (siehe Koronarreperfusion).

- Wenn vor dem Kreislaufstillstand Anzeichen oder Symptome vorliegen, die auf eine neurologische oder respiratorische Ursache hinweisen (z. B. Kopfschmerzen, Krampfanfälle oder neurologische Defizite, Atemnot oder dokumentierte Hypoxämie bei Patienten mit bekannter Atemwegserkrankung), führen Sie ein CT-Gehirn und/oder eine CT-Lungenangiographie durch.

Atemwege und Atmung

Atemwegsmanagement nach ROSC

- Die Sicherung der Atemwege und der Beatmung soll nach ROSC fortgesetzt werden.
- Patienten, die einen kurzen Kreislaufstillstand und eine sofortige Rückkehr zur normalen Gehirnfunktion hat-

ten und normal atmen, benötigen möglicherweise keine Intubation, sollen jedoch Sauerstoff über eine Gesichtsmaske erhalten, wenn ihre Sauerstoffsättigung weniger als 94 % beträgt.

- Bei Patienten, die nach ROSC im Koma bleiben oder eine andere klinische Indikation für Sedierung und mechanische Beatmung haben, sollen intubiert werden, wenn dies nicht bereits während der CPR durchgeführt wurde.
- Die Intubation soll nur von erfahrenen Behandlern mit einer ausreichend hohen Erfolgsrate durchgeführt werden.
- Der Intubationserfolg muss durch Kapnographie bestätigt werden.
- In Abwesenheit von intubationserfahrenem Personal ist es sinnvoll, einen supraglottischen Atemweg (SGA) einzuführen oder den Atemweg mit alternativen Techniken zu sichern, bis qualifiziertes und in

der Intubation erfahrenes Personal verfügbar ist.

Kontrolle der Sauerstoffversorgung

- Verwenden Sie nach ROSC 100 % (oder die maximal verfügbare Konzentration) Sauerstoff, bis die Sauerstoffsättigung oder der Partialdruck des arteriellen Sauerstoffs zuverlässig gemessen werden kann.
- Nach ROSC titrieren Sie die eingatmete Sauerstoffkonzentration, sobald SpO₂ zuverlässig gemessen werden kann oder arterielle Blutgaswerte ermittelt werden können, um eine Sauerstoffsättigung von 94 bis 98 % oder einen arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) von 10 bis 13 kPa bzw. 75 bis 100 mm Hg zu erreichen (Abb. 3).
- Vermeiden Sie nach ROSC eine Hypoxämie (PaO₂ < 8 kPa oder 60 mm Hg).

- Vermeiden Sie Hyperoxämie nach ROSC.

Kontrolle der Beatmung

- Verwenden Sie arterielle Blutgasanalysen und die etCO_2 -Messung bei mechanisch beatmeten Patienten zur Kontrolle der Beatmung.
- Bei Patienten, die nach ROSC eine mechanische Beatmung benötigen, steuern Sie die Beatmung entsprechend einem physiologischen arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2), d.h. 4,5–6,0 kPa oder 35–45 mm Hg.
- Bei Patienten, die mit einem gezielten Temperaturmanagement (TTM) behandelt werden, soll der PaCO_2 engmaschig überwacht werden, da eine Hypokapnie auftreten kann.
- Verwenden Sie bei TTM und niedrigeren Temperaturen durchgängig entweder einen temperatur- oder einen nichttemperaturkorrigierten Ansatz zur Messung der Blutgaswerte.
- Verwenden Sie eine lungenprotektive Beatmungsstrategie, indem Sie ein Atemzugvolumen von 6 bis 8 ml kg^{-1} des idealen Körpergewichts anstreben.

Kreislauf

Koronare Reperfusion

- Bei erwachsenen Patienten mit ROSC nach einem Kreislaufstillstand mit Verdacht auf kardialen Ursprung und ST-Erhöhung im EKG soll eine Notfall-PCI durchgeführt werden.
- Bei Patienten mit ROSC nach einem Kreislaufstillstand außerhalb des Krankenhauses (OHCA) ohne ST-Erhöhung im EKG soll die Notfall-PCI in Betracht gezogen werden, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit eines akuten Koronarverschlusses besteht (z. B. Patienten mit hämodynamischer und/oder elektrischer Instabilität).

Hämodynamisches Monitoring und Behandlung

- Alle Patienten sollen mit einer kontinuierlichen arteriellen Blutdruckmessung überwacht werden,

und es ist sinnvoll, bei hämodynamisch instabilen Patienten das Herzzeitvolumen zu überwachen.

- Führen Sie bei allen Patienten eine frühzeitige (so bald wie möglich) Echokardiographie durch, um eine zugrundeliegende Herzpathologie zu erkennen und den Grad der Myokardfunktionsstörung zu quantifizieren.
- Vermeiden Sie Hypotonie <65 mm Hg als Zielwert des mittleren arteriellen Drucks (MAP), um eine angemessene Urinproduktion ($>0,5$ ml $\text{kg}^{-1}\text{h}^{-1}$) und normales oder abnehmendes Laktat zu erreichen (■ **Abb. 3**).
- Während der TTM bei 33°C kann eine Bradykardie unbehandelt bleiben, wenn Blutdruck, Laktat, ScvO_2 oder SvO_2 ausreichend sind. Wenn nicht, erhöhen Sie die Zieltemperatur, jedoch nicht höher als 36°C .
- Halten Sie patientenadaptiert die Perfusion mit intravenöser Flüssigkeitssubstitution, Noradrenalin und/oder Dobutamin aufrecht und orientieren sich nach intravaskulärem Volumen, Vasokonstriktion oder Inotropie.
- Geben Sie keine Steroide routinemäßig nach einem Kreislaufstillstand.
- Vermeiden Sie Hypokaliämie, da diese mit ventrikulären Arrhythmien assoziiert ist.
- Erwägen Sie eine mechanische Kreislaufunterstützung (z. B. eine intraaortale Ballonpumpe, ein linksventrikuläres ‘Assist Device’ oder eine arteriovenöse extrakorporale Membranoxygenierung), um einen anhaltenden kardiogenen Schock aufgrund eines linksventrikulären Versagens zu überbrücken, wenn die Behandlung mit Flüssigkeitsgaben, inotropen und vasoaktiven Arzneimitteln unzureichend ist. Bei hämodynamisch instabilen Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) und rezidivierender ventrikulärer Tachykardie (VT) oder Kammerflimmern (VF) sollen trotz optimaler Therapie auch ein linksventrikuläres ‘Assist Device’ oder eine arteriovenöse extrakorporale Membranoxygenierung in Betracht gezogen werden.

Neurologisches Defizit (Optimierung der neurologischen Erholung)

Kontrolle von Krampfanfällen

- Wir empfehlen die Elektroenzephalographie (EEG), um Krampfanfälle bei Patienten zu diagnostizieren und die Behandlungseffekte zu überwachen.
- Zur Behandlung von Anfällen nach Kreislaufstillstand empfehlen wir Levetiracetam oder Natriumvalproat als Antiepileptikum der ersten Wahl zusätzlich zu Sedativa.
- Wir empfehlen, dass bei Patienten nach Kreislaufstillstand keine routinemäßige Anfallsprophylaxe angewendet wird.

Temperaturkontrolle

- Wir empfehlen ein gezieltes Temperaturmanagement (TTM) für Erwachsene nach OHCA oder Kreislaufstillstand im Krankenhaus (IHCA; unabhängig vom Initialrhythmus), die nach ROSC nicht das Bewusstsein wiedererlangen.
- Halten Sie eine Zieltemperatur mindestens 24 h lang auf einem konstanten Wert zwischen 32°C und 36°C .
- Vermeiden Sie eine Temperaturerhöhung ($>37,7^\circ\text{C}$) für mindestens 72 h nach ROSC bei Patienten, die komatös bleiben.
- Verwenden Sie in der Prähospitalphase (vor der Krankenseinlieferung) keine kalten intravenösen Flüssigkeiten zur Einleitung eines TTM.

Allgemeines Intensivmanagement

- Verwenden Sie kurzwirksame Sedativa und Opioide.
- Vermeiden Sie die routinemäßige Verwendung eines Muskelrelaxans bei Patienten, die einer TTM unterzogen werden. Dies kann jedoch bei starkem Kältezittern während der TTM in Betracht gezogen werden.
- Verwenden Sie routinemäßig eine Prophylaxe von Stressulcera bei Patienten nach Kreislaufstillstand.
- Verwenden Sie eine Prophylaxe zur Verhinderung einer tiefen Venenthrombose.

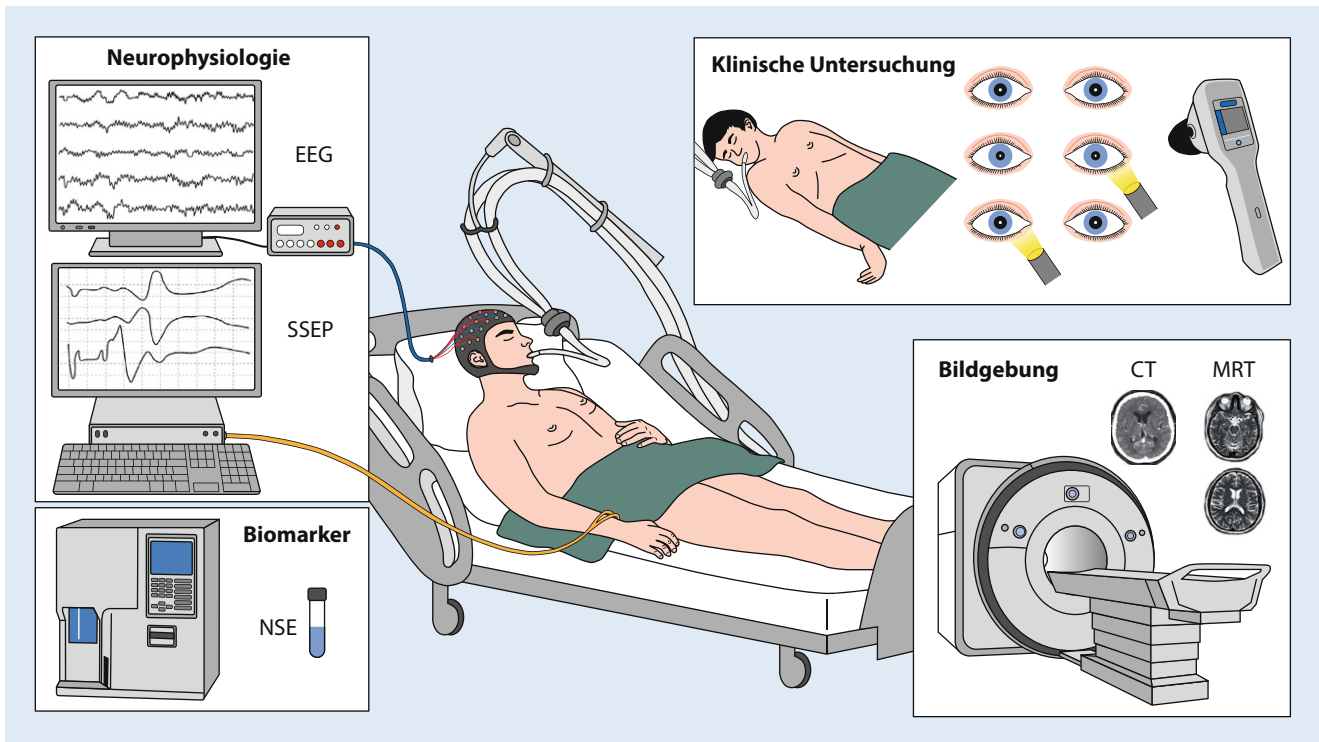


Abb. 4 ▲ Prognoseerstellung. EEG Elektroenzephalographie; NSE neuronenspezifische Enolase; SSEP somatosensorisch evozierte Potenziale

- Versuchen Sie, einen Blutzucker-gehalt von $7,8$ bis 10 mmol L^{-1} (140 – 180 mg dL^{-1}) zu erreichen, indem Sie bei Bedarf eine Insulininfusion verwenden. Vermeiden Sie eine Hypoglykämie ($<4,0 \text{ mmol L}^{-1}$, bzw. $<70 \text{ mg dL}^{-1}$).
- Starten Sie die enterale Ernährung mit niedrigen Raten (trophische Ernährung) während der TTM und erhöhen Sie sie nach dem Wiedererwärmen, falls angezeigt. Wenn eine TTM von 36 °C als Zieltemperatur verwendet wird, kann die enterale Ernährung frühzeitig während der TTM erhöht werden.
- Eine routinemäßige prophylaktische Antibiotikatherapie wird nicht empfohlen.

Prognoseerstellung

Allgemeine Hinweise

- Bei Patienten, die nach einer erfolgreichen Herz-Lungen-Wiederbelebung komatös bleiben, soll eine neurologische Einschätzung unter Verwendung klinisch-neurologischer Untersuchungen, Elektrophysiolo-

gie, Biomarkern und Bildgebung durchgeführt werden. Dies kann der gezielten Information der Angehörigen des Patienten dienen und den behandelnden Ärzten helfen, die Behandlungsstrategie auf Basis der klinisch-neurologischen Untersuchungen vorzunehmen (■ **Abb. 4 und 5**).

- Kein einzelner Prädiktor ist 100% zuverlässig. Daher wird eine multimodale Strategie zur Neuroprognostikation empfohlen.
- Bei der Vorhersage eines schlechten neurologischen Ergebnisses sind eine hohe Spezifität und Genauigkeit wünschenswert, um falsch pessimistische Vorhersagen zu vermeiden.
- Die klinisch-neurologische Untersuchung ist von zentraler Bedeutung für die Prognosebestimmung. Um falsch pessimistische Vorhersagen zu vermeiden, sollen Ärzte mögliche Interaktionen und Nebenwirkungen durch Sedativa und andere Medikamente berücksichtigen, welche die Untersuchungsergebnisse verfälschen könnten.

- Wenn Patienten mit TTM behandelt werden, wird eine tägliche klinische Untersuchung empfohlen, die endgültige prognostische Beurteilung soll jedoch erst nach dem Wiedererwärmen erfolgen.
- Ärzte müssen sich der Gefahr einer sich selbst erfüllenden Prophezeiungsverzerrung bewusst sein, welche auftritt, wenn die Ergebnisse eines Indextests mit ungünstiger Prognosestellung für Behandlungsentscheidungen verwendet werden, insbesondere in Hinsicht auf lebenserhaltende Therapien.
- Prädiktoren für die neurologische Prognose zielen darauf ab, den Schweregrad einer hypoxisch-ischämischen Hirnverletzung zu bestimmen. Die neurologische Prognose ist einer von mehreren Aspekten, die bei Diskussionen über das Genesungspotenzial eines Patienten berücksichtigt werden müssen.

Multimodale Prognosebewertung

- Beginnen Sie die Prognosebewertung mit einer genauen klinischen Untersuchung, die erst durchge-

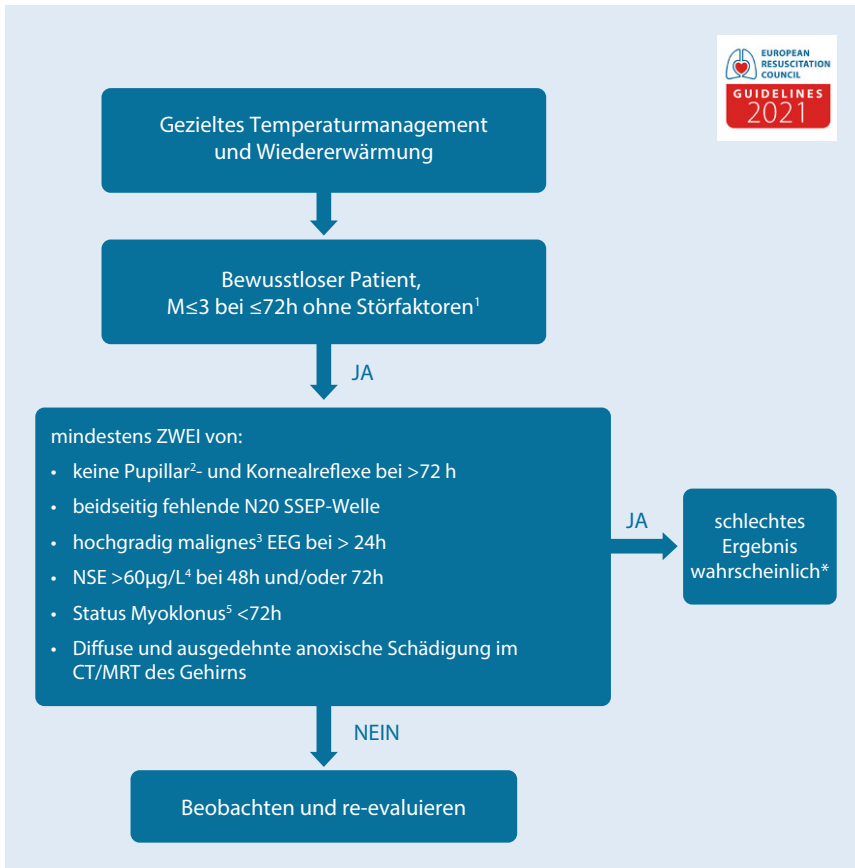


Abb. 5 ▲ Algorithmus für die Prognoseerstellung. EEG Elektroenzephalographie; NSE neuronenspezifische Enolase; SSEP somatosensorisch evozierte Potenziale; ROSC Rückkehr des Spontankreislaufs. ¹ Neben (Analgo-)Sedierung und neuromuskulärer Blockade stellen Hypothermie, schwere Hypotonie, Sepsis, Hypoglykämie, Sepsis sowie Stoffwechsel- oder Atemstörungen andere wesentliche Probleme dar. ² Verwenden Sie ein automatisiertes Pupillometer, um die Lichtreaktion der Pupillen zu bestimmen, falls verfügbar. ³ Suppression (niedrigamplitudige bis isoelektrische Muster) im Hintergrund-EEG, generalisierte periodische Entladungen bei ansonsten flachem EEG oder Burst-Suppression gemäß ACNS ⁴ Steigende NSE-Werte zwischen 24 und 48 h oder 24/48 h und 72 h deuten weiterhin auf ein wahrscheinlich schlechtes Ergebnis hin. ⁵ Definiert als anhaltende, generalisierte Muskelzuckungen (Myoklonus) von 30 min Dauer oder länger. * Vorsicht bei widersprüchlichen Befunden, da diese möglicherweise auf ein gutes Ergebnis hinweisen (Einzelheiten siehe Text)

führt werden soll, nachdem größere Störfaktoren (z. B. Restsedierung, Unterkühlung) ausgeschlossen wurden (Abb. 5).

- Bei einem komatösen Patienten ≤ 3 bei ≥ 72 h nach ROSC ist in Abwesenheit von Störfaktoren ein schlechtes Ergebnis wahrscheinlich, wenn zwei oder mehr der folgenden Prädiktoren vorliegen: keine Pupillen- und Hornhautreflexe bei ≥ 72 h, bilateral ohne N20 SSEP-Welle bei ≥ 24 h, hoch malignes EEG bei > 24 h, neuronenspezifische Enolase (NSE) $> 60 \mu\text{g L}^{-1}$ bei 48 h und/oder 72 h, Status myoclonus ≤ 72 h oder diffuse und umfangreiche anoxische

Schädigung im Gehirn-CT/MRT. Die meisten dieser Anzeichen können vor 72 h nach ROSC registriert werden, bewertet werden die Ergebnisse jedoch nur zum Zeitpunkt der Durchführung der klinischen Prognose.

Klinische Untersuchung

- Die klinische Untersuchung ist anfällig für Störungen durch Sedativa, Opioide oder Muskelrelaxanzien. Eine mögliche Beeinflussung durch Restsedierung soll immer berücksichtigt werden.
- Ein Glasgow Motor Score von ≤ 3 (abnorme Flexion oder entspre-

chende Reaktion auf Schmerzen) 72 h oder später nach ROSC kann Patienten identifizieren, bei denen möglicherweise eine neurologische Prognosebewertung erforderlich ist.

- Bei Patienten, die 72 h oder später nach ROSC komatös bleiben, können die folgenden Tests ein schlechtes neurologisches Ergebnis vorhersagen:
 - Beidseitiges Fehlen des Standard-Pupillenlichtreflexes
 - Quantitative Pupillometrie
 - Beidseitiges Fehlen des Hornhautreflexes
 - Vorhandensein von Myoklonien innerhalb von 96 h und insbesondere Status myoclonus innerhalb von 72 h
- Wir empfehlen außerdem, das EEG in Gegenwart von Myoklonien aufzuzeichnen, um die Erkennung einer damit verbundenen epileptiformen Aktivität oder von EEG-Zeichen wie Hintergrundaktivität oder Kontinuität zu ermöglichen, was auf ein Potenzial für eine neurologische Erholung hindeutet.

Neurophysiologie

- Führen Sie ein EEG bei Patienten durch, die nach dem Kreislaufstillstand bewusstlos sind.
- Hochmaligne EEG-Muster beinhalten einen unterdrückten Hintergrund mit oder ohne periodische Entladungen und Burst-Suppression-Muster. Wir empfehlen, diese EEG-Muster nach dem Ende der TTM und nach Beendigung der Sedierung als Indikatoren für eine ungünstige Prognose zu bewerten.
- Das Vorhandensein eindeutiger Anfälle im EEG während der ersten 72 h nach ROSC ist ein Indikator für eine schlechte Prognose.
- Das Fehlen einer Hintergrundaktivität im EEG ist ein Indikator für eine schlechte Prognose nach Kreislaufstillstand.
- Das bilaterale Fehlen somatosensorisch evozierter kortikaler N20-Potenziale ist ein Indikator für eine schlechte Prognose nach Kreislaufstillstand.
- Berücksichtigen Sie die Ergebnisse des EEG und der somatosensorisch

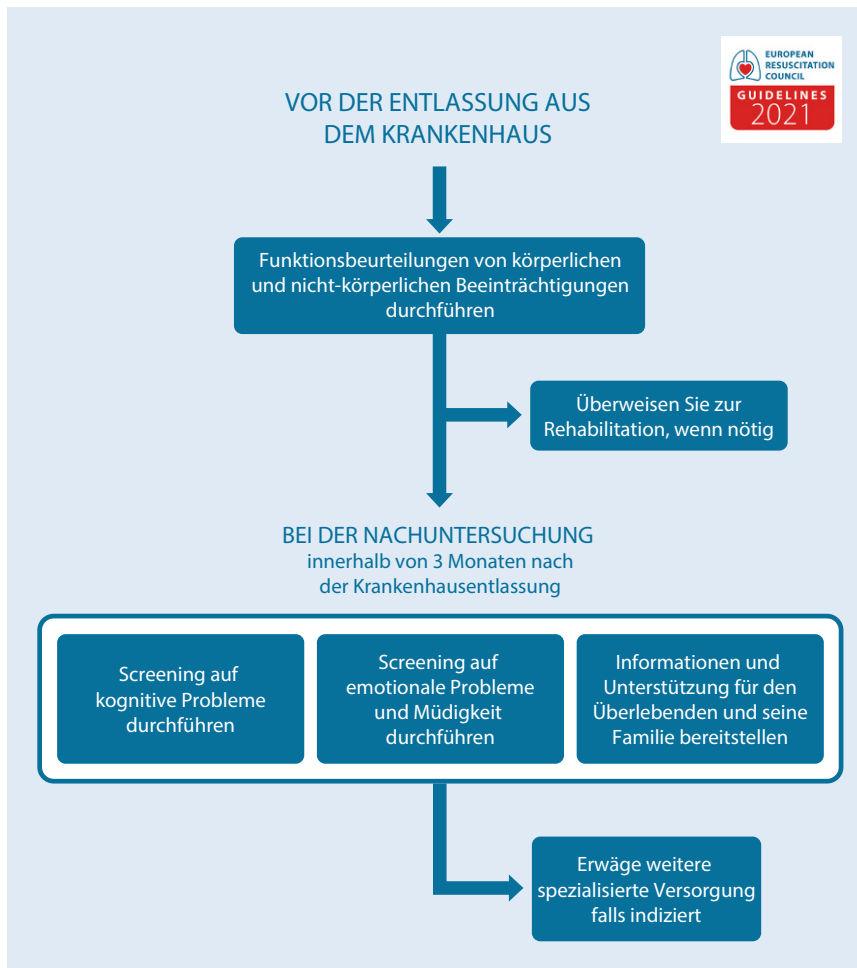


Abb. 6 ▲ Empfehlungen für die Beurteilung und Nachsorge im Krankenhaus sowie die Rehabilitation nach Kreislaufstillstand

evozierten Potenziale (SSEP) immer im Zusammenhang mit klinischen Untersuchungsergebnissen und anderen Tests. Erwägen Sie immer die Wirkung eines Muskelrelaxans, wenn Sie SSEP durchführen.

Biomarker

- Verwenden Sie serielle NSE-Messungen in Kombination mit anderen Methoden, um das Ergebnis nach Kreislaufstillstand beurteilen zu können. Steigende Werte zwischen 24 und 48 h oder 72 h in Kombination mit hohen Werten nach 48 und 72 h weisen auf eine schlechte Prognose hin.

Bildgebung

- Verwenden Sie Bildgebung von zerebralen Strukturen zur Vorhersage eines schlechten neurologischen

Ergebnisses nach Kreislaufstillstand in Kombination mit anderen Prädiktoren. Dies soll nur in Zentren durchgeführt werden, welche über eine Expertise in diesen Untersuchungen verfügen.

- Verwenden Sie den Nachweis eines generalisierten Hirnödems, welches sich in deutlicher Verringerung des Verhältnisses von grauer zu weißer Substanz beim CCT oder einer umfassenden Diffusionsbeschränkung bei der Hirn-MRT äußert, um ein schlechtes neurologisches Ergebnis nach Kreislaufstillstand vorherzusagen.
- Berücksichtigen Sie die Ergebnisse der Bildgebung immer in Kombination mit anderen Methoden zur neurologischen Prognose.

Rückzug von der lebenserhaltenden Therapie oder Therapiezieländerung

- Bei Diskussionen über den Entzug der lebenserhaltenden Therapie („withdrawal of life-sustaining therapy“, WLST) und die Bewertung der Prognose für die neurologische Genesung: WLST-Entscheidungen sollen weitere Aspekte wie Alter, Komorbidität, allgemeine Organfunktion und die Lebenseinstellungen der Patienten mit berücksichtigen.
- Geben Sie dem Team und den Angehörigen ausreichend Zeit, wenn Sie über den weiteren Behandlungsweg entscheiden.

Langzeitergebnisse nach Kreislaufstillstand

- Führen Sie vor der Entlassung aus dem Krankenhaus eine Funktionsbewertung der körperlichen und nicht-körperlichen Beeinträchtigungen durch, um den Bedarf an frühzeitiger Rehabilitation zu ermitteln und um gegebenenfalls eine Rehabilitation einzuleiten (▣ **Abb. 6**).
- Organisieren Sie eine Follow-up-Untersuchung für alle Überlebenden eines Kreislaufstillstands innerhalb von 3 Monaten nach der Entlassung aus dem Krankenhaus. Diese soll umfassen:
 1. Screening auf kognitive Probleme
 2. Screening auf emotionale Probleme und Müdigkeit
 3. Bereitstellung von Informationen und Unterstützung für Überlebende und Familienmitglieder

Organspende

- Alle Entscheidungen bezüglich der Organspende müssen den aktuellen gesetzlichen und ethischen Anforderungen entsprechen.
- Eine Organspende soll bei Personen in Betracht gezogen werden, die einen ROSC erreicht haben, aber die neurologischen Kriterien für den unumkehrbaren Ausfall der Hirnfunktionen (Hirntod) erfüllen (▣ **Abb. 7**).

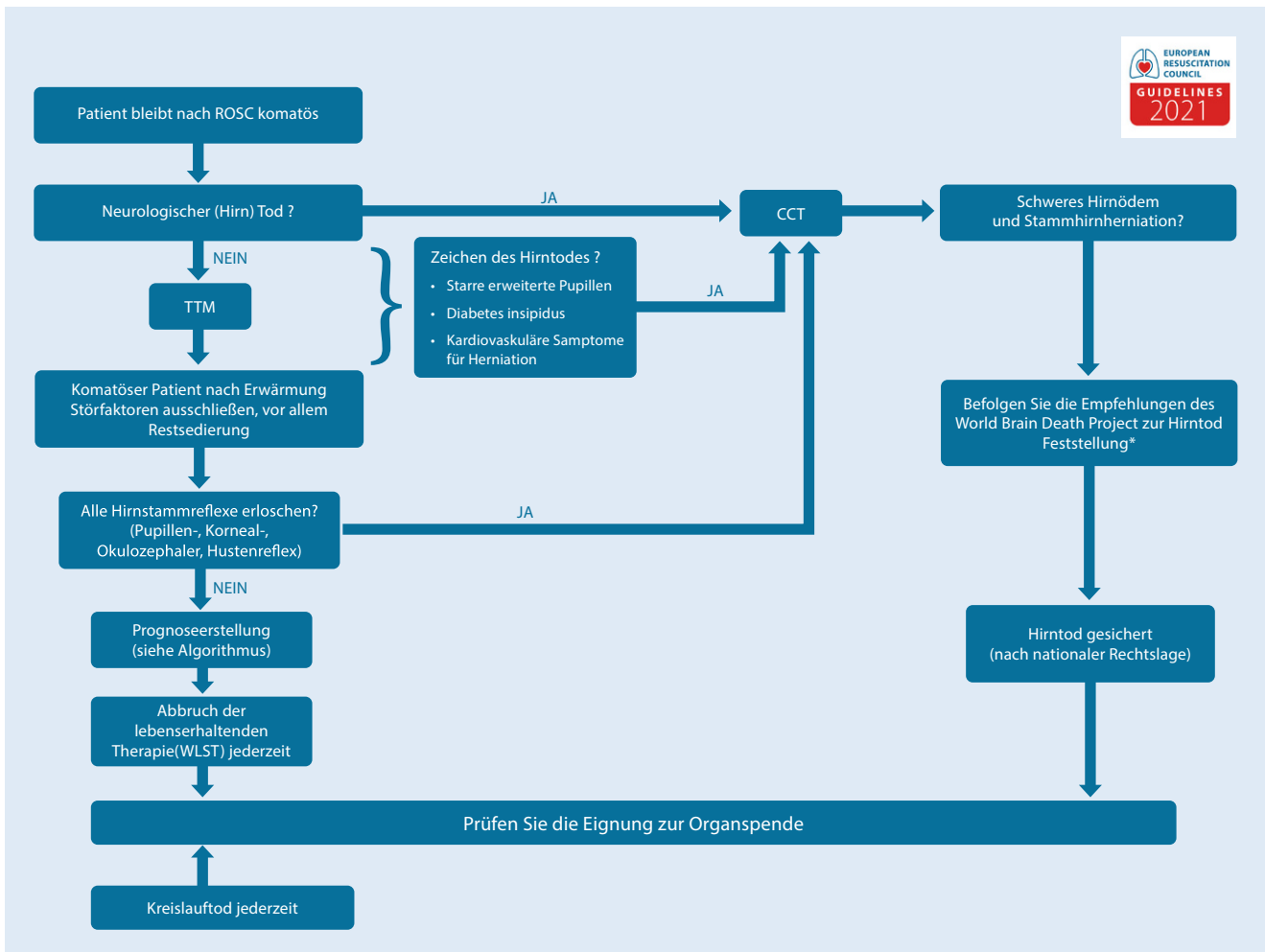


Abb. 7 ▲ Algorithmus Organspende nach Kreislaufstillstand. * Beinhaltet einen 24-stündigen Beobachtungszeitraum nach der Wiedererwärmung auf 36 °C vor dem klinischen Test auf Hirntod ([19]. Adaptiert von [20].) (Die Rechtslage zur Organspende nach persistierendem Kreislaufstillstand (Donation after Circulatory Determination of Death, DCD) ist in den deutschsprachigen Ländern unterschiedlich: während in Deutschland für die Organspende grundsätzlich die Feststellung des Hirntodes erforderlich ist, ist in Österreich, der Schweiz und Luxemburg die Organspende bei erfolgloser Reanimation grundsätzlich möglich. Im Moment wird sie allerdings aus organisatorisch/logistischen Gründen nur an wenigen Orten durchgeführt)

- Bei komatösen beatmeten Patienten, welche die neurologischen Kriterien für den Tod nicht erfüllen, aber eine Therapiezieländerung festgelegt wurde, soll eine Organspende in Betracht gezogen werden, wenn ein Kreislaufstillstand auftritt.

Cardiac-Arrest-Zentren

- Erwachsene Patienten mit nichttraumatischem OHCA sollen für den Transport zu einem Cardiac Arrest Zenter gemäß dem lokalen Protokoll in Betracht gezogen werden.

Evidenz, die den Leitlinien zugrunde liegt

Postreanimationssyndrom

Das Postreanimationssyndrom umfasst eine hypoxisch-ischämische Hirnschädigung und Myokardfunktionsstörung nach Kreislaufstillstand, die systemische Ischämie/Reperfusionsreaktion sowie die anhaltende auslösende Pathologie [21–24]. Die Schwere dieses Syndroms hängt von der Dauer und der Ursache des Kreislaufstillstands ab. Sie tritt möglicherweise gar nicht auf, wenn der Kreislaufstillstand nur sehr kurz ist. Bei Patienten, die auf der Intensivstation (ICU) überlebt haben und

anschließend im Krankenhaus sterben, ist die häufigste Ursache für den Abbruch der Behandlung die Prognose eines schlechten neurologischen Ergebnisses. Dies kommt in etwa zwei Dritteln nach OHCA und etwa 25 % nach einem Kreislaufstillstand im Krankenhaus vor [25–29]. Herz-Kreislauf-Versagen ist für die meisten Todesfälle in den ersten drei Tagen verantwortlich, während für den größten Teil der späteren Todesfälle in vielen Ländern die Beendigung der lebenserhaltenden Massnahmen (WLST) verantwortlich ist, basierend auf einer ungünstigen Prognose aufgrund einer schweren hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung [26, 29, 30]. Eine hypoxisch-ischämische Hirnverletzung nach

Kreislaufstillstand ist mit Hypotonie, Hypoxämie, Hyperoxämie, Pyrexie, Hypoglykämie, Hyperglykämie und zerebralen Krampfanfällen verbunden. Eine signifikante Myokardfunktionsstörung tritt häufig nach einem Kreislaufstillstand auf, beginnt sich jedoch in der Regel nach 2–3 Tagen zu erholen, obwohl die vollständige Genesung erheblich länger dauern kann [31–36]. Die Ganzkörperischämie/Reperfusion von Kreislaufstillstand, CPR und ROSC aktiviert Immun- und Gerinnungskaskaden, die zum Mehrfach-Organversagen beitragen und das Infektionsrisiko erhöhen [37–46]. Somit hat das Postreanimationsyndrom viele Gemeinsamkeiten mit der Sepsis, einschließlich intravasculärem Volumenmangel, Vasodilatation, Endothelschädigung und Mikrozirkulationsstörungen [47–56].

Diagnose der Ursache des Kreislaufstillstands

Diese Leitlinien basieren auf einem Konsensus von Expertenmeinungen.

Die kardialen Ursachen von OHCA wurden in den letzten Jahrzehnten eingehend untersucht. Hingegen ist wenig über nichtkardiale Ursachen bekannt. Eine frühzeitige Erkennung einer respiratorischen oder neurologischen Ursache würde den Transfer des Patienten auf eine spezialisierte Intensivstation zur optimalen Versorgung ermöglichen. Verbesserte Kenntnis der Prognose ermöglicht auch die Diskussion über die Angemessenheit spezifischer Therapien, einschließlich TTM. Mehrere Fallserien zeigten, dass diese Strategie erlaubt, Diagnosen nichtkardialer Ursachen für einen Kreislaufstillstand bei einem erheblichen Anteil der Patienten zu erkennen [57, 58]. Bei Patienten mit anhaltendem ROSC bei Krankenhauseinlieferung gibt es erhebliche regionale Unterschiede in der Inzidenz von subarachnoidalen Blutungen als Ursache des Kreislaufstillstands. Veröffentlichte Fallserien berichten über 16,2% in Japan [59], 11,4% in Korea [60] und 7% in Frankreich [61]. Bei Patienten mit Kreislaufstillstand im Zusammenhang mit Trauma oder Blutung ist wahrscheinlich ein Ganzkörper-CT-Scan angezeigt [10, 62, 63].

Atemwege und Atmung

Atemwegsmanagement nach ROSC

Diese Leitlinien basieren auf einem Experten-Konsens.

Patienten können, abhängig von Umgebung oder bestimmten Umständen, vor, während oder nach einem Kreislaufstillstand intubiert werden [64]. Nach den meisten Kreislaufstillständen wird eine Trachealintubation während der Reanimation oder bei Verbleiben des Patienten im Koma nach ROSC durchgeführt [65].

Die Trachealintubation nach ROSC bei komatösen Patienten erleichtert die Behandlung nach der Reanimation durch kontrollierte Beatmung und Oxygenierung, Schutz der Lunge vor Aspiration des Mageninhalts, Kontrolle über zerebrale Krampfanfälle und TTM (Details siehe unten).

Post-ROSC-Patienten sind häufig hämodynamisch instabil und benötigen je nach Bewusstseinsniveau möglicherweise eine medikamentös unterstützte Trachealintubation. Bezogen auf die Fähigkeiten des Behandelnden, die Überwachung und die Auswahl der Medikamente soll das gleiche Maß an Sorgfalt wie für jeden anderen schwerkranken Patienten gewährleistet werden [66, 67]. Es gibt keine Empfehlungen für eine bestimmte Wirkstoffkombination [68]. Die Verwendung einer niedrigen Dosis eines Sedativums, eines Analgetikums und eines schnell-wirksamen Muskelrelaxans ist wahrscheinlich optimal.

Kontrolle der Oxygenierung

Diese Leitlinien basieren auf dem systematischen ILCOR-Review zu Oxygenierungs- und Ventilationszielen nach Kreislaufstillstand, der 7 randomisierte kontrollierte Studien und 36 Beobachtungsstudien [69] und CoSTR umfasste [10]. Die ILCOR-Behandlungsempfehlungen bezogen auf die Oxygenierung lauten:

- Wir schlagen die Verwendung von 100% inspiratorischen Sauerstoff vor, bis die arterielle Sauerstoffsättigung oder der Partialdruck des arteriellen Sauerstoffs bei Erwachsenen mit ROSC nach Kreislaufstillstand in

jeder Situation zuverlässig gemessen werden kann (schwache Empfehlung, sehr wenig sichere Evidenz).

- Wir empfehlen, eine Hypoxämie bei Erwachsenen mit ROSC nach Kreislaufstillstand unter allen Umständen zu vermeiden (starke Empfehlung, sehr wenig sichere Evidenz).
- Wir empfehlen, eine Hyperoxämie bei Erwachsenen mit ROSC nach Kreislaufstillstand unter allen Umständen zu vermeiden (schwache Empfehlung, sehr wenig sichere Evidenz).

Aus pathophysiologischer Sicht besteht bei Patienten nach Kreislaufstillstand das Risiko einer hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung und einer damit einhergehenden Organfunktionsstörung [10, 24, 70, 71]. Die Rolle der Blutsauerstoffwerte während des Krankheitsprozesses ist kaum bekannt [72]. Studien zeigen, dass eine zerebrale Ischämie nach einem Kreislaufstillstand mit einem schlechten Reanimationserfolg in Verbindung zu bringen ist [73]. Die Verabreichung von mehr Sauerstoff kann die Sauerstoffversorgung des Gehirns erhöhen [74]. Andererseits würden höhere Sauerstoffwerte logischerweise einen Anstieg der schädlichen freien Sauerstoffradikale verursachen [75]. Es ist auch wahrscheinlich, dass die Wirkung von Sauerstoffwerten zwischen verschiedenen Organen wie Herz und Gehirn variiert.

Zahlreiche experimentelle Studien haben den Einfluss von Hyperoxämie auf eine neurologische Schädigung mit gemischten Ergebnissen bewertet [76]. Sechs randomisierte kontrollierte Studien (RCT) haben verschiedene Oxygenierungsziele für unterschiedliche Zeiträume zwischen unmittelbar und bis zu 48h nach ROSC verglichen [77–82]. Eine Untergruppenanalyse einer großen randomisierten kontrollierten Studie, die auf eine arterielle Sauerstoffsättigung von 90–97% anstelle 90–100% abzielte, zeigte, dass bei Patienten mit einem Risiko für eine hypoxisch-ischämische Hirnschädigung die 180-Tage-Mortalität in der Zielgruppe mit niedrigerem Sauerstoffgehalt geringer war [77]. Dieser Unterschied zeigte sich jedoch als

statistisch nicht mehr signifikant, wenn er für die Unterschiede bei den Ausgangswerten korrigiert wurde [83]. Eine randomisierte kontrollierte Pilotstudie, die auf einen Sauerstoffpartialdruck von 10 bis 15 kPa anstelle 20 bis 25 kPa abzielte, zeigte keine veränderten Werte der Biomarker für neurologische Schädigungen. Insgesamt ist die Evidenzlage uneinheitlich. Sie deutet jedoch darauf hin, dass eher eine normale Sauerstoffversorgung als eine Hyperoxämie angestrebt werden soll. Beobachtungsdaten legen nahe, eine Hypoxämie zu vermeiden. Es liegen jedoch keine randomisierten kontrollierten Studien zu diesem Thema vor.

Bei den meisten Patienten ist nach einem Kreislaufstillstand eine kontrollierte Sauerstoffversorgung durch eine endotracheale Intubation und mechanische Beatmung für mindestens 24–72 h erforderlich. Die Ausnahme stellt der vollständig bewusste Patient mit offenen Atemwegen dar, welcher mit Sauerstoffmaske oder nichtinvasiver Beatmung behandelt wird, mit einer Ziel-SpO₂ von 94–98 %. Während des Kreislaufstillstands wird der Patient mit der maximal verfügbaren inspiratorischen Sauerstoffkonzentration beatmet, bei professioneller Wiederbelebung normalerweise 100 % [10]. Nach ROSC soll das Ziel darin bestehen, die Sauerstoffversorgung entweder mit einem Pulsoxymeter oder vorzugsweise mit einer frühzeitigen arteriellen Blutgasprobe zu überwachen. Die früh nach ROSC gemessene Sauerstoffversorgung kann sich sehr unterscheiden und variiert von Hypoxämie bis zu extremer Hyperoxämie [84]. Daher ist es angebracht, den eingeatmeten Sauerstoff zu titrieren, indem entweder der Sauerstofffluss bei Anwendung einer Beutelmassenbeatmung oder der inspirierte Sauerstoffanteil (FiO₂) bei Verwendung eines mechanischen Beatmungsgeräts angepasst wird [85]. Eine längere Verwendung von 100 % inspiriertem Sauerstoff, beispielsweise während des Transports, führt häufig zu extremer Hyperoxämie [86]. Eine weitere Methode zur Überwachung ist die zerebrale Sauerstoffüberwachung mithilfe der Nahinfrarotspektroskopie. Ihre Rolle

bei der Postreanimationsbehandlung ist jedoch ungewiss [87, 88].

Kontrolle der Beatmung

Diese Leitlinien basieren auf demselben systematischen Review des ILCOR, der bereits im Abschnitt über die Oxygenierung aufgeführt ist [10, 69]. Die ILCOR-Behandlungsempfehlungen in Bezug auf die Beatmung lauten:

- Es gibt nicht genügend Anhaltspunkte für oder gegen eine leichte Hyperkapnie im Vergleich zur Normokapnie bei Erwachsenen mit ROSC nach Kreislaufstillstand.
- Wir empfehlen, bei Erwachsenen mit ROSC nach Kreislaufstillstand nicht routinemäßig gegen eine Hypokapnie vorzugehen (schwache Empfehlung, wenig sichere Evidenz).

Nach ROSC sind die Kohlendioxidpartialdruckwerte (PCO₂) im Blut häufig aufgrund von Hypoventilation während des Arrests und schlechter Gewebedurchblutung erhöht, [89] was eine gemischt respiratorische und metabolische Azidose verursacht [90]. Kohlendioxid ist ein bekannter Regulator des Blutgefäßtonus und des zerebralen Blutflusses [91]. Ein erhöhter PCO₂ (Hyperkapnie) erhöht den zerebralen Blutfluss, das zerebrale Blutvolumen und den intrazerebralen Druck. Eine Hypokapnie führt zu einer Vasokonstriktion, die den Blutfluss verringert und eine zerebrale Ischämie verursachen kann [92].

Die Hauptmethode zur Steuerung des PaCO₂ bei einem mechanisch beatmeten Patienten ist die Anpassung des Minutenvolumens durch das Ändern der Beatmungsfrequenz und/oder des Atemzugvolumens. Im Allgemeinen ist die Begrenzung des Atemzugvolumens und die Anwendung einer protektiven Beatmungsstrategie der Behandlungsstandard, insbesondere bei Patienten mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS; [10, 93, 94]). Ein akutes Atemnotsyndrom ist bei Patienten mit Kreislaufstillstand keine Seltenheit und geht mit schlechteren Ergebnissen einher [10, 95, 96]. Eine geringe Lungencompliance begünstigt ein funktionell schlechtes Ergebnis bei Patienten mit OHCA [97]. Eine Beatmung mit kleinerem Atemzugvolumen

ist jedoch kein gängiges Verfahren in der neuro-intensivmedizinischen Versorgung [98].

In zwei Pilotstudien wurden verschiedene Kohlendioxidziele während der weiteren Behandlung verglichen [78, 99]. Eine Studie ergab, dass eine leichte Hyperkapnie (50–55 mm Hg) im Vergleich zu Normokapnie (35–45 mm Hg) zu niedrigeren neuronenspezifischen Enolase (NSE)-Werten führte, einem Marker für das Ausmaß der neurologischen Schädigung [99]. Eine andere Pilotstudie verglich das untere und obere Ende des Bereichs der Normokapnie (33–45 mm Hg) in den ersten 36 h nach der Reanimation und fand keinen Unterschied bei den Markern für neurologische Schädigungen [78]. Beide Studien zeigten, dass ein höherer PaCO₂ mit einer höheren zerebralen Oxygenierung, durch Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) gemessen, in Verbindung gebracht werden konnte. Die klinischen Auswirkungen dieses Zusammenhangs sind jedoch ungewiss [88]. Mehrere große Beobachtungsstudien hatten zum Ziel, den optimalen CO₂-Wert während der Behandlung nach einem Kreislaufstillstand zu ermitteln [100–105]. Die Ergebnisse sind uneinheitlich. Während einige Studien auf eine Schädigung durch sowohl Hypo-, als auch Hyperkapnie hinweisen, suggerieren andere einen größeren Reanimationserfolg bei leichter Hyperkapnie. Jüngste Beobachtungsdaten aus Großbritannien legen einen Zusammenhang zwischen arteriellem Sauerstoffanteil und Kohlendioxid nahe. Daten aus den ersten 24 h nach der Reanimation zeigten, dass eine Kombination aus Hypoxie und Hypokapnie mit einem schlechteren Ergebnis verbunden war. Von Schäden durch Hyperoxie wurde nicht berichtet [106]. Frühere Beobachtungsdaten von finnischen Intensivstationen zeigten ähnliche Ergebnisse [100].

Beobachtungsdaten legen nahe, dass Patienten, die TTM durchlaufen, zu Hypokapnie neigen [107]. Dies kann durch engmaschige arterielle Blutgasanalysen zur Bestimmung des Kohlendioxids und Überwachung des endtidalem CO₂ vermieden werden. Bei Patienten mit niedrigeren Temperaturzielen bei TTM, ist das

Management des PaCO₂ besonders herausfordernd [108]. Für die Empfehlung einer bestimmten Methode zur Bestimmung des PaCO₂ während der Hypothermie gibt es nur limitierte Evidenz. Die Empfehlungen zur Verwendung eines temperatur- oder nichttemperaturkorrigierten Ansatzes zur Messung von Blutgasen basieren auf Expertenmeinungen [109].

Die Empfehlung für das Atemzugvolumen basiert auf den aktuellen Leitlinien für die protektive Beatmungsstrategie auf Intensivstationen [110] und begrenzten Beobachtungsdaten von Patienten nach Kreislaufstillstand [111]. Eine Beobachtungsstudie legt nahe, dass ein Atemzugvolumen von 6 bis 8 ml/kg zur Beatmung der Lunge von Patienten nach Kreislaufstillstand mit einem besseren Ergebnis verbunden sein kann [111]. Diese Studie zeigt auch, dass durch Verwendung einer höheren Beatmungsfrequenz eine Normokapnie erreicht werden kann [111].

Kreislauf

Koronare Reperfusion

Perkutane Koronarintervention nach ROSC mit ST-Hebung. Arrhythmien, die durch Myokardischämie verursacht werden, sind die häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod (SCD) bei Erwachsenen [112, 113]. Die Methode der sofortigen Reperfusion der verursachenden Koronarläsion mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) wird seit mehr als 20 Jahren angewendet. Sie wird durch viele Beobachtungsstudien gestützt, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen der frühen perkutanen koronaren Intervention (PCI) und der Überlebensrate sowie dem günstigen neurologischen Outcome nach einem prähospitalen Kreislaufstillstand berichteten. Während der Nutzen einer frühen PCI bei einem prähospitalen Kreislaufstillstand, der durch einen kürzlich aufgetretenen Koronarverschluss verursacht wurde, allgemein anerkannt ist, besteht die wesentliche Herausforderung darin, die besten Kandidaten für eine Koronarangiographie (CAG) unter allen reanimierten Patienten zu ermitteln. Unter den Patienten mit ST-Streckenhebung (STE) oder Links-

schenkelblock (LBBB) weisen mehr als 80 % eine akute Koronarläsion im Post-ROSC-Elektrokardiogramm auf [114]. Ein systematisches Review, welches für die ILCOR CoSTR 2015 durchgeführt wurde, identifizierte 15 Beobachtungsstudien mit 3800 Patienten, die einen Mortalitätsvorteil bei durchgeführter Herzkatheteruntersuchung, gegenüber verzögerter oder keiner Herzkatheterisierung, bei Patienten mit ROSC nach Kreislaufstillstand mit Anzeichen von STE im EKG zeigten [115]. Die Behandlungsempfehlung aus dem Jahr 2015 lautete, bei ausgewählten erwachsenen Patienten mit ROSC nach OHCA mit Verdacht auf kardialen Ursprung mit ST-Hebung im EKG eine sofortige notfallmäßige Herzkatheteruntersuchung durchzuführen, anstelle damit bis zu einem späteren Zeitpunkt zu warten oder ganz darauf zu verzichten (starke Empfehlung, wenig sichere Evidenz). In den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung von 2017 heißt es: „Bei Patienten mit reanimiertem Kreislaufstillstand und einem mit STEMI übereinstimmenden EKG wird eine primäre PCI-Strategie empfohlen“ [116].

Perkutane Koronarintervention nach ROSC ohne ST-Hebung. Bei Patienten mit OHCA ohne ST-Streckenhebung zeigten mehrere große Beobachtungsreihen, dass das Fehlen einer ST-Streckenhebung das Vorhandensein eines kürzlich aufgetretenen Koronarverschlusses nicht vollständig ausschließt [117]. Daher soll die Entscheidung für eine frühe Koronarangiographie auf einer sorgfältigen Beurteilung des Patienten hinsichtlich des Vorhandenseins einer hämodynamischen oder elektrischen Instabilität und einer anhaltenden Myokardischämie beruhen, wobei mehrere Faktoren zu berücksichtigen sind, darunter Anamnese, Warnsymptome vor dem Stillstand, initialer Herzrhythmus des Cardiac Arrest, [118] EKG-Muster nach ROSC und Echokardiographie sowie Komorbiditäten. Wenn eine ischämische Ursache als wahrscheinlich angesehen wird, soll ein ähnlicher Ansatz wie bei Patienten mit STEMI verfolgt

werden. Bei Patienten mit einer geringen Wahrscheinlichkeit für eine ischämische Ursache des Kreislaufstillstands kann eine Verzögerung der Koronarangiographie um einige Stunden oder Tage Zeit für die Erstbehandlung auf der Intensivstation verschaffen, was eine frühzeitige Einleitung der hämodynamischen Optimierung, Schutzbeatmung und TTM ermöglicht. Im Sinn dieses Wait-and-see-Managements kann auch die Durchführung einer Koronarangiographie bei Patienten mit der geringsten Wahrscheinlichkeit einer akuten Koronarläsion eventuell umgangen werden. Diese beiden Strategien (frühe versus verzögerte Koronarangiographie) wurden bei Patienten mit VF-Arrest und ohne Schock in einer randomisierten kontrollierten Studie evaluiert. Es zeigte sich kein Unterschied im 90-Tage-Überleben, dem primären Ergebnis (Odds Ratio 0,89; 95 %-Konfidenzintervall [CI] 0,62–1,27; $P=0,51$; [11]). In dieser Studie betrug die mittlere Zeit bis zur Zieltemperatur 5,4 h in der Gruppe mit sofortiger Angiographie und 4,7 h in der Gruppe mit verzögerter Angiographie (Verhältnis der geometrischen Mittelwerte 1,19; 95 % CI 1,04–1,36). Eine andere kürzlich veröffentlichte randomisierte kontrollierte Pilotstudie, die die frühzeitige mit der verzögerten Durchführung einer Koronarangiographie verglich, zeigte ebenfalls keinen Unterschied im primären Studienergebnis, welches sich aus Wirksamkeits- und Sicherheitsparametern zusammensetzte [119]. Weitere Studien zur Untersuchung dieser Hypothese sind aktuell am Laufen (DISCO NCT02309151, COUPE NCT02641626, TOMAHAWK NCT02750462, EMERGENCT02876458). Die 2020 erschienen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Behandlung von akuten Koronarsyndromen bei Patienten ohne persistierende ST-Streckenhebung empfehlen bei hämodynamisch stabilen Patienten ohne ST-Streckenhebung, nach erfolgreicher Reanimation aus OHCA, die verzögerte Durchführung einer Angiographie anstelle einer sofortigen Angiographie in Betracht zu ziehen [12].

Im Idealfall würden Koronarinterventionen nur bei Patienten ohne dauerhafte schwere neurologische Schädigung

durchgeführt werden. Patienten mit irreversibler hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung profitieren wahrscheinlich nicht von einer PCI, selbst wenn die ursächliche Koronarläsion erfolgreich behandelt wird [120]. Das Fehlen eines allgemein akzeptierten prognostischen Vorgehens in den ersten Stunden nach ROSC macht es jedoch unmöglich, diese Patienten mit hoher Sensitivität und Spezifität zum Zeitpunkt der Krankenhauseinweisung zu ermitteln.

Hämodynamische Überwachung und Behandlung

Hämodynamische Überwachung. Bei bis zu 60% der Patienten mit Kreislaufstillstand [33, 121] können nach der Reanimation Myokardfunktionsstörungen und ein niedriger Herzindex auftreten. Bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt (AMI) als Ursache des Stillstands können diese Symptome noch häufiger auftreten [122]. Eine frühe Echokardiographie kann die zugrundeliegende Herzpathologie identifizieren, den Grad der Myokardfunktionsstörung quantifizieren und bei der Steuerung des hämodynamischen Managements helfen. Serielle Echokardiographien oder invasive Überwachung durch einen Lungenarterienkatheter quantifizieren die Myokardfunktionsstörung und zeigen Trends an [31, 32, 123]. Eine Beeinträchtigung der Herzfunktion tritt am häufigsten in den ersten 24–48 h auf. Danach verschwindet sie allmählich [33, 121]. Ob ein niedriges Herzzeitvolumen (oder ein niedriger Index) mit einem schlechten Outcome verbunden ist, ist derzeit unklar. Eine Teilstudie der TTM-Studie zeigte, dass ein niedriger Herzindex möglicherweise in keiner Verbindung mit dem Outcome steht, wenn die Laktat-Clearance beibehalten wird [124]. Diese Befunde waren unabhängig von der Ziel-Körpertemperatur. Sowohl nichtinvasive als auch invasive Überwachung mittels Echokardiographie, arteriellem Zugang und Messung des Herzzeitvolumens werden üblicherweise auf der Intensivstation durchgeführt. Es ist sinnvoll, dies als Leitfaden für die Behandlung bei Patienten mit Kreislaufstillstand zu verwenden (Best-Practice-Empfehlung).

Hämodynamisches Management.

Mittlerer arterieller Druck und zerebrale Perfusion Ein systematischer Review, welcher für die ILCOR CoSTR 2015 erstellt wurde, suchte nach Studien, in denen die Anpassung der Therapie zum Erreichen eines bestimmten hämodynamischen Ziels gegenüber einem Vorgehen ohne hämodynamisches Ziel verglichen wurde [125]. Bis zu diesem Zeitpunkt konnten nur Beobachtungsstudien erfasst werden [126–130]. Dieser Review identifizierte außerdem Beobachtungsstudien, welche ein spezifisches Vorgehen mit Blutdruckziel mit einem Vorgehen ohne Blutdruckziel verglichen [131–133]. Die CoSTR-Behandlungsempfehlungen für 2015 lauteten:

- Wir empfehlen, hämodynamische Ziele (z.B. MAD, systolischer Blutdruck) während der weiteren Behandlung und als Teil eines Maßnahmenpakets nach der Reanimation zu berücksichtigen (schwache Empfehlung, wenig sichere Evidenz).
- Es gibt nicht genügend Evidenz, um bestimmte hämodynamische Ziele zu empfehlen. Solche Ziele sollen auf individueller Patientenbasis betrachtet werden und werden wahrscheinlich durch den Status nach Kreislaufstillstand und vorbestehende Komorbiditäten beeinflusst (schwache Empfehlung, wenig sichere Evidenz).

Ein Evidenz-Update für dieses Thema wurde in die ILCOR-CoSTR 2020 aufgenommen und umfasste 2 randomisierte kontrollierte Studien [10, 134, 135] und 11 Beobachtungsstudien [124, 136–145], die seit dem systematischen Review von 2015 veröffentlicht wurden [125]. Zwei randomisierte kontrollierte Studien (die 232 Patienten umfassten) verglichen ein Blutdruckziel von 65–75 mm Hg mit 80–100 mm Hg mit [134] und ohne [135] zielgerichteter Optimierung der Herzfunktion. Diese Studien waren nicht auf klinische Ergebnisse ausgerichtet, sondern verwendeten Ersatzmarker wie MRT [134] und NSE für neurologische Schädigungen [135]. Während diese Studien zeigten, dass höhere MAD-Ziele mit Vasopressoren sicher sind und beispielsweise nicht zu Herzrhythmusstörungen führen, konnten sie keine eindeutige

Verbesserung der Surrogatmarker für Hirnschädigungen durch ein höheres MAD-Ziel beweisen.

Neun Beobachtungsstudien ergaben, dass Hypotonie mit einem schlechten Outcome verbunden war [137–142, 144, 145]. Eine Studie ergab, dass die Zeit unterhalb des optimalen MAD (erhoben durch Korrelation zwischen Nahinfrarotspektroskopie und Blutdruck) mit einem schlechten Outcome verbunden war [136]. Eine andere Studie stellte fest, dass ein niedriges Herzzeitvolumen nicht mit einem schlechten Outcome in Verbindung stand [124], während die letzte Studie bessere Ergebnisse bei Patienten nachwies, die Flüssigkeiten anstelle von Vasopressoren zur Erhöhung des MADs erhielten [143]. Diese Beobachtungen sind vergleichbar mit den fünf Beobachtungsstudien, die in den ILCOR-Leitlinien von 2015 enthalten sind [125]. Obwohl Hypotonie (<65 mm Hg) durchweg mit einem schlechten Outcome verbunden ist, haben wir keine sichere Evidenz, um ein optimales MAD-Ziel zu bestimmen.

Der mittlere arterielle Druck (MAD) ist eine der Hauptdeterminanten des zerebralen Blutflusses (CBF; [146]). Wenn gleich bei Patienten mit nicht-anoxischer Hirnschädigung aufgrund einer zerebralen Schwellung und eines erhöhten Hirndrucks (ICP) im Allgemeinen ein hoher MAD erforderlich ist [147], liegen nur wenige Daten zu ICP-Werten von Patienten vor, die einen Kreislaufstillstand überlebt haben. Bei vielen Patienten ist die CBF-Autoregulation nach einem Kreislaufstillstand beeinträchtigt oder die Untergrenze nach rechts verschoben [136, 148]. Dies bedeutet, dass bei niedrigeren MAD-Werten bei einigen Patienten der CBF vom MAD abhängig sein kann und ein erhöhtes Risiko für zerebrale Hypoperfusion oder Hyperämie mit intrakranieller Hypertonie besteht.

Die Überwachung von zerebraler Sauerstoffsättigung oder ICP zur Ermittlung des Vorhandenseins einer Autoregulation und zur Bestimmung eines optimalen MAD kann einen individuelleren Ansatz ermöglichen [149]. In einer retrospektiven Studie betrug der geschätzte optimale MAD (d.h. das MAD-Ziel, bei dem die Autoregulation effektiver ist)

85 mm Hg bei Patienten nach Kreislaufstillstand mit erhaltener Autoregulation und 100 mm Hg, wenn die Autoregulation beeinträchtigt war [136]. Eine weitere kleine Beobachtungsstudie berechnete einen mittleren optimalen MAD von 89 mm Hg unter denselben Umständen [150]. Es gibt jedoch keine prospektiven Studien, in denen bewertet wird, ob ein autoregulationsgesteuertes MAD-Ziel die neurologische Schädigung und/oder das Outcome beeinflussen kann. Eine neuere Studie hat gezeigt, dass nach einem Kreislaufstillstand, insbesondere in Fällen nicht kardialen Ursprungs, Episoden mit erhöhtem ICP und/oder Gehirnhypoxie häufig sind und ein höherer MAD erforderlich ist, um die Sauerstoffversorgung des Gehirns zu verbessern [150]. Vorläufige Ergebnisse, basierend auf der Messung der Sauerstoffanreicherung (PbtO₂) des Gehirngewebes, haben gezeigt, dass bei reanimierten komatösen Patienten eine Beeinträchtigung der Sauerstoffdiffusion trotz Optimierung der Sauerstoffzufuhr zum Gehirn zu einer anhaltenden Gehirnhypoxie führen kann [151]. Die Implementierung und die Sicherheit dieser invasiven Überwachungsinstrumente bei Patienten mit Kreislaufstillstand müssen noch weiter evaluiert werden. Obwohl all dies Beobachtungsergebnisse sind, weisen sie darauf hin, dass optimale MAD-Ziele möglicherweise patientenindividuell interpretiert werden müssen. Außerdem unterstützen sie die Notwendigkeit weiterer Forschung zur Bestimmung optimaler MAD-Ziele für Patienten, die nach einem Kreislaufstillstand auf einer Intensivstation behandelt werden. Der transkranielle Doppler (TCD) kann bei Patienten nach einem Kreislaufstillstand Informationen über die zerebrale Hämodynamik liefern und in Zukunft möglicherweise eine Rolle bei der Optimierung der Hämodynamik dieser Patienten spielen [152]. Mithilfe des TCD können Veränderungen des zerebralen Blutflusses beobachtet werden, was ein Zielparаметer für die Behandlung sein könnte [153–155]. Die Technik und Interpretation dieser Bilder ist jedoch vom Anwender abhängig und erfordert ein ‚akustisches Fenster‘ beim Patienten. Darüber hinaus ändert sich die zerebrale Hämodynamik

kontinuierlich. Serielle Messungen sind nur zeitweise möglich und die Überwachung ist arbeitsintensiv. Basierend auf der von ILCOR zusammengefassten Evidenz [10] raten wir dazu, eine Hypotonie (MAP < 65 mm Hg) zu vermeiden und auf MAP abzielen, um eine angemessene Urinausscheidung (> 0,5 ml kg⁻¹ h⁻¹) sowie normale oder abnehmende Laktatwerte zu erreichen (Best-Practice-Aussage).

Herzfrequenz Tachykardie war in einer retrospektiven Studie mit einem schlechten Outcome verbunden [156]. Während einer milden induzierten Hypothermie ist die normale physiologische Reaktion Bradykardie. In Tiermodellen wurde gezeigt, dass dies die diastolische Dysfunktion reduziert, die normalerweise früh nach einem Kreislaufstillstand auftritt [157]. Bradykardie wurde zuvor als Nebeneffekt angesehen, insbesondere unterhalb einer Rate von 40 Schlägen pro Minute. Es wurde jedoch gezeigt, dass Bradykardie mit einem guten Outcome verbunden ist [158, 159]. Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen Bradykardie und verbessertem Outcome wurde bei Patienten gezeigt, die nicht mit TTM behandelt wurden [160].

Sedierung, kontrollierte Beatmung und eine Temperatur zwischen 32 und 36 °C senken den Sauerstoffverbrauch bei Patienten mit Kreislaufstillstand. Obwohl Bradykardie üblicherweise das Herzzeitvolumen verringert, wird dies in der Situation nach Kreislaufstillstand hingenommen. Wir empfehlen, eine Bradykardie (Herzfrequenz < 30–40 min⁻¹) unbehandelt zu lassen, solange keine Anzeichen einer Hypoperfusion vorliegen (d.h. Erhöhung des Laktats, Verringerung der Urinausscheidung usw.; Best-Practice-Empfehlung).

Flüssigkeitsreanimation, vasoaktive und inotrope Medikamente. Es gibt nur begrenzte Evidenz zur Empfehlung einer optimalen Flüssigkeitstherapie nach Kreislaufstillstand. Eine Studie mit invasiver Überwachung (einschließlich Füllungsdrücken) zeigte, dass in den ersten 24 h bis zu 5–7 l Flüssigkeit verabreicht wurden [33]. Eine retrospektive Studie ergab, dass bei einem Behandlungsalgorithmus, der die Puls-Kontur-

Analyse mit kontinuierlichem Herzzeitvolumen (PiCCO) miteinbezogen, größere Flüssigkeitsvolumina (4–5 l während der ersten 24 h) mit einer geringeren Inzidenz von akutem Nierenversagen verbunden waren [161].

Es gibt nur wenig direkte Evidenz für den Vergleich verschiedener vasoaktiver Arzneimittel bei Patienten mit Kreislaufstillstand. Daher basiert diese Empfehlung auf indirekten Belegen von kritisch kranken Patienten im Allgemeinen. Die jüngste Cochrane-Studie zu Vasopressoren bei Schock umfasste 28 randomisierte kontrollierte Studien (*n* = 3497 Patienten) und ergab keinen Mortalitätsvorteil bei einem der 6 untersuchten Vasopressoren. Da Noradrenalin der am häufigsten eingesetzte Vasopressor ist, schlugen die Autoren vor, keine wesentlichen Abweichungen gegenüber der klinischen Praxis vorzunehmen [162]. Wir empfehlen Noradrenalin zur Primärbehandlung von hypotensiven Patienten nach Kreislaufstillstand, da es die am häufigsten verwendete vasoaktive Substanz für Patienten nach Kreislaufstillstand ist. Eine kürzlich durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie, bei der an 57 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und kardiogenem Schock die Gabe von Noradrenalin und Adrenalin miteinander verglichen werden sollte, wurde vorzeitig abgebrochen, da bei mit Adrenalin behandelten Patienten signifikant öfter ein refraktärer Schock auftrat [163]. In den Pilotversuchen COMACARE und NEUROPROTECT wurde Noradrenalin auch eingesetzt, um höhere MAD-Ziele zu erreichen [134, 135]. Keine der Studien zeigte Hinweise auf relevante Tachykardien, Arrhythmien oder wiederkehrende Schockzustände in der Gruppe mit höherem MAD, obwohl im Vergleich zur Gruppe mit niedrigerem MAD signifikant höhere Noradrenaldosen verwendet wurden. Dies deutet darauf hin, dass Noradrenalin von Patienten nach einem Kreislaufstillstand gut vertragen wird [134].

Eine Myokardfunktionsstörung nach Reanimation erfordert häufig inotrope Unterstützung. Basierend auf Studien- und Daten ist der Einsatz von Dobutamin das hierfür am meisten etablierte Ver-

fahren [164, 165]. Allerdings verursacht die systemische Entzündungsreaktion, die häufig nach einem Kreislaufstillstand auftritt, auch eine Vasoplegie und schwere Vasodilatation [33]. In der NEUROPROTECT-Studie wurde Dobutamin zur Steigerung des Herzindex in der Gruppe mit höherem MAD eingesetzt. Dies verringerte zwar nicht die neurologische Schädigung, erhöhte aber auch nicht das Ausmaß der Myokardverletzung [134].

Steroide. Das ILCOR führte eine Evidenzaktualisierung zur Verwendung von Steroiden bei Patienten mit Kreislaufstillstand gemäß der Leitlinien für 2020 durch [10]. Drei kleine randomisierte kontrollierte Studien und eine große Beobachtungsstudie haben sich mit der Verwendung von Steroiden bei Patienten nach Kreislaufstillstand befasst [166–169]. Zwei der randomisierten kontrollierten Studien verwendeten Steroide sowohl während der Reanimation bei innenklinischen Kreislaufstillständen als auch nach ROSC [166, 167]. Die erste dieser randomisierten kontrollierten Studien zeigte ein verbessertes Überleben bis zur Entlassung durch eine Kombination aus Methylprednisolon, Vasopressin und Adrenalin während des Kreislaufstillstands und Hydrokortison nach ROSC bei Patienten mit Schock im Vergleich zur Verwendung von nur Adrenalin und Placebo (9/48 [19%] gegenüber 2/52 [4%]; RR 4,87; 95% CI 1,17–13,79; [167]). Die zweite randomisierte kontrollierte Studie zeigte ein verbessertes Überleben bis zur Entlassung mit günstigem neurologischen Outcome durch Methylprednisolon, Vasopressin und Adrenalin während des Kreislaufstillstands und Hydrokortison bei Patienten mit Post-ROSC-Schock im Vergleich zu nur Adrenalin und Placebo (18/130 [9,13%] gegenüber 7/138 [1,5%]; RR 2,94; 95% CI 1,16–6,50; [166]). Nur die dritte randomisierte kontrollierte Studie beschränkte die Verwendung von Steroiden auf die Phase nach der Reanimation; sie zeigte keinen Nutzen der Steroide nach ROSC, umfasste jedoch nur 50 Patienten [169].

Eine Studie wurde kürzlich abgeschlossen, aber noch nicht veröffentlicht

(NCT02790788). Das ILCOR empfahl die Durchführung eines systematischen Reviews, sobald die kürzlich abgeschlossene Studie veröffentlicht wird, weswegen seine Behandlungsempfehlung gegenüber 2010 vorerst unverändert bleibt: [170]

■ Es gibt nicht genügend Evidenz, um die Verwendung von Kortikosteroiden bei Patienten mit ROSC nach einem Kreislaufstillstand zu befürworten oder zu widerlegen.

Solange es keine Evidenz von höherer Sicherheit gibt, empfehlen wir, dass Patienten nach einem Kreislaufstillstand nicht routinemäßig Steroide verabreicht werden (schwache Empfehlung, wenig sichere Evidenz).

Kalium. Eine Hyperkaliämie tritt unmittelbar nach einem Kreislaufstillstand häufig auf. Die anschließende endogene Katecholaminfreisetzung und Korrektur der metabolischen und respiratorischen Azidose fördert den Transport von Kalium nach intrazellulär, was zu einer Hypokaliämie führt. Eine Hyperkaliämie in der Zeit nach dem Kreislaufstillstand ist mit einem schlechteren Outcome verbunden [171]. Eine Hypokaliämie kann andererseits zu ventrikulären Arrhythmien führen. Basierend auf diesen Beobachtungsstudien schlagen wir vor, Kalium so zu verabreichen, dass die Serumkaliumkonzentration zwischen 4,0 und 4,5 mmol L⁻¹ gehalten wird (Best-Practice-Empfehlung).

Mechanische Kreislaufunterstützung.

Wenn die Behandlung mit Volumen, Inotropika und Vasoaktiva zur Unterstützung der Perfusion nicht ausreicht, sollen Sie das Einbringen eines mechanischen Hilfsmittels zur Kreislaufunterstützung in Betracht ziehen (z. B. IMPELLA, Abiomed, USA; [129, 172, 173]). Eine Studie ergab, dass 10–15% der Patienten mit OHCA und anhaltendem kardiogenem Schock letztendlich eine mechanische Kreislaufunterstützung benötigen [174]. Bei Patienten mit kardiogenem Schock ohne Kreislaufstillstand befürworten einige Zentren immer noch die Verwendung einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP), obwohl die

IABP-SHOCK-II-Studie bei Verwendung einer IABP keine Verbesserung der 30-Tage-Mortalität bei Patienten mit Myokardinfarkt und kardiogenem Schock zeigte [175, 176]. Eine kürzlich durchgeführte kleine randomisierte kontrollierte Studie fand keinen Unterschied im Outcome von Patienten mit akutem Myokardinfarkt und kardiogenem Schock, wenn entweder mit einem IMPELLA-Gerät oder einer IABP behandelt wurde [177]. Eine weitere retrospektive Studie, in die nur Patienten nach Kreislaufstillstand eingeschlossen waren, ergab keinen Unterschied im klinischen Ergebnis, jedoch eine höhere Blutungshäufigkeit bei Verwendung von IMPELLA verglichen mit IABP [172]. Bisher scheint die Evidenz, welcher Typ von mechanischer Unterstützung überlegen ist, unklar zu sein. Daher soll über ihre Verwendung von Fall zu Fall entschieden werden.

Die ESC-Leitlinien für die Behandlung von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien und die Prävention des plötzlichen Herztods von 2015 enthalten die folgende Empfehlung für die Verwendung mechanischer Kreislaufunterstützung: Linksventrikuläre Unterstützung oder arteriovenöse extrakorporale Membranoxygenierung sollen auch bei hämodynamisch instabilen Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) und rezidivierender ventrikulärer Tachykardie (VT) oder Kammerflimmern (VF) berücksichtigt werden [178].

Implantierbare Kardioverterdefibrillatoren

Ein implantierbarer Kardioverterdefibrillator (ICD) ist ein Gerät zur Behandlung bestimmter lebensbedrohlicher Arrhythmien. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie hat Leitlinien zu den Indikationen für die ICD-Therapie veröffentlicht [178]. Ein ICD kann zur Primär- oder Sekundärprävention implantiert werden. Ersteres gilt für Personen, bei denen noch keine gefährliche Arrhythmie aufgetreten ist, bei denen jedoch ein hohes Risiko für eine solche besteht. Diese Gruppe umfasst Patienten mit Kardiomyopathien, vererbten primären arrhythmischen Syndromen, angeborenen Herzerkrankungen, aber

auch Personen mit primären Arrhythmien in strukturell normalen Herzen [179, 180]. Die Sekundärprävention bezieht sich auf die Patienten, die bereits ein gefährliches arrhythmisches Ereignis überlebt haben und dem Risiko weiterer Vorkommnisse ausgesetzt sind. Eine sorgfältige Selektion der Patienten ist erforderlich, um diejenigen zu bestimmen, die von einer ICD-Implantation profitieren können und deren Leben durch Vorbeugung eines arrhythmischen plötzlichen Herztods verlängert werden kann.

Neurologisches Defizit (Optimierung der neurologischen Erholung)

Kontrolle von Krampfanfällen

Krampfanfälle werden bei 20–30% der Patienten mit Kreislaufstillstand auf der Intensivstation berichtet und sind normalerweise ein Zeichen für eine schwere hypoxisch-ischämische Hirnschädigung. Krampfanfälle können als klinische Krämpfe (klinischer Krampfanfall) und/oder als typische Aktivität im EEG (elektrographischer Krampfanfall) beobachtet werden.

Myoklonien sind plötzliche, kurze, schockartige, unwillkürliche Muskelkontraktionen. Sie stellen die bei Weitem häufigste Art von klinischem Anfall bei Patienten nach Kreislaufstillstand dar [181, 182]. Sie sind häufig generalisiert, können jedoch fokal (periodisches Öffnen der Augen, Schlucken, Zwerchfellkontraktionen usw.) oder multifokal auftreten [183]. Sie entwickeln sich typischerweise in den ersten 1–2 Tagen nach dem Kreislaufstillstand und sind häufig bereits während der ersten Tage rückläufig. Sie werden mit einer schlechten Prognose in Verbindung gebracht. Einige Patienten überleben jedoch mit einem guten Ergebnis [184, 185]. Die meisten posthypoxischen Myoklonien haben einen kortikalen Ursprung [186]. Das EEG zeigt bei einem wesentlichen Anteil der Patienten synchrone, zeitlich begrenzte Entladungen oder Burst-Suppression-Muster [184].

Auch fokale und generalisierte tonisch-klonische Anfälle können nach einem Kreislaufstillstand auftreten. Es

ist nicht ungewöhnlich, dass bei einem einzelnen Patient mehrere Anfallssubtypen auftreten [181].

Das Lance-Adams-Syndrom ist eine weniger häufige Form des Myoklonus, das sich normalerweise bei Patienten entwickelt, welche das Bewusstsein wiedererlangt haben [187, 188]. Es tritt häufiger nach einem hypoxischen Kreislaufstillstand auf und betrifft hauptsächlich die Extremitäten, wo es durch gezielte Aktionen oder sensorische Stimulation induziert wird. Es kann invalidisierend sein und wird oft chronisch [185].

Teile der Evidenz für diese Leitlinie sind in einem systematischen Review enthalten, der in die ILCOR 2015 CoSTR einfließ [125] und im Jahr 2020 aktualisiert wurde [10]. Die aktualisierten Behandlungsempfehlungen für 2020 lauten:

- Wir empfehlen eine Anfallsprophylaxe bei erwachsenen Überlebenden nach Kreislaufstillstand (schwache Empfehlung, sehr wenig sichere Evidenz).
- Wir empfehlen die Behandlung von Anfällen bei erwachsenen Überlebenden nach Kreislaufstillstand (schwache Empfehlung, sehr wenig sichere Evidenz).

Studien mit kontinuierlicher EEG-Überwachung zeigen, dass die epileptiforme Aktivität und klinischen Krämpfe gleichermaßen häufig sind und dass es eine erhebliche Überlappung gibt [189]. Die Bewertung elektrographischer Anfälle wird häufig durch gleichzeitige Vorliegen von Hirnschädigungen, metabolischen Faktoren und Sedierung erschwert, wodurch klinische Korrelate und Auswirkungen der Behandlung schwerer zu bewerten sind. Neue Definitionen des elektrographischen Status epilepticus wurden kürzlich von der American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) veröffentlicht [190]. Das ACNS verwendet strenge und konservative Kriterien, die von Patienten nach einem Kreislaufstillstand normalerweise nicht erfüllt werden [189]. Stattdessen weisen die meisten dieser Patienten EEG-Muster auf, die abhängig von der jeweiligen EEG-Interpretation als elektrographische „Anfälle“ oder, bei längerer Dauer als „Status epilepticus“ definiert werden können.

Sedativa sind sehr effektiv beim Unterdrücken von Krampfanfällen und werden zur Behandlung des Status epilepticus als Third-line-Therapie empfohlen. Bei Patienten unter mechanischer Beatmung und/oder unter TTM-Behandlung werden Propofol und Benzodiazepine routinemäßig in den ersten Tagen nach Kreislaufstillstand eingesetzt. Diese Substanzen unterdrücken dosisabhängig klinisch erkennbare Myokloni sowie epileptiforme Aktivität im EEG [191, 192]. Die Anfallsaktivität kann während des gezielten Aussetzens der Sedierung demaskiert werden. Es gibt nur begrenzte Hinweise darauf, dass herkömmliche Antiepileptika (in erster Linie Valproat und Levetiracetam) die epileptische Aktivität im EEG von Patienten nach Kreislaufstillstand unterdrücken [193]. Diese Substanzen unterdrücken jedoch Myokloni anderer Ursachen [194]. Phenytoin und Fosphenytoin werden noch immer verbreitet zur Behandlung des Status epilepticus eingesetzt. Bei Patienten nach Kreislaufstillstand sind sie jedoch aufgrund ihrer negativen inotropen und vasodilatierenden Wirkung nur eingeschränkt geeignet [195]. In einer kürzlich publizierten Studie waren Valproat, Levetiracetam und Fosphenytoin zur Beendigung des konvulsiven Status epilepticus gleich wirksam, wobei Fosphenytoin vermehrt hypotensive Episoden verursachte [13].

Für den prophylaktischen Einsatz von Antiepileptika nach Kreislaufstillstand gibt es derzeit keine Grundlage. Studien zu den Effekten von Bolusgaben von Thiopental [196] sowie von Diazepam/Magnesium [197] nach erfolgreicher Wiederbelebung zeigten keine Vorteile hinsichtlich Überleben oder neurologischer Funktion, allerdings zielten diese Studien auf die Untersuchung von Neuroprotektion (und nicht auf die Unterdrückung von Krampfanfällen). Bisher wurde keine randomisierte Studie durchgeführt, ob die Behandlung von klinisch aufgetretenen oder elektrographisch nachgewiesenen Anfällen das Patienten-Outcome verändert. Aktuell läuft allerdings eine multizentrische Studie zur aggressiven Behandlung des postanoxischen Status epilepticus [198]. Verschiedene Fallserien berichten, dass 4–44%

der Patienten mit postanoxischem Status epilepticus ein gutes Outcome erreichten [199–202]. Diese Patienten wurden in der Regel mit mehreren Antiepileptika behandelt und durchliefen eine verzögerte Aufwachphase, oft über zwei Wochen hinaus.

Das EEG ist ein wichtiges Instrument zum Nachweis von epilepsiespezifischen Potenzialen bei Patienten mit klinisch sichtbaren Krampfanfällen sowie zum Überwachen der Behandlung. Beispielsweise kann das im Rahmen einer TTM-Therapie auftretende Kältezittern als Krampfanfall fehlgedeutet werden. Die aktive Behandlung des Status epilepticus erfordert im Allgemeinen wiederholte Routine-EEG oder eine kontinuierliche EEG-Überwachung. Ein Vorteil für die kontinuierliche EEG-Überwachung im Vergleich mit Routine-EEG konnte allerdings bisher nicht gezeigt werden. Kontinuierliches EEG-Monitoring ist arbeitsintensiv und verursacht in der Regel relevante Zusatzkosten für die Versorgung. Daher ist die Kosten-Nutzen-Bewertung dieses Vorgehens umstritten und kann stark von den Rahmenbedingungen abhängen [203, 204].

Da postanoxische Krampfanfälle und Status epilepticus als Zeichen einer hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung gewertet werden, ist die Einschätzung der Prognose hinsichtlich eines günstigen Outcomes zentraler Bestandteil der Behandlungsstrategie. Die EEG-Grundaktivität ist dabei von Bedeutung, allerdings kann deren Beurteilung schwierig sein, wenn z. B. begleitend überschießende Entladungen auftreten. Eine kontinuierliche, normale Spannung und reaktive Grundaktivität im EEG sind prognostisch günstige Kriterien, während ein Burst-Suppression-Muster oder eine spannungsarme Grundaktivität ohne Reaktivität mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind [184, 202]. Das frühzeitige Einsetzen (<24 h) elektrographischer Anfälle vor der Rückkehr einer kontinuierlichen Grundaktivität ist mit einer schlechteren Prognose verbunden [200, 205, 206]. Bei diesen Patienten wird das EEG häufig durch die laufende Therapie beeinflusst. Für diese Situationen wird daher die zusätzliche Abschätzung der Hirnschädigung empfohlen, unter

Einsatz von Methoden, die wenig oder gar nicht von Sedativa und Antiepileptika beeinflusst werden. Dies sind z. B. somatosensorisch evozierte Potenziale, NSE im Serum und neuroradiologische Untersuchungen (vorzugsweise MRT).

Krampfanfälle können die zerebrale Stoffwechselaktivität steigern und die durch den Kreislaufstillstand bedingte Hirnschädigung verstärken: Krampfanfälle sollen mit Levetiracetam und/oder Valproinsäure behandelt werden. Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind zu beachten. Schon nach dem Erstereignis soll mit der Erhaltungstherapie begonnen werden. Weitere Behandlungsoptionen sind Perampnel, Zonisamid oder Topiram. Zur Unterdrückung von Myokloni und elektrographisch nachgewiesenen Krampfpotenzialen kann die Steigerung der Propofol-Dosierung oder die Gabe von Benzodiazepinen erwogen werden. Bei ausgewählten Patienten können Thiopental oder Phenobarbital in Betracht gezogen werden.

Die hochdosierte Behandlung mit Sedativa und konventionellen Antiepileptika kann das Aufwachen verzögern sowie die Dauer der mechanischen Beatmung und die Verweildauer auf der Intensivstation verlängern [207]. Es gilt zu bedenken, dass ein generalisierter Myoklonus in Kombination mit epileptiformen Entladungen ein frühes Zeichen eines Lance-Adams-Syndroms sein kann, welches mit einem guten neurologischen Ergebnis vereinbar ist [184, 187]. In solchen Fällen kann eine aggressive Behandlung die klinischen Untersuchungsergebnisse verschleiern und eine fälschlicherweise ungünstige Prognosestellung zur Folge haben.

Temperaturkontrolle

Für den CoSTR 2015 wurde ein umfassendes systematisches Review zum Targeted Temperature Management (TTM) durchgeführt [125, 208–210]. Nach erneuter Überprüfung der verfügbaren Evidenz für das CoSTR 2020 blieben diese ILCOR-Empfehlungen gegenüber 2015 unverändert [10].

- Wir empfehlen die Wahl und Aufrechterhaltung einer konstanten Zieltemperatur zwischen 32 °C und

36 °C für Patienten, bei denen TTM eingesetzt wird (starke Empfehlung, moderates Evidenzniveau). Es ist unbekannt, ob ausgewählte Subpopulationen von niedrigeren (32–34 °C) oder höheren (36 °C) Temperaturen profitieren könnten; weitere Untersuchungen dürften zur Aufklärung beitragen.

- Wir empfehlen die Anwendung von TTM anstelle von keinem TTM für Erwachsene nach OHCA mit initial schockbarem Rhythmus, wenn sie nach ROSC bewusstlos bleiben (starke Empfehlung, niedriges Evidenzniveau).
- Wir raten zur Anwendung von TTM anstelle von keinem TTM für Erwachsene nach OHCA mit initial nicht-schockbarem Rhythmus, die nach ROSC bewusstlos bleiben (schwache Empfehlung, sehr niedriges Evidenzniveau).
- Wir raten zum TTM anstelle von keinem TTM, für erwachsene Patienten nach intrahospitalem Kreislaufstillstand (IHCA) bei allen initialen Rhythmen, wenn es zu keiner neurologischen Reaktion nach ROSC kommt (schwache Empfehlung, sehr niedriges Evidenzniveau).
- Wir raten im Fall des Einsatzes von TTM zu einer Behandlungsdauer von mindestens 24 h (schwache Empfehlung, sehr niedriges Evidenzniveau).
- Wir sprechen eine Empfehlung gegen die routinemäßige Anwendung von prähospitaler Kühlung mittels rascher Gabe großer Mengen kalter Infusionslösungen unmittelbar nach ROSC aus (starke Empfehlung, moderates Evidenzniveau).
- Wir empfehlen die Verhinderung von Fieber sowie dessen Behandlung bei anhaltend komatösen Erwachsenen nach Abschluss der TTM zwischen 32 und 36 °C (schwache Empfehlung, sehr niedriges Evidenzniveau).

Behandlung von Fieber. Die Definition von Fieber variiert zwischen verschiedenen Studien und meist wird die spezifische Ursache des Fiebers nicht angegeben (wie z. B. Ischämie-Reperfusion, neurogenes Fieber, Infektion). Eine große Beobachtungsstudie, in der konsekutive

Messungen der Mundhöhlentemperatur bei mehr als 35.000 gesunden Erwachsenen durchgeführt wurden, ergab als mittlere Körpertemperatur in der Mundhöhle 36,6 °C (99% range: 35,3–37,7 °C; [211]). Eine brauchbare Definition für Fieber ist von daher eine Körpertemperatur über 37,7 °C, wie sie auch in einer aktuellen großen randomisierten Studie zum Kreislaufstillstand verwendet wurde [15]. Allerdings beruht diese Messung bei kritisch kranken Patienten üblicherweise auf der gemessenen Körperkerntemperatur (Blut, Blase, Speiseröhre) und erlaubt nur eine Schätzung der Gehirntemperatur, welche um 0,4 K bis 2,0 K höher liegen kann [212].

Fieber tritt in den ersten 2–3 Tagen nach Kreislaufstillstand häufig auf und ist in Beobachtungsstudien mit schlechteren Ergebnissen assoziiert [213]. Fieber nach TTM (Induktion einer Hypothermie von 32–36 °C) wird auch als Rebound-Hyperthermie bezeichnet und ist mit schlechteren Ergebnissen assoziiert, insbesondere bei hohen Temperaturen [214, 215]. Es ist allerdings ungeklärt, ob Fieber zu einem schlechten neurologischen Ergebnis beiträgt oder nur ein Marker für eine schwere Hirnschädigung ist. Bisher existiert keine Vergleichsstudie zwischen einer kontrollierten Normothermie (Einhalten einer Zieltemperatur von unter 37,8 °C) und dem Unterlassen einer Fieberkontrolle.

Gezieltes Temperaturmanagement (TTM).

Kühlung versus Normothermie Eine Metaanalyse zeigte, dass eine induzierte milde Hypothermie neuroprotektiv war und das Outcome nach Kreislaufstillstand in Tiermodellen verbesserte [216]. Die Autoren merkten an, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse schwierig sein könnte, da an größeren (gyrenzephalen) Tieren mit zusätzlichen Komorbiditäten praktisch keine Studien durchgeführt werden. Als allgemein gut akzeptierte Hypothese unterdrückt die Absenkung der Körperkerntemperatur verschiedene schädigende Stoffwechselprozesse bzw. Mediator-kaskaden, welche zum neuronalen Zelltod führen. Die spezifischen Mechanismen der hypothermieinduzierten Neuroprotektion sind bisher

allerdings unklar [217]. Hypothermie reduziert die zerebrale metabolische Rate für Sauerstoff (CMRO₂) um etwa 6% pro 1 K geringerer Körperkerntemperatur. Die Freisetzung von exzitatorischen Aminosäuren und die Produktion von freien Radikalen wird dadurch reduziert [218, 219]. Im Temperaturbereich von 33 bis 36 °C lässt sich allerdings bei Erwachsenen kein Unterschied in der entzündlichen Zytokinausschüttung nachweisen [220].

Alle Studien zur induzierten milden Hypothermie (TTM) nach Kreislaufstillstand untersuchten ausschließlich Patienten mit eingeschränktem Bewusstsein (GCS <9). Je eine randomisierte und eine quasi-randomisierte Studie zeigten ein verbessertes neurologisches Überleben bei Krankenhausentlassung oder nach 6 Monaten bei komatösen Patienten nach einem OHCA mit initial schockbarem Rhythmus [221, 222]. Die Kühlung wurde innerhalb von Minuten bis Stunden nach ROSC eingeleitet und eine Zieltemperatur von 32–34 °C für 12–24 h aufrechterhalten. Diese beiden Studien markierten einen Meilenstein in der modernen Versorgung nach Kreislaufstillstand. Eine etwas neuere multizentrische Studie aus Frankreich randomisierte 581 erwachsene komatöse Patienten nach einem IHCA oder einem OHCA mit initial nicht-schockbarem Rhythmus (Asystolie bzw. PEA) zur Therapie mit TTM bei 33 °C oder 37 °C für 24 h. [14] Nach Einsatz von TTM bei 33 °C erreichte ein höherer Anteil an Patienten ein günstiges neurologisches Ergebnis am Tag 90, gemessen als Cerebral Performance Category (CPC) von 1–2 (10,2% gegenüber 5,7%; Differenz 4,5%; 95% CI 0,1–8,9; $p=0,04$), während sich die Mortalität nicht unterschied (81,3% gegenüber 83,2%, Differenz –1,9; 95% CI –8,0–4,3). Der Vorteil einer niedrigeren Zieltemperatur war bei Patienten, die schneller einen ROSC erreichten (<15 min), und bei Patienten mit Kreislaufstillstand im Krankenhaus (IHCA) ausgeprägter. Diese Ergebnisse unterscheiden sich von einer früheren retrospektiven Registerstudie mit 1830 Patienten bei nicht-schockbarem OHCA, in der Patienten mit induzierter milder Hypothermie ein im Durchschnitt schlechtes neurologi-

sches Ergebnis erreichten (korrigierte OR 1,44 [95% CI, 1,04–2,01]) [223]. Die aktuell noch laufende „TTM2-Studie“ vergleicht eine gezielte Hypothermie von 33 °C mit einer strikten Normothermie (<37,8 °C) über eine 40-stündige Interventionsperiode bei 1900 Patienten nach einem OHCA [15].

Zeitpunkt der Einleitung einer Kühlungsbehandlung Tierexperimentelle Daten legen nahe, dass ein TTM möglichst rasch eingeleitet werden soll [224], obwohl Verzögerungen von einigen Stunden bei verschiedenen Tierarten neuroprotektiv zu sein scheinen [216]. Einige RCT untersuchten eine frühe Kühlung mit Beginn bereits prähospital direkt nach ROSC [225, 226]. Zwar konnte die Zieltemperatur so schneller erreicht werden als mit dem Beginn der Kühlung im Krankenhaus, aber ein signifikanter Einfluss auf das Patienten-Outcome wurde nicht gefunden. Darüber hinaus fand sich in einer der Studien bei der Verwendung kalter Flüssigkeiten eine erhöhte Inzidenz an erneuten prähospitalen Kreislaufstillständen sowie eine erhöhte Inzidenz an Lungenödemem bei Krankenhausaufnahme [227].

Intraarresthypothermie (bereits während der CPR begonnen) wurde als effektive Methode zur Einleitung eines TTM vorgeschlagen; allerdings führte die Verwendung von kalten Flüssigkeiten während der CPR in einer großen RCT an OHCA-Patienten zu keiner Verbesserung des Reanimationsergebnisses. Bei Patienten mit initial schockbarem Rhythmus wurde sogar eine verringerte ROSC-Rate gefunden [227]. Eine kleine Machbarkeitsstudie [228] und eine RCT [229] haben die Verwendung einer transnasalen Verdunstungskühlung untersucht, unter der Vorstellung, bei OHCA-Patienten eine schnelle Abkühlung im Gehirn zu induzieren. Beide Studien berichteten über keine signifikante Verbesserung der Reanimationsergebnisse, obwohl in der letzteren Studie eine Post-hoc-Analyse ein verbessertes neurologisches Ergebnis nach 90 Tagen für eine Subgruppe von Patienten zeigte, bei denen ein initial schockbarer Rhythmus vorlag und bei denen die Abkühlung in weniger als 20 min nach dem Kollaps eingeleitet wurde [229, 230].

Optimale Zieltemperatur während der Kühlungsbehandlung Die Studie „Targeted Temperature Management nach Cardiac Arrest“ (TTM-Studie) randomisierte 950 OHCA-Patienten mit initial schockbaren sowie mit nichtschockbaren Rhythmen. Die Behandlung umfasste eine 36-stündige Temperaturkontrolle (28h bei Zieltemperatur, gefolgt von langsamer Wiedererwärmung) sowie Fieberkontrolle bis zu 72h nach Randomisierung; die beiden Zieltemperaturen während der Interventionsphase betragen 33 °C und 36 °C [30]. Zur Einschätzung der Prognose und zum Absetzen der lebenserhaltenden Behandlung (WLST) wurden strenge Protokolle befolgt. Für den primären Endpunkt wurde kein Unterschied gefunden (Gesamt mortalität; Hazard Ratio 1,06; 95 % CI 0,89–1,28), ebenso fand sich für das neurologische Outcome nach 6 Monaten kein Unterschied (relatives Risiko 1,02 [0,88–1,16]). Neurologisches Ergebnis und kognitives Funktionsniveau waren ebenfalls ähnlich [231, 232], ebenso wie die Biomarkerwerte für Hirnschädigung [233, 234]. TTM bei 33 °C war assoziiert mit verringerter Herzfrequenz, erhöhtem Laktat, höherem Bedarf an Vasopressoren und höherem erweiterten kardiovaskulären SOFA-Score (im Vergleich zu TTM bei 36 °C; [139, 235]). In einer kleinen dreiarmigen randomisierten Studie wurden 32 °C mit 33 °C und 34 °C verglichen. Es fand sich kein Unterschied im neurologischen Ergebnis, gemessen als modifizierter Rankin-Score (mRS) von 0–3 am Tag 90 (62,3 %; 95 % CI 48,3–76,6 vs. 68,2 %; 95 % CI 52,4–81,4 vs. 65,1 %; 95 % CI 49,0–79,0; [236]).

Seit der Veröffentlichung der vorherigen Leitlinien (2015) haben viele Einrichtungen ihr Routineverfahren auf eine Zieltemperatur von 36 °C angepasst [237, 238]. Es wurde berichtet, dass eine Änderung auf 36 °C zu einer schlechteren Temperaturkontrolle und häufigerem früheren Fieber geführt hat [239], aber es gibt andere Berichte, die eine gute Einhaltung eines 36 °C-Protokolls und einen möglichen klinischen Vorteil wie früheres Erwachen und geringeren Einsatz von Sedativa belegen [240]. Ergebnisse aus 2 großen Registerstudien, eine

aus dem CARES-Register in den USA [241] und eine aus dem australischen und neuseeländischen ANZICS-CORE-Zentrum [242] weisen darauf hin, dass es nach der Veröffentlichung der TTM-Studie zu einem breiten Praxiswandel beim TTM gekommen ist: Es wurden höhere Minimaltemperaturen auf der Intensivstation und ein reduzierter Einsatz von TTM beobachtet. Darüber hinaus nahm das Überleben ab, was jedoch statistisch nicht mit einer verminderten Verwendung von TTM assoziiert war [241]. In dieser Gesamtsituation ist daher die optimale Temperatur während einer induzierten milden Hypothermie unbekannt. Weitere, qualitativ hochwertige Studien mit großer Fallzahl sind zur Klärung erforderlich [243].

Dauer der Kühlungsbehandlung Die optimale Dauer für eine induzierte milde Hypothermie bzw. TTM ist unbekannt, obwohl die Hypothermie in den meisten Fällen für 24h durchgeführt wird. Frühere Studien behandelten Patienten mit 12–28h TTM [30, 221, 222]. Zwei Beobachtungsstudien ergaben keinen Unterschied in den Ergebnissen nach 24h im Vergleich zu 72h TTM [244, 245]. Eine kürzlich durchgeführte randomisierte Studie ($n=351$) untersuchte TTM bei 33 °C während 48 bzw. 24h bei bewusstlosen Patienten nach OHCA [246]. Zwischen den Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich eines schlechten neurologischen Ergebnisses (absoluter Unterschied 4,9 %; relatives Risiko (RR) für CPC 1–2 nach 6 Monaten 1,08; 95 % CI 0,93–1,25). Unerwünschte Ereignisse traten häufiger in der Gruppe mit längerer Kühlungsbehandlung auf (RR 1,06; 95 % CI 1,01–1,12).

Kontraindikationen für ein gezieltes Temperaturmanagement (TTM). Innerhalb des empfohlenen TTM-Bereichs von 32 bis 36 °C gibt es nur wenige anerkannte Kontraindikationen, wenn überhaupt. Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse der TTM-Studie legen nahe, dass beim Auftreten einer schweren kardiovaskulären Beeinträchtigung bei 33 °C die Zieltemperatur angehoben werden könnte [235].

Weitere Therapien zur Verbesserung des neurologischen Ergebnisses

Im Gegensatz zu einer Reihe positiver experimenteller Studienergebnisse zu mehreren Neuroprotektiva [21] zeigten klinische Studien keinen positiven Effekt [167, 196, 197, 247–250]. Auch in jüngerer Zeit konnte weder für Erythropoetin [251], noch Cyclosporin [252] oder Exenatide [253], entweder als alleinige Therapie oder als Ergänzung zum TTM, eine Verbesserung des neurologisch intakten Überlebens gezeigt werden. Die Kombination von Xenon und induzierter milder Hypothermie, welche sich im experimentellen Kontext als vorteilhaft und gegenüber der induzierten milden Hypothermie allein als überlegen gezeigt hat [21, 254], wurde in mehreren Studien ohne überzeugende Effekte untersucht [255–257] und wird derzeit weiter klinisch evaluiert (XePOHCAS, EudraCT-Nummer 2017-00251432). Darüber hinaus haben volatile Anästhetika in experimentellen Umgebungen [258] und in klinischen Machbarkeitsstudien [259–261] positive Auswirkungen auf die Erholung des Herzens und des Gehirns gezeigt; es fehlen jedoch Outcome-Daten. In jüngster Zeit wurde gezeigt, dass isolierte Schweinehirnzellen länger als 4–6h überleben und elektrische Aktivität zeigen können, wenn eine Reperfusion des Gehirns unter Laborbedingungen durchgeführt wurde [262]. Sehr spezifische extrakorporale lebenserhaltende Konzepte (kontrollierte Reperfusion des gesamten Körpers) haben auch nach 15 bis 20 min experimentellen Kreislaufstillstands und auch beim Menschen gutes neurologisches Überleben gezeigt [263, 264]. Diese Konzepte werden derzeit ebenfalls klinisch evaluiert [265].

Allgemeine Intensivbehandlung

Zur prophylaktischen Antibiotikagabe wurde kürzlich ein systematisches Review (mit ILCOR-CoSTR) publiziert [10, 266]. In der ILCOR-Empfehlung heißt es:

- Wir raten von der Gabe prophylaktischer Antibiotika bei Patienten nach ROSC ab (schwacher Empfehlungsgrad, niedriges Evidenzniveau).

Alle weiteren Leitlinien für die intensivmedizinische Basistherapie nach Kreislaufstillstand basieren auf Expertenmeinungen. In der Regel folgt die Post-cardiac-arrest-Behandlung den allgemeinen Grundsätzen in der Intensivmedizin. Einige wenige Unterschiede sind dabei inhärent: Während nur wenige Fragestellungen der allgemeinen Intensivmedizin spezifisch bei Patienten nach Kreislaufstillstand untersucht wurden, sind hingegen Patienten nach Kreislaufstillstand verbreitet in Studien zur allgemeinen Intensivtherapie einbezogen worden. Spezifisch für Patienten nach Kreislaufstillstand sind das Risiko der Hirnschädigung (mit dem Erfordernis einer zerebroprotektiven Behandlung), das häufige Auftreten von Störungen der Myokardfunktion, der Einsatz von Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern sowie das hohe Risiko einer Aspirationspneumonie. Die typische Verweildauer von Patienten nach Kreislaufstillstand variiert von drei Tagen bis mehreren Wochen wegen der unterschiedlichen Zeit bis zum Erwachen. Dies beeinflusst bestimmte Aspekte der Behandlung, wie z. B. den Beginn und die Durchführung der Ernährung.

Viele Patienten nach Kreislaufstillstand benötigen eine angemessene Sedierung und Schmerzbehandlung, insbesondere die mit TTM Behandelten. Während der TTM kommt es häufig zu Kältezittern – dies kann mit Opioiden und Sedativa behandelt werden. TTM beeinflusst den Metabolismus mehrerer Medikamente, wobei deren Wirkung in der Regel verlängert wird. Eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) hat die Verwendung von Propofol und Fentanyl mit Midazolam und Fentanyl verglichen [267]. In dieser Studie mit 59 Patienten war die Verwendung von Propofol und Remifentanyl mit einer kürzeren Zeit bis zum Aufwachen assoziiert, allerdings war dies mit einem häufigeren Bedarf an Noradrenalin verbunden [267]. Ähnliche Befunde wurden in Beobachtungsstudien erhoben [268]. Unterbrechungen der Sedierung werden am besten nach der Beendigung von TTM und vollständiger Wiedererwärmung eingeleitet.

Die routinemäßige Anwendung von Muskelrelaxanzien hat sich in Beobach-

tungsstudien als vorteilhaft erwiesen, [269, 270] allerdings zeigte eine kleine randomisierte Pilotstudie keinen solchen Nutzen [271]. Für Patienten mit ARDS und kritischer Hypoxämie konnte eine Metaanalyse positive Auswirkungen von Muskelrelaxanzien auf das Ergebnis zeigen [272]. Insofern kann bei Patienten mit kritischer Hypoxämie und ARDS nach Kreislaufstillstand die Verwendung von Muskelrelaxanzien in Betracht gezogen werden, entsprechend der Evidenz für ihre Verwendung beim ARDS. Die Patienten sollen mit Oberkörperhochlagerung von 30° gelagert werden. Dies kann den Hirndruck (ICP) senken und das Risiko einer Aspirationspneumonie verringern. Viele Patienten haben ein hohes Risiko für eine Aspiration und/oder eine beatmungsassoziierte Pneumonie [273]. Eine kürzlich durchgeführte RCT untersuchte den prophylaktischen Einsatz von Antibiotika bei OHCA-Patienten [274]. Zwar zeigte die Studie eine Abnahme an beatmungsassoziierten Pneumonien, allerdings wurden keine Unterschiede für die weiteren klinischen Endpunkte gefunden. Daher werden prophylaktische Antibiotika nicht empfohlen. Antibiotika können jedoch bei eindeutig verdächtigen Infiltraten im Röntgenthoraxbild in Betracht gezogen werden.

Patienten benötigen eine Magensonde zur Entlastung von abdominalen Aufblähungen. Eine kleine Beobachtungsstudie konnte zeigen, dass eine gering dosierte enterale Ernährung während der TTM toleriert wird [275]. Dementsprechend kann die enterale Ernährung während der TTM mit geringen Dosen (als tropische Ernährung) eingeleitet werden und gegebenenfalls nach der Wiedererwärmung gesteigert werden. Bei TTM mit einer Zieltemperatur von 36 °C können die enteralen Portionen frühzeitig während der TTM gesteigert werden.

Die routinemäßige Ulkusprophylaxe bei Intensivpatienten verringert die Mortalität nicht [276, 277]. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse zeigte jedoch, dass bei Hochrisikopatienten die Anwendung der Ulkusprophylaxe die gastrointestinale Blutungsrate verringerte [278]. Patienten nach Kreislaufstillstand haben wahrscheinlich ein

höheres Ulkusrisiko als allgemeine Intensivpatienten, da sie sowohl vor als auch nach dem Stillstand Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer erhalten [279]. Daher erscheint eine Ulkusprophylaxe bei Patienten nach Kreislaufstillstand sinnvoll, insbesondere bei Patienten mit Koagulopathien [38].

Sofern Patienten nicht bereits aufgrund von Myokardischämien Antikoagulation erhalten, wird bei kritisch kranken Patienten die Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen (TVT) empfohlen [280, 281]. Der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern verhindert TVT nicht [282]. Patienten nach OHCA haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von TVT, insbesondere während einer TTM-Behandlung [283]. Diese treten bei einer invasiven TTM-Behandlung häufiger auf, wahrscheinlich infolge der Katheterplatzierung in der V. femoralis [284]. Zur TVT-Prophylaxe nach Kreislaufstillstand existiert keine spezifische Evidenz. Daher soll die Behandlung individualisiert erfolgen und auf allgemeinen intensivmedizinischen Empfehlungen basieren [280].

Hyperglykämien treten nach OHCA häufig auf [171]. Als beste Behandlungsstrategie gilt die kontinuierliche Insulininfusion. Die Leitlinien der American Diabetes Association für 2019 empfehlen für die Mehrheit der Intensivpatienten eine Zielglukose im Bereich von 7,8 bis 10,0 mmol L⁻¹ (140–180 mg dL⁻¹; [285]). Die strenge Glukosekontrolle scheint keinen Nutzen zu bringen und kann mit klinisch relevanten Hypoglykämien einhergehen (<4,0 mmol L⁻¹ entspricht <70 mg dL⁻¹; [286]), was bei kritisch kranken Patienten nachteilig ist [287]. Grundsätzlich werden glukosehaltige Lösungen bei Patienten mit Hirnschädigung nicht empfohlen [288], sie können jedoch zur Behandlung von Hypoglykämien erforderlich sein [287].

Prognosestellung

Etwa zwei Drittel der intrahospitalen Todesfälle bei Patienten nach OHCA sind durch eine hypoxisch-ischämische Hirnschädigung bedingt [26, 27]. In einer Minderzahl sind diese Todesfäl-

le eine direkte Folge der irreversiblen hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung, dem Hirntod [289]. Die meisten dieser neurologisch bedingten Todesfälle resultieren jedoch aus dem aktiven Absetzen der lebenserhaltenden Behandlung („withdrawal of life-sustaining treatment“, WLST), wenn aufgrund der Schwere der hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung ein Überleben mit schlechtem neurologischen Ergebnis sehr wahrscheinlich ist [29, 290]. Eine gewissenhafte Prognosestellung ist daher unerlässlich, um einerseits unangemessene WLST bei Patienten zu vermeiden, bei denen noch die Chance auf eine klinisch relevante Besserung besteht, und andererseits, um eine sinnlose Behandlung von Patienten mit schweren irreversiblen neurologischen Schäden zu vermeiden.

Outcome-Parameter in Studien zur neurologischen Prognosestellung

Das neurologische Ergebnis nach Kreislaufstillstand wird meistens anhand der Cerebral Performance Categories (CPC) eingestuft [291]. Der CPC wird mittels einer 5-stufigen Skala bewertet: CPC 1 (keine oder minimale neurologische Beeinträchtigung); CPC 2 (geringfügige neurologische Beeinträchtigung); CPC 3 (schwere neurologische Beeinträchtigung); CPC 4 (anhaltender vegetativer Zustand) und CPC 5 (Tod). Ein weiteres verbreitetes Bewertungsinstrument für das Outcome ist der modifizierte Rankin-Score (mRS [292]), der 7 Werte von 0 (keine Symptome) bis 6 (tot) umfasst. Ein ILCOR-Statement von 2018 [293] schlug die Verwendung des mRS anstelle des CPC zur Messung der funktionellen Erholung nach Kreislaufstillstand vor, da der mRS eine bessere Unterscheidung zwischen leichter und mittelschwerer Beeinträchtigung ermöglicht [294, 295] und eine höhere Interrater-Zuverlässigkeit aufweist [296]. Die meisten Studien zur neurologischen Prognose nach Kreislaufstillstand verwenden jedoch immer noch den CPC.

Sowohl aus Gründen der Klarheit als auch zu statistischen Zwecken dichotomisieren Studien zur Vorhersage des neurologischen Ergebnisses in die Kategorien „gut“ oder „schlecht“. Allerdings gibt

es bisher keinen allgemeinen Konsens darüber, was als schlechtes neurologisches Ergebnis bewertet werden soll. Noch bis 2006 gaben die meisten einschlägigen Studien CPC 4 und 5 („vegetativer Zustand“ oder „Tod“) als schlechtes Ergebnis und CPC von 1 bis 3 (von „fehlender“ bis „schwerer“ neurologischer Behinderung) als gutes Ergebnis an. Seither schließen die meisten Studien auch CPC 3 in die schlechten neurologischen Ergebnisse mit ein [297]. Ein kürzlich durchgeführter systematischer Review [16] fand 90 von 94 (96 %) Studien zu neurologischem Outcome nach Kreislaufstillstand, die ein schlechtes neurologisches Ergebnis als CPC 3–5 definierten, während nur vier Studien ein schlechtes Ergebnis als CPC 4–5 definierten.

In prognostischen Genauigkeitsstudien wird ein Prädiktor (Indextest) auf seine Fähigkeit hin bewertet, ein Ergebnis vorherzusagen; das Design entspricht dabei dem von diagnostischen Genauigkeitsstudien. Während in diagnostischen Genauigkeitsstudien der Indextest gegen einen anderen Test bewertet wird (welcher als Referenz- oder Goldstandard verwendet wird), bewerten prognostische Genauigkeitsstudien den Indextest gegenüber dem Eintreten des vorhergesagten Ereignisses (Zielbedingung) nach der Testaufzeichnung [298]. Wenn die Testergebnisse im Binärformat ausgedrückt werden (d. h. positiv vs. negativ) wird die Genauigkeit als Sensitivität und Spezifität ausgedrückt, welche die Vorhersagekraft des Tests angeben, diejenigen (Personen) zu identifizieren, die die Zielbedingung entwickeln bzw. nicht entwickeln. Da die meisten neuroprognostischen Tests ein schlechtes neurologisches Ergebnis vorhersagen, ist eine hohe Spezifität wünschenswert (d. h. eine sehr geringe Rate falscher pessimistischer Vorhersagen, die zum unangemessenen WLST führen). Im Idealfall ist ein Indextest zu 100 % spezifisch, d. h. seine Falsch-positiv-Rate (FPR) soll Null sein; in der Praxis ist es aber unrealistisch, dies zu erreichen. Wie spezifisch ein Indextest für die Prognosestellung nach Kreislaufstillstand sein soll, ist bisher nicht allgemein konsentiert. In einer kürzlich durchgeführten Umfragestudie gaben 56 % der 640 Ge-

sundheitsfachpersonen als akzeptablen Wert für WLST an, dass die FPR an Patienten, die sich sonst möglicherweise erholt hätten, bei $\leq 0,1\%$ liegen soll [299]. Neben dem absoluten Wert der Spezifität ist die Genauigkeit der Schätzung wichtig. Ein sehr spezifischer Test, der ein schlechtes Ergebnis vorhersagt, ist klinisch wenig nützlich, wenn seine Präzision gering ist (d. h. wenn die Konfidenzintervalle seiner Spezifität breit sind), da dies eine hohe Unsicherheit für die geschätzte Spezifität anzeigt. In der ERC-ESICM-Stellungnahme 2014 zur neurologischen Prognosestellung nach Kreislaufstillstand [300] waren die stärksten Prädiktoren diejenigen, bei denen die Obergrenze des 95 %-CI der FPR kleiner als 5 % war.

Für einige neuroprognostische Tests, wie z. B. von Biomarkern der Hirnschädigung oder dem Dichteverhältnis von grauer zu weißer Substanz im Hirn-CT, werden die Ergebnisse als kontinuierliche Variable ausgedrückt. In diesem Fall hängen Sensitivität und Spezifität von der Auswahl des Schwellenwerts ab, der positive von negativen Testergebnissen differenziert. Die Werte für Sensitivität und Spezifität werden durch Variieren des Positivitätsschwellenwerts über alle seine möglichen Werte erhalten und werden durch eine Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurve ausgedrückt. Die Dichotomisierung kontinuierlicher Vorhersagevariablen für ein binäres Testergebnis beinhaltet die Schwierigkeit, einen konsistenten Schwellenwert für eine 100 %-ige Spezifität zu finden. Sehr hohe Werte in einem Test können durch Ausreißer verursacht sein, die zu Verzerrungen führen und die gleichzeitig die Testempfindlichkeit verringern.

Hauptursachen für Verzerrungen bei der neurologischen Prognosestellung

Eine der Hauptverzerrungen bei der neurologischen Prognosestellung nach Kreislaufstillstand ist die sich selbst erfüllende Prophezeiung. Dies passiert, wenn das Behandlungsteam das Ergebnis des Prognosetests kennt und es für Entscheidungen verwendet, die das Ergebnis des Patienten beeinflussen, z. B.

WLST. Dies führt zu einer Überschätzung der Testgüte mit dem Risiko für ein unangemessenes WLST. Ein 2013 veröffentlichter systematischer Review zur Neuroprognostizierung nach Kreislaufstillstand [301, 302] identifizierte für 64 von 73 (88%) der Studien ein Risiko für eine Verzerrung aufgrund sich selbst erfüllender Prophezeiung.

Im Idealfall müssen die Indextests verblindet durchgeführt werden, um eine sich selbst erfüllende Prophezeiungsverzerrung zu vermeiden. Dies ist jedoch in der Praxis schwer zu erreichen. Das Verbergen klinischer Untersuchungsergebnisse vor dem Behandlungsteam ist nahezu unmöglich, während das Vorenthalten von Ergebnissen aus EEG oder Hirnbildgebung unethisch wäre, da dann Informationen über potenziell behandelbare Komplikationen (z. B. Anfälle oder intrakranielle Hypertonie) nicht verfügbar wären. Trotzdem wurden einige Prädiktoren, wie z. B. Biomarker, verblindet ausgewertet [233]. Eine Verzerrung durch sich selbst erfüllende Prophezeiung kann weitgehend minimiert werden, wenn eine aktive WLST-Leitlinie fehlt. Dies wurde in einigen Studien beschrieben, die in Ländern oder Bereichen durchgeführt wurden, in denen Behandlungseinschränkungen aus kulturellen, rechtlichen oder religiösen Gründen nicht akzeptiert werden [303, 304].

Weitere Strategien zur Verringerung des Risikos falscher pessimistischer Vorhersagen umfassen (a) die Vermeidung von Therapieeinflüssen (z. B. Sedativa) auf klinische Untersuchungsergebnisse oder EEG; (b) das Vermeiden von Entscheidungen über lebenserhaltende Behandlungen auf der Basis eines einzelnen Indextests (und stattdessen der Verwendung eines multimodalen Ansatzes, siehe **Abb. 5** – Multimodaler Prognosealgorithmus); (c) die Interpretation aller Indextests ausschließlich im klinischen Kontext.

Eine spezifische Verzerrungsquelle in neuroprognostischen Studien nach Kreislaufstillstand ist das Vorhandensein eines Zeitintervalls zwischen der Aufzeichnung des Indextests, der normalerweise sehr früh nach dem Stillstand durchgeführt wird, und der Beurteilung des neurologischen Ergebnisses. Da

die Erholung von einem hypoxisch-ischämischen Hirnschaden nach Kreislaufstillstand Zeit erfordert, beträgt der früheste empfohlene Zeitpunkt für die Beurteilung 30 Tage nach dem Ereignis oder des neurologischen Entlassungsbefunds [293]. Eine weitere neurologische Erholung kann jedoch auch noch später erfolgen. Folglich kann sich eine frühzeitige Vorhersage des Ergebnisses, gemessen durch CPC oder mRS bei Krankenhausentlassung, bei späterer erneuter Bewertung gelegentlich als falsch erweisen [305]. Aus diesem Grund raten die Leitlinien dazu, das neurologische Ergebnis 3 oder 6 Monate nach dem Ereignis neu zu bewerten [298]. Die Mehrzahl der Studien, die in das systematische Review als Basis der vorliegenden Leitlinien einbezogen wurden, berichtet über das neurologische Ergebnis mindestens 6 Monate nach Kreislaufstillstand.

Eine weitere Verzerrung, die teilweise mit der Zeitverzögerung zwischen Indextest und dem gemessenen Reanimationsergebnis zusammenhängt, ist die Überlagerung durch extrazerebrale Todesursachen. Dazu gehören kardiovaskuläre Instabilität, die nach Kreislaufstillstand die zweithäufigste Todesursache im Krankenhaus ist [26], und das Multiorganversagen aufgrund einer globalen Ischämie-Reperfusionsschädigung [306, 307]. Obwohl die Wahrscheinlichkeit für diese Komplikationen nach dem Kreislaufstillstand am höchsten ist, kann der Tod durch extrazerebrales Organversagen auch nach neurologischer Genesung auftreten [308]. Die Prävalenz für Tod nach dem Erwachen aus dem Koma betrug auf der Intensivstation 16% in einer Single-Center-Studie, [309] und 4,2% während des Krankenhausaufenthalts in einer kürzlich durchgeführten multizentrischen europäischen Studie mit 4646 Patienten [310]. In dieser Studie trat der Tod im Mittel 9 (3–18) Tage nach dem Erwachen ein; nach IHCA war das Ereignis häufiger als nach OHCA.

Klinische Untersuchung

Diese Leitlinien werden durch Evidenz gespeist, welche aus einem systematischen Review zur Prognostizierung und aus dem ILCOR-CoSTR 2020 stammt

[10, 16]. Die relevanten Behandlungsempfehlungen im ILCOR CoSTR 2020 lauten:

- Wir raten dazu, für die Vorhersage des neurologischen Ergebnisses von Erwachsenen, die nach Kreislaufstillstand komatös bleiben, den Pupillenlichtreflex frühestens 72 h nach ROSC zu verwenden (schwache Empfehlung, sehr niedriges Evidenzniveau).
- Wir raten dazu, für die Vorhersage des neurologischen Ergebnisses von Erwachsenen, die nach Kreislaufstillstand komatös waren, eine quantitative Pupillometrie frühestens 72 h nach ROSC zu verwenden (schwache Empfehlung, niedriges Evidenzniveau).
- Wir raten dazu, für die Vorhersage eines schlechten neurologischen Ergebnisses bei Erwachsenen, die nach Kreislaufstillstand komatös waren, das bilaterale Fehlen eines Hornhautreflexes frühestens 72 h nach ROSC zu verwenden (schwache Empfehlung, sehr niedriges Evidenzniveau).
- Wir raten dazu, das Vorhandensein von Myokloni oder Status myokloni innerhalb von 96 h nach ROSC in Kombination mit anderen Tests zu verwenden, um ein schlechtes neurologisches Ergebnis bei komatösen Erwachsenen nach Kreislaufstillstand vorherzusagen (schwache Empfehlung, sehr niedriges Evidenzniveau). Wir raten außerdem dazu, das EEG während myoklonischer Zuckungen aufzuzeichnen, um den Phänotyp des Myoklonus zu charakterisieren.

Augenreflexe. Die derzeit für die neurologische Prognosestellung nach Kreislaufstillstand verwendeten Augenreflexe sind der Pupillen- und der Hornhautreflex. Der Pupillenlichtreflex (PLR) ist eine durch Lichtreiz ausgelöste zeitweise Verringerung der Pupillengröße. Der Standard-PLR (s-PLR) wird visuell ausgewertet und üblicherweise mit einer Taschenlampe ausgelöst. In den letzten Jahren ist auf der Intensivstation die quantitative Bewertung der PLR mittels tragbarer Pupillometer verfügbar geworden. Eine bilateral fehlende s-PLR hat eine geringe Spezifität für die Vorhersage ei-

nes schlechten Ergebnisses in den ersten Stunden nach ROSC, aber ihre Genauigkeit nimmt im Lauf der Zeit zu und erreicht 96 h nach ROSC eine 100%ige Spezifität mit einer Sensitivität von 20 bis 25% [16]. Dieser Verlauf ist wahrscheinlich auf den Prozess der Wiederherstellung der Gehirnfunktion nach einer anoxisch-ischämischen Schädigung zurückzuführen, kann aber auch teilweise auf Interferenzen durch Sedativa zur Aufrechterhaltung der TTM zurückzuführen sein. Der s-PLR ist kostengünstig und einfach in der Anwendung, aber subjektiv und anfällig für Interrater-Variabilität [311].

Die quantitative Bewertung der PLR (automatisierte Pupillometrie) liefert eine objektive und quantifizierbare Messung der Pupillenreaktion. Die gebräuchlichsten Messparameter in der Pupillometrie sind die prozentuale Verringerung der Pupillengröße, die meist als qPLR [312] angegeben wird, sowie der neurologische Pupillenindex (NPi; [313]). Der NPi wird aus mehreren dynamischen Parametern der Pupillenreaktion mittels eines proprietären Algorithmus berechnet (Pupillenverengung, Dilatationsgeschwindigkeit, Größe und prozentuale Größenreduktion nach Stimulation). Ein NPi-Wert ≥ 3 gilt als normal. Auf einem niedrigen Evidenzniveau konnte gezeigt werden, dass NPi im Gegensatz zu s-PLR ein ungünstiges Reanimationsergebnis ohne falsch-positive Ergebnisse bereits 24–72 h nach ROSC vorhersagen kann [16]. In einer Studie war mithilfe des Pupillometers bereits bei sehr geringen Pupillengrößen eine Reaktion erkennbar (Pupillengrößen, die vermutlich auf Sedativa zurückzuführen sind; [313]). Die Ergebnisse der Pupillometrie werden als kontinuierliches Maß ausgedrückt, weshalb der Schwellenwert für eine 100%ige Spezifität zwischen verschiedenen Studien variiert. In drei Studien, die einem kürzlich publizierten Review zugrunde lagen, lag der Schwellenwert für NPi weniger als 24 h nach ROSC bei $< 2,4$ und zwischen 24–72 h bei 2,0 [16]. Eine weitere Limitation der automatisierten Pupillometrie sind die zusätzlichen Kosten.

Der Hornhautreflex (CR) wird durch Berühren des äußeren Rands (Limbus) der Hornhaut mit einem Wattebausch

ausgelöst. Alternativ kann ein Luft- oder Wasserspritzer verwendet werden, um das Risiko eines Hornhautabriebs zu minimieren [314]. Die entsprechende Reizantwort erfolgt durch ein Zinkern der Augen. Bei Patienten, die nach Kreislaufstillstand komatös sind, sagt eine fehlende CR ein schlechtes neurologisches Ergebnis 72 h nach ROSC mit 100%iger Spezifität und 25–40%iger Sensitivität voraus [16]. So wie der PLR kann auch der CR durch Sedativa gestört werden. Zusätzlich kann der CR durch Muskelrelaxanzien vermindert werden. Eine kürzlich durchgeführte Umfragestudie ergab inkonsistente Untersuchungsmodalitäten für den CR [315].

Motorische Reaktion. Fehlende motorische Reaktion oder Extremitätenstreckungen auf Schmerzen (Glasgow Coma Score: motorische Komponente [M] 1 bzw. 2) ist mit einem schlechten neurologischen Ergebnis nach Kreislaufstillstand verbunden [16]. Die Spezifität ist jedoch gering und erreicht fast nie 100%, selbst wenn sie 96 h nach ROSC vorgenommen wird. Wie beim CR basiert die motorische Reaktion auf Kontraktionen der quergestreiften Muskulatur und kann daher durch Muskelrelaxanzien beeinträchtigt werden. Aufgrund seiner hohen Sensitivität ($> 60\%$ ab 72 h nach ROSC) kann ein $M = 1-2$ als Kriterium zur Identifizierung von Patienten verwendet werden, bei denen nach einem Kreislaufstillstand eine Prognoseeinschätzung erfolgen soll. Jüngste Erkenntnisse zeigten jedoch, dass die Verwendung von $M \leq 3$ als Einstiegs-kriterium die Sensitivität für die Vorhersage eines schlechten Ergebnisses erhöht, ohne die Spezifität zu verringern [316].

Myokloni und Status myokloni. Myokloni sind plötzliche, kurze, unwillkürliche ruckartige Zuckungen, die durch Muskelkontraktionen oder deren Hemmungen ausgelöst werden. Ihre Verteilung kann fokal, multifokal oder generalisiert sein [317]. Das Vorhandensein von Myokloni innerhalb von 96 h nach ROSC bei komatösen Patienten nach einem Kreislaufstillstand ist in den meisten Fällen mit einem schlechten neurologischen Ergebnis verbunden

[16]. Allerdings wurde eine falsch-positive Rate von bis zu 22% beschrieben [318]. Die meisten Prognostizierungsstudien lieferten keine Definition oder Beschreibung von Myokloni. Bei einigen Patienten mit günstigem Reanimations-Outcome kann der Myoklonus nach Wiedererlangen des Bewusstseins in chronischer Form als Aktionsmyoklonus (d. h. ausgelöst durch Spontanbewegungen) bestehen bleiben; dies ist als Lance-Adams-Syndrom bekannt [185, 319].

Klinisch manifeste Myokloni können gelegentlich mit elektrisch ausgelösten Anfällen assoziiert sein, weshalb eine gleichzeitige EEG-Aufzeichnung nützlich sein kann. Einige Studien haben spezifische Zeichen im EEG identifiziert, die mit gutartigen Myokloni verbunden sind, wie z. B. eine reaktive [182, 187] und/oder eine kontinuierliche EEG-Grundaktivität [182, 184]. Das Auftreten diffuser und kontinuierlicher myoklonischer Zuckungen wird üblicherweise als Status myoklonus bezeichnet. Eine konsensierte Definition des Status myoklonus fehlt jedoch. In der ERC-ESICM-Empfehlung von 2014 zur neurologischen Prognose nach Kreislaufstillstand wurde vorgeschlagen, den Status myoklonus bei komatösen Überlebenden als kontinuierlichen und generalisierten Myoklonus zu definieren, der mindestens 30 min anhält [300]. Evidenz aus 2 Studien, in denen keine elektrographischen Merkmale des Status myoklonus unterschieden wurden [16] ergab, dass der Status myoklonus innerhalb von 24 h [320] oder innerhalb von 7 Tagen nach ROSC [181, 320] fast immer mit einem schlechten neurologischen Ergebnis verbunden war (Spezifität 99–100%).

Prädiktoren, die auf klinischen Untersuchungen basieren, bieten Vorteile aufgrund von geringem Materialaufwand, niedrigen Kosten (außer Pupillometrie) und der Verfügbarkeit am Krankenbett. Ihre Hauptlimitationen liegen in der Beeinträchtigung durch Sedativa, Opioiden und – mit Ausnahme der PLR – Muskelrelaxanzien. Darüber hinaus ist ihre Bewertung anfällig für Subjektivität. Automatisierte Messmethoden, wie die Pupillometrie für den PLR, können zumindest diese Einschränkungen beseitigen. Schließlich lassen sich klinische Untersu-

chungsergebnisse nicht vor dem Behandlungsteam verbergen, wodurch die Gefahr einer Bewertungsverzerrung durch sich selbst erfüllende Prophezeiung entsteht.

Neurophysiologie

Diese Leitlinien werden durch Evidenz gespeist, welche aus einem systematischen Review zur Prognostizierung und aus dem ILCOR-CoSTR 2020 stammt [10, 16]. Die relevanten Behandlungsempfehlungen im ILCOR-CoSTR 2020 lauten:

- Wir empfehlen, die Neuroprognostizierung immer mithilfe eines multimodalen Ansatzes durchzuführen, da kein einzelner Test eine ausreichende Spezifität zur Eliminierung falsch positiver Ergebnisse aufweist (starke Empfehlung, Evidenz mit sehr geringer Sicherheit).
- Wir raten zur Vorhersage eines schlechten Ergebnisses bei erwachsenen komatösen Patienten nach Kreislaufstillstand zur Verwendung einer bilateral fehlenden N20-Welle in den somatosensorisch evozierten Potenzialen (SSEP) ab ≥ 24 h nach ROSC in Kombination mit anderen Indizes (schwache Empfehlung, Evidenz mit sehr geringer Sicherheit).
- Wir raten davon ab, das Fehlen einer EEG-Grundreaktivität allein zu verwenden, um ein schlechtes Ergebnis bei komatösen Erwachsenen nach Kreislaufstillstand vorauszusagen (schwache Empfehlung, Evidenz mit sehr geringer Sicherheit).
- Wir raten dazu, das Vorhandensein einer Anfallsaktivität im EEG in Kombination mit anderen Indizes zu verwenden, um ein schlechtes Ergebnis bei komatösen Erwachsenen nach Kreislaufstillstand vorauszusagen (schwache Empfehlung, Evidenz mit sehr geringer Sicherheit).
- Wir raten dazu, ein Burst-Suppression-Muster im EEG ≥ 24 h nach ROSC in Kombination mit anderen Indizes zu verwenden, um ein schlechtes Ergebnis bei nicht sedierten, komatösen Erwachsenen nach Kreislaufstillstand vorauszusagen (schwache Empfehlung, Evidenz mit sehr geringer Sicherheit).

Elektroenzephalographie (EEG). Die Elektroenzephalographie (EEG) ist eine der am häufigsten verwendeten und untersuchten Methoden zur Beurteilung der Hirnfunktion und zur Prognose nach Kreislaufstillstand [321]. Das EEG ist außerdem wichtig für die Diagnose und die Behandlung von Krampfanfällen.

Die Hauptaspekte bei der Beurteilung des EEG sind die Grundaktivität, darüber gelagerte Entladungen und Reaktivität. Die EEG-Grundaktivität ist für die Prognose am wichtigsten und wird üblicherweise klassifiziert als kontinuierlich, diskontinuierlich, Burst-Suppression (50–99% Unterdrückungsperioden) oder Suppression (>99% Aktivität mit $<10 \mu\text{V}$ -Amplitude; [322]). Eine standardisierte Terminologie für das EEG in der Intensivmedizin wurde vom ACNS vorgeschlagen [190].

Unmittelbar nach einem Kreislaufstillstand ist das EEG bei vielen Patienten vollständig supprimiert, aber bei den meisten Patienten, die ein gutes Outcome erreichen, kehrt innerhalb der ersten 24 h ein kontinuierliches Normalspannungs-EEG zurück [323, 324]. Die benötigte Zeit für diese Erholung ist mit dem Outcome korreliert [322, 325]. Der EEG-Hintergrund ist in der ersten Aufzeichnung oft diskontinuierlich und von niedriger Frequenz [323, 326]. Sedativa beeinträchtigen die Hintergrundkontinuität und können dosisabhängig einen diskontinuierlichen Hintergrund oder ein Burst-Suppression-Muster induzieren [327, 328].

Hintergrundmuster.

Suppression Ein supprimierter ($<10 \mu\text{V}$) oder Niederspannungshintergrund ($<20 \mu\text{V}$) ist am ersten Tag nach einem Kreislaufstillstand relativ häufig [303, 323, 324]. Ein supprimierter EEG-Hintergrund $<10 \mu\text{V}$ 24 h ist nach ROSC jedoch ein zuverlässiger Prädiktor für eine schlechte Prognose [329–334], obwohl in einer Studie 2 falsch-positive Vorhersagen nach diesem Muster 48–72 h nach Kreislaufstillstand berichtet wurden [331]. Für die Bewertung einer supprimierten Hintergrundaktivität bestand allerdings auch unter erfahrenen Neurophysiologen nur eine moderate Interrater-Übereinstimmung [331, 335].

Burst Suppression Die ACNS-Terminologie definiert als Burst Suppression (BS), wenn 50–99% der EEG-Aufzeichnung aus Suppression besteht, welche sich mit Bursts abwechselt. Die Definition enthält keine Amplitudenkriterien für die Bursts, diese können aber als hochepileptiforme Bursts bezeichnet werden, basierend auf ihrem Aussehen [190] als Vorhandensein identischer Bursts (entweder die ersten 0,5 s eines Bursts oder jedes stereotypische Cluster von ≥ 2 Bursts erscheinen in $>90\%$ der Bursts in jedem Kanal als visuell ähnlich). Dies deutet auf eine schlechte Prognose im postanoxischen Koma hin [336]. Eine Forschungsgruppe schlug auch eine Trennung von BS-Mustern in synchron (mit stark epileptiformen oder identischen Bursts) und heterogen (nichtsynchron) vor [334]. Die Kriterien für die Burst-Amplitude und das Erscheinungsbild variieren zwischen den Studien erheblich. Ein erheblicher Teil der Patienten mit BS während der ersten 24 h und einige Patienten mit BS-Muster nach 24 h erreichen immer noch ein gutes neurologisches Ergebnis, was vermutlich mit der Verwendung von Sedativa zusammenhängt [305, 323, 329–331, 337–339]. Unter erfahrenen Neurophysiologen bestand eine sehr hohe Interrater-Übereinstimmung für die Einschätzung als BS [331].

Diskontinuierlich Ein diskontinuierlicher Hintergrund mit Suppressionsperioden $>10\%$ der Aufzeichnung besitzt während der ersten 24 h nach Kreislaufstillstand eine geringe prognostische Aussagekraft [340, 341] und nach 24 h eine uneinheitliche Vorhersagekraft [329–331, 341].

Reaktivität Die EEG-Reaktivität ist eine messbare Änderung der Amplitude oder Frequenz bei externer Stimulation (Hör- und Schmerzempfindlichkeit). Es gibt keinen allgemein anerkannten Standard für Reaktivitätstests und die Vorhersagekraft dieses Aspekts variierte zwischen den Studien erheblich [16, 342]. Eine fehlende EEG-Reaktivität während der ersten 24 h nach Kreislaufstillstand ist ein Indikator für ein schlechtes Ergebnis mit hoher Empfindlichkeit, aber geringer Spezifität (41,7–87,5%; [339, 343–345]). Nach 24 h bleibt die Sensitivität der fehlenden EEG-Reaktivität hoch, während

die Spezifität zwischen 50 und 100% variierte [329, 331, 337, 339, 344–348]. Die Interrater-Übereinstimmung in der Bewertung der EEG-Reaktivität variierte von gering bis fast vollständig [331, 349]. Stimulusevozierte rhythmische, periodische oder ictale Entladungen (SIRPIDS) sind keine Manifestation normaler Hintergrundreaktivität – ihre prognostische Bedeutung ist noch nicht definiert [206, 350].

Übergelagerte Muster.

Periodische Entladungen Als periodisches Muster wird eine sich wiederholende Wellenform bezeichnet, bei der zwischen den Entladungen ein quantifizierbares Intervall erkennbar ist. Falls kein solches Intervall vorhanden ist, wird das Muster als rhythmisch bezeichnet [190]. Periodische Entladungen (PD) können über verschiedenen Grundaktivitäten aufgelagert sein und sind mit einer schlechteren Prognose verbunden. Generalisierte periodische Entladungen (GPD) sind ein Zeichen für eine ungünstige Prognose mit begrenzter Spezifität [329, 330, 333, 337]. Die Grundaktivität, vor der die PD auftreten, ist allerdings stärker mit dem neurologischen Outcome assoziiert [322]. PD bei einer kontinuierlichen oder einer reaktiven EEG-Grundaktivität sollen nicht als Indikator für ein ungünstiges Outcome gewertet werden [184].

Sporadische epileptiforme Entladungen Sporadische epileptiforme Entladungen beschreiben scharfe Wellen oder Spitzen, ähnlich denen bei Patienten mit Epilepsie, jedoch ohne die Regelmäßigkeit eines periodischen Musters. Die Häufigkeit ihres Auftretens kann stark variieren von selten (<1/h) bis reichlich ($\geq 1/10$ s) und geht über in den Bereich der periodischen Entladungen. Während ihr Auftreten mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist, liegt die Spezifität für die Vorhersage eines schlechten Outcomes zwischen 66,7 und 100% [16]; außerdem fehlten in den entsprechenden Studien Informationen zur (potenziell wichtigen) Frequenz bzw. Anzahl der Entladungen [303, 331, 333, 334]. Das Vorhandensein sporadischer epileptiformer Entladungen ist KEIN

verlässlicher Indikator für eine schlechte neurologische Prognose.

Elektrographische Anfälle und elektrographischer Status epilepticus Die ACNS definiert eindeutige Anfälle als generalisierte rhythmische Spike-and-Wave-Entladungen mit einer Frequenz ≥ 3 Hz oder als sich eindeutig entwickelnde Entladungen jeglicher Art > 4 Hz [190]. Diese Definition wurde in verschiedenen Studien uneinheitlich angewandt. Krampfanfälle hatten eine geringe Sensitivität, aber eine hohe Spezifität für ein schlechtes Outcome, unabhängig vom Zeitpunkt [329, 331, 333, 337, 351].

Der Begriff elektrographischer Status epilepticus (ESE) ist definiert als elektrographischer Anfall, der ≥ 10 aufeinanderfolgende Minuten andauert oder innerhalb eines 60-minütigen Aufzeichnungszeitraums mehr als 20% einnimmt. Diese Definition wurde erstmals 2021 in die Aktualisierung der ACNS-Terminologie aufgenommen, und keine der derzeit verfügbaren prognostischen Studien hat sie bisher angewandt. Einige Studien stützten ihre Definition von ESE auf die ACNS-Klassifizierung eindeutiger Anfälle mit einer Dauer von ≥ 30 min, schlossen jedoch auch epileptiforme Entladungen ≥ 1 Hz ein [200, 325] sowie in einer Studie $\geq 0,5$ Hz als ESE [352]. Andere Studien verwendeten unklare Definitionen von ESE [305, 337, 338, 344]. Der Anteil der mit ESE klassifizierten Patienten variierte zwischen den Studien erheblich, was sehr wahrscheinlich auch auf unterschiedliche Definitionen zurückzuführen ist. Eine Studie zeigte, dass sich ein ESE von hochfrequenten Entladungen früh nach seinem Beginn zu zunehmend langsameren Frequenzen in den folgenden Tagen und Wochen entwickelt [189]. Unabhängig von der verwendeten Klassifizierung ist ein ESE nach Kreislaufstillstand mit einer schlechteren Prognose verbunden, trotzdem haben aber einige Patienten ein gutes Outcome [199, 200, 202]. Wie bereits bei periodischen Entladungen ist es wichtig, die Grundaktivität im EEG zu berücksichtigen, da bei kontinuierlicher Aktivität mit Reaktivität günstigere Outcomes zu erwarten sind [200, 202]. Aufgrund des Fehlens einer standardisierten Klassifizierung empfeh-

len wir, den Begriff Status epilepticus für die Prognosestellung zu vermeiden und stattdessen EEG-Grundaktivität, überlagernde Entladungen und eindeutige Krampfanfälle entsprechend der standardisierten ACNS-Terminologie zu klassifizieren [190].

Kategorien von Mustern. In mehreren Studien wurden die ungünstigsten Muster als maligne oder hochmaligne eingestuft. Die häufigste Gruppierung umfasste supprimierten Hintergrund mit oder ohne periodische Entladungen und Burst-Suppression als hochmaligne Muster [329]. Für diese hochmalignen Muster bestand eine starke Interrater-Übereinstimmung, [349] und die Spezifität für ein ungünstiges neurologisches Ergebnis betrug 90,6–100% [329, 330, 332, 339, 341, 343, 353]. Es wurde auch eine alternative Kategorisierung von ungünstigen Mustern vorgeschlagen, welche eine strengere Definition von Burst-Suppression verwendete [334].

Quantitative EEG-Indizes. Die automatisierte Bewertung quantitativer EEG-Merkmale wie des Burst-Suppression-Amplituden-Relation und der Reaktivität wurde in Einzelstudien untersucht [354, 355]. Kombinationen quantitativer EEG-Merkmale umfassen den bispektralen Index (BIS) und den Cerebral Recovery Index [356]. Der Schwellenwert und die Spezifität für BIS zur Vorhersage eines schlechten Outcomes variierten erheblich zwischen verschiedenen Studien [357–359]. Automatisierte Bewertungen können die Subjektivität bei EEG-Bewertungen verringern. Prospektive multizentrische Studien sind erforderlich, um die prognostische Vorhersagekraft nach Kreislaufstillstand zu bewerten.

Evozierte Potenziale. Somatosensorisch evozierte Potenziale (SSEP) Bei der Durchführung von SSEP wird der Nervus medianus elektrisch stimuliert und die aufsteigenden Signale werden auf den Höhen des peripheren Plexus brachialis, der Halswirbelsäule, der subkortikalen Ebene und dem sensorischen Kortex aufgezeichnet (N20-Potenzial). SSEP können durch Barbituratoma un-

terdrückt werden, bleiben jedoch mit anderen Sedativa wie Propofol und Midazolam erhalten [360]. Ein bilaterales Fehlen der N20-Potenziale mit kurzer Latenz über dem sensorischen Kortex ist ein zuverlässiges Zeichen für eine schlechte Prognose nach Kreislaufstillstand mit hoher Spezifität und begrenzter Sensitivität sowohl früh als auch spät nach Kreislaufstillstand [204, 205, 305, 313, 334, 338, 340, 341, 343, 345, 346, 353, 355, 361–369]. Gelegentlich wurden falsch-positive Vorhersagen berichtet [370]. Die Interrater-Zuverlässigkeit für die Interpretation von SSEP war moderat bis gut [371, 372]. Die Aufzeichnungsqualität ist von großer Wichtigkeit und die Überlagerung durch Muskelaktivität ist eine relevante Einschränkung; durch Muskelrelaxanzien kann diese eliminiert werden [360, 371].

Visuell evozierte Potenziale (VEP) und auditorisch evozierte Potenziale (AEP)

Es gibt nur wenige Daten, die die Verwendung von visuell evozierten Potenzialen (VEP; [361]) oder auditorisch evozierten Potenzialen (AEP; [364, 367]) zur Prognose des Outcomes nach Kreislaufstillstand unterstützen. Diese Ergebnisse müssen zunächst validiert werden, bevor VEP oder AEP in diesem Zusammenhang empfohlen werden können.

Biomarker

Diese Leitlinien werden durch Evidenz gespeist, welche aus einem systematischen Review zur Prognostizierung und aus dem ILCOR-CoSTR 2020 stammt [10, 16]. Die relevanten Behandlungsempfehlungen im ILCOR-CoSTR 2020 lauten:

- Wir empfehlen, die Neuroprognostizierung immer mithilfe eines multimodalen Ansatzes durchzuführen, da kein einzelner Test eine ausreichende Spezifität zur Eliminierung falsch-positiver Ergebnisse aufweist (starke Empfehlung, Evidenz mit sehr geringer Sicherheit).
- Wir raten dazu, die neuronenspezifische Enolase (NSE) innerhalb von 72 h nach ROSC in Kombination mit anderen Tests zu verwenden, um das neurologische Ergebnis von komatösen Erwachsenen nach einem Kreislaufstillstand vorherzusagen

(schwache Empfehlung, Evidenz mit sehr geringer Sicherheit). Es besteht kein Konsens über einen Schwellenwert.

- Wir raten davon ab, das S100B-Protein zur Vorhersage des neurologischen Outcomes von komatösen Erwachsenen nach Kreislaufstillstand zu verwenden (schwache Empfehlung, Evidenz mit geringer Sicherheit).
- Wir raten davon ab, Serumspiegel von fibrillärem saurem Glia-Protein (GFAP), Serum-Tau-Protein oder Neurofilamentleichtketten im Serum (NfL) zu verwenden, um ein ungünstiges neurologisches Outcome von komatösen Erwachsenen nach Kreislaufstillstand vorauszusagen (schwache Empfehlung, Evidenz mit sehr geringer Sicherheit).

Proteinbiomarker, die nach der Schädigung von Neuronen und Gliazellen freigesetzt werden, können im Blut gemessen werden und korrelieren wahrscheinlich mit dem Ausmaß der Hirnschädigung und dem neurologischen Outcome. NSE, NfL und Tau-Protein sind neuronenspezifische Biomarker, während S100B und GFAP aus Astrozyten stammen. Neuronenspezifische Enolase (NSE) wurde zur Beurteilung von Hirnschädigungen und zur Outcome-Prognose nach Kreislaufstillstand seit der letzten Leitlinienüberarbeitung im Jahr 2015 empfohlen [2]. Ihr tatsächlicher Einsatz in der klinischen Praxis ist allerdings nicht bekannt. Seit 2015 sind verschiedene Publikationen zu neuen Biomarkerkandidaten erschienen [234, 373–375].

Wichtig ist, dass ein multimodaler Ansatz zur Beurteilung von komatösen Überlebenden nach Kreislaufstillstand angewandt wird. Zu den Vorteilen von Biomarkern zählt, dass quantitative Ergebnisse erhoben werden, dass Probenabnahme und Interpretation einfach sind und sie unabhängig von Sedativawirkungen sind. Zu den Nachteilen zählen die beschränkte Verfügbarkeit, das Fehlen zuverlässiger Referenzwerte, zu wenig umfangreiche Studienpopulationen und, für einige von ihnen, das Fehlen einer externen Validierung. Der Großteil der verfügbaren Evidenz beschränkt sich auf den Zeitraum der

ersten 72 h nach Kreislaufstillstand, was aber für die meisten Patienten relevant ist. Allerdings ergibt sich daraus auch die Notwendigkeit für eine Strategie für die prospektive Probenentnahme vor der Einschätzung der Prognose nach mehr als 72 h. Sehr eingeschränkte Evidenz unterstützt die Verwendung von Biomarkern bei Patienten, die nach mehr als 72 h nicht erwachen. Große Studien zur Untersuchung und Validierung von vielversprechenden Biomarkern sind noch notwendig, damit ihr prädiktiver Wert und ihre Reproduzierbarkeit bewertet und konsistente Schwellenwerte mit einer Spezifität im Bereich von 100 % ermittelt werden können. Die Rationale für die Akzeptanz einer Spezifität unter 100 % wäre, dass bei der Messung von Blutbiomarkern immer Ausreißer auftreten werden, z. B. aufgrund ungenauer Kalibrierung oder Problemen mit Laborstandards, aufgrund von Hämolyse oder aufgrund schlechter Probenbehandlung. Falls für einen Blutbiomarker eine 100%ige Spezifität zugrunde gelegt wird, verringert sich die Sensitivität gegenüber Werten, bei denen ihre klinische Verwendung infrage gestellt werden kann. Hingegen erhöht eine falsche „positive rate“ von 1–2 % ihre klinische Relevanz. Bei einem multimodalen Ansatz muss jedes zur Beurteilung eines individuellen Patienten herangezogene Verfahren in die gleiche Richtung weisen. Dies gilt insbesondere für Biomarker aufgrund ihres kontinuierlichen Verlaufcharakters. Normale oder leicht erhöhte Werte (zum korrekten Zeitpunkt der Probenahme) sollen den Kliniker immer auf mögliche Fehler bei den anderen Verfahren aufmerksam machen.

Neuronenspezifische Enolase (NSE).

Neuronenspezifische Enolase wurde ausführlich untersucht; seit dem letzten systematischen Review [301, 302] wurden mindestens 13 einschlägige Beobachtungsstudien veröffentlicht, mit Schwellenwerten von 33 bis 120 $\mu\text{g L}^{-1}$ innerhalb der ersten 72 h zur Vorhersage eines schlechten neurologischen Outcomes bei Entlassung aus dem Krankenhaus bis zu 6 Monaten nach dem Ereignis, mit einer Spezifität zwischen 75 und 100 % und einer Sensitivität zwischen 7,8

und 83,6 %. In der bislang größten Studie wurden Ausreißer beschrieben [376]. Patienten mit hohem NSE ($>90 \mu\text{g L}^{-1}$) und gutem Outcome wiesen Störeinflüsse für die NSE-Erhöhung auf, während die meisten Patienten mit niedrigem NSE ($<17 \mu\text{g L}^{-1}$), die verstarben, keine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie als Todesursache hatten. Die Studie wurde in dem kürzlich veröffentlichten systematischen Review nicht eingeschlossen, da der primäre Studienendpunkt die CPC bei der Entlassung von der Intensivstation war [16]. Eine große Subanalyse der TTM-Studie errechnete einen Schwellenwert von $48 \mu\text{g L}^{-1}$ nach 48 h und einen Schwellenwert von $38 \mu\text{g L}^{-1}$ nach 72 h mit einer Spezifität von 98 % (FPR 2 %) für ein schlechtes neurologisches Outcome nach 6 Monaten [233]. In einer anderen Studie konnte mit einem NSE-Schwellenwert von $50,2 \mu\text{g L}^{-1}$ am Tag 4 ein schlechtes neurologisches Outcome nach einem Monat mit 100 % Spezifität und 42,1 % Sensitivität vorausgesagt werden [377].

Die NSE nimmt nach 24 h bei Patienten mit gutem Outcome ab und steigt typischerweise bei Patienten mit schlechtem Outcome an, um bei 48–96 h ihren Höhepunkt zu erreichen. NSE weist nach 24 h eine noch geringe Aussagekraft auf, das am besten geeignete Zeitfenster liegt bei 48–72 h. Ein hoher NSE-Wert 48 h oder 72 h nach Kreislaufstillstand ist ein starker Prädiktor für ein schlechtes Outcome [233, 368, 376–381]. Ein Anstieg der NSE zwischen 24–48 h oder 48–72 h ist ein zuverlässiger Indikator für eine schlechte Prognose mit einer ähnlichen Aussagekraft wie der Absolutwert [382]. Eine kleine Studie ergab, dass ein NSE-Verhältnis von 48 h: 24 h $\geq 1,7$ eine 100%ige Spezifität für ein schlechtes Outcome aufwies [378]. In einer kürzlich durchgeführten Studie hing die prognostische Aussagekraft von NSE eindeutig vom Patientenalter und der Schwere des Ereignisses ab (gemessen als Dauer bis ROSC; [383]). Es zeigte die beste Aussagekraft im jüngsten Patientenquartil und bei Patienten mit längerer Dauer bis ROSC. In den eingeschlossenen Studien wurden mehrere verschiedene analytische Assays eingesetzt; die von Roche und Brahms für den routinemäßigen

klinischen Einsatz bereitgestellte Methodik war dabei am häufigsten. NSE wurde kürzlich in 2 Studien als Surrogatparameter für eine Hirnschädigung verwendet [78, 99].

Schwellenwerte für hohe NSE-Werte müssen in Zusammenarbeit mit dem örtlichen Labor unter Berücksichtigung der Analysemethoden festgelegt werden. Erythrozyten enthalten NSE, daher muss die Hämolyse (in Form von freiem Hämoglobin) gemessen und Proben müssen verworfen werden, wenn der Schwellenwert für den Hämolyseindex überschritten wird, da dies zu einem falsch-hohen NSE-Wert führt [384]. Die Halbwertszeit von freiem Hämoglobin beträgt 2–4 h, verglichen mit der 30-stündigen Halbwertszeit von NSE. Daher kann der NSE-Wert zu einem Zeitpunkt, zu dem freies Hämoglobin nicht mehr nachweisbar ist, unangemessen erhöht sein (durch NSE aus Erythrozyten), was bei der Verwendung von NSE zur Prognose nach Kreislaufstillstand problematisch ist [384].

S100B. Seit 2013 wurden 3 Beobachtungsstudien veröffentlicht [379, 380, 385], 2 von ihnen untersuchten S100B unmittelbar nach ROSC und identifizierten Schwellenwerte im Bereich von 3,56 bis $16,6 \mu\text{g}$ mit 100%iger Spezifität für ein schlechtes Outcome, aber mit geringen Sensitivitäten von 2,8 bis 26,9 %. In der größten Studie diskriminierte S100B am besten nach 24 h mit einem Schwellenwert von $2,59 \mu\text{g/L}$ mit 100 % Spezifität, allerdings mit einer geringen Sensitivität von 10 %. Die korrespondierende Sensitivität bei 98 % Spezifität (2 % FPR) lag bei 32 % (Schwellenwert $0,36 \mu\text{g/L}$; [385]). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass S100B keinen echten Mehrwert für die Darstellung von Prognosemodellen mit oder ohne NSE bietet. S100B wird auch in der klinischen Praxis sehr selten eingesetzt und ist aus diesen Gründen nicht in unseren Empfehlungen enthalten.

Gliales fibrilläres saures Protein (GFAP). In einer Beobachtungsstudie an 100 Patienten sagte GFAP mit einem Schwellenwert von $0,08 \mu\text{g/L}$ nach 48 h (± 12 h) ein schlechtes neurologisches Ergebnis nach einem Monat mit 100 %

Spezifität und 21,3 % Sensitivität voraus [373].

Serum-Tau. In einer Studie sagte Serum-Tau-Protein mit einem Schwellenwert zwischen 72,7 und $875,6 \mu\text{g/L}^{-1}$ ein schlechtes neurologisches Outcome nach 6 Monaten voraus, mit 100%iger Spezifität und einer Sensitivität von 4 bis 42 % (Evidenz mit sehr geringer Sicherheit; [374]). Es wurde ein hochempfindlicher Einzelmolekülassay (SIMoA) mit einer Nachweisgrenze auf Einzelmolekülebene verwendet [386].

Neurofilamentleichtketten im Serum (Serum-Nfl). In einer großen Studie sagte Serum-Nfl mit einem Schwellenwert im Bereich von 1539 bis $12.317 \text{ pg ml}^{-1}$ nach 24 bis 72 h ein schlechtes neurologisches Outcome (CPC 3–5) nach 6 Monaten voraus, mit einer Spezifität von 100 % und einer Sensitivität von 53,1 bis 65 % (Evidenz mit mäßiger Sicherheit; [234]). Zum Nachweis von Nfl wurde dieselbe hochempfindliche SIMoA-Technik verwendet wie für Tau-Protein (siehe oben). In einer Post-hoc-Analyse der COMACARE-Studie, bei der dieselbe SIMoA-Technik für die Analyse verwendet wurde, lagen die Schwellenwerte für Serum-Nfl, mit 99%iger Spezifität für ein schlechtes Outcome, bei 127, 262 und 344 pg ml^{-1} nach 24 h, 48 h bzw. 72 h; Die Sensitivitäten lagen zwischen 78 und 85 % [387]. In einer anderen Studie, in der die SIMoA-Technik nicht verwendet wurde, konnte Serum-Nfl mit einem Schwellenwert von 252 bis 405 pg ml^{-1} von Tag 1 bis Tag 7 ein schlechtes neurologisches Outcome (CPC 4–5) nach 6 Monaten mit einer 100%igen Spezifität und Sensitivitäten zwischen 55,6 und 94,4 % voraussagen [375].

Bildgebung

Diese Leitlinien werden durch Evidenz gespeist, welche aus einem systematischen Review zur Prognostizierung und aus dem ILCOR-CoSTR 2020 stammt [10, 16]. Die relevanten Behandlungsempfehlungen im ILCOR-CoSTR 2020 lauten:

- Wir raten dazu, zerebrale Bildgebung für die Prognosestellung nur in solchen Zentren zu verwenden,

in denen spezifische Erfahrungen vorliegen (schwache Empfehlung, Evidenz von sehr geringer Qualität).

- Wir raten dazu, das Vorhandensein einer signifikanten Verringerung des Verhältnisses von grauer zu weißer Substanz (GM/WM) bei der Hirn-CT innerhalb von 72 h nach ROSC oder das Vorhandensein einer umfassenden Diffusionseinschränkung bei der Hirn-MRT 2–7 Tage nach ROSC in Kombination mit anderen Prädiktoren für die Prognose eines schlechten neurologischen Outcomes bei komatösen Patienten nach Kreislaufstillstand und TTM-Behandlung zu verwenden (schwache Empfehlung, Evidenz von sehr geringer Qualität).

Computertomographie (CT) des Gehirns.

Im Anschluss an einen Kreislaufstillstand verursacht eine hypoxisch-ischämische Hirnschädigung ein zytotoxisches Ödem, das sich als Kontrastverlust zwischen grauer Substanz („grey matter“, GM) und weißer Substanz („white matter“, WM) darstellt (fehlende Weiß-Grau-Differenzierung). Zudem imponiert ein vasogenes Ödem, das zum Anschwellen des Gehirns führt und als Verringerung der Tiefe der kortikalen Sulci (Auslöschung) sichtbar wird [388]. Setzt man die Hounsfield-Einheiten (eine Skala, die in der Computertomographie die Abschwächung von Röntgenstrahlen im Gewebe beschreibt) der grauen Substanz ins Verhältnis zur denen der weißen Substanz, ergibt sich die „grey-white-matter ratio“ (GWR). Die GWR erlaubt die Quantifizierung der Ausprägung des Ödems. Da die graue Substanz eine höhere Dichte besitzt als die weiße, ist die GWR im Normalfall größer als 1. Je niedriger die GWR, desto ausgeprägter ist das Hirnödem.

Eine GWR-Reduktion tritt bei Patienten mit schwerer hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung frühzeitig auf. In einem kürzlich durchgeführten systematischen Review zeigten die meisten Studien, die sich mit reduzierter GWR befassen, dass diese bereits 1 h nach ROSC zu 100 % spezifisch für ein schlechtes neurologisches Ergebnis sein konnte [16]. In anderen Studien jedoch [304, 389–391]

war eine reduzierte GWR erst bis zu 72 h nach ROSC zu 100 % spezifisch für ein schlechtes neurologisches Outcome. Die Methoden zur Messung der GWR waren in den Studien unterschiedlich. In den meisten Studien wurde der Kontrastverlust zwischen grauer und weißer Substanz (GWR) im Bereich der Basalganglien berechnet. In anderen Studien wurden die Messungen im Großhirn durchgeführt (Centrum semiovale und Bereich der Konvexität; [392–394]). In fast allen Studien wurde ein GWR-Grenzwert für 100 % Spezifität identifiziert. Dieser Wert variierte jedoch zwischen den Studien. Zum Beispiel lag der Grenzwert für die 100%ige Spezifität des durchschnittlichen GWR, gemessen in den Basalganglien und im Großhirn, innerhalb von 2 h nach ROSC bei 1,10–1,23 [16]. Die GWR-Sensitivität variierte ebenfalls stark zwischen den Studien, was vermutlich auf Unterschiede bei CT-Scannern und Software [395] bei Berechnungsmethoden und bei der Ätiologie des Kreislaufstillstands zurückzuführen ist [393, 396]. In einem Arm der TTM-Studie wurde das Ödem im CCT ohne formale GWR-Messung visuell beurteilt [397]. In dieser Studie betrug die Spezifität für ein schlechtes neurologisches Ergebnis 98,4–99,6 % [4, 97] bei einer Sensitivität von 33,6–39,5 % [1, 31]. Die meisten Studien zum Hirn-CT waren retrospektive Einzel-Center-Studien.

Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns.

Neben der CT ist die Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns der am meisten untersuchte bildgebende prädikative Index bei komatösen Patienten nach Kreislaufstillstand [16]. Die zerebrale MRT ist bei beatmeten Intensivpatienten aufwendiger durchzuführen, und die MRT wurde im Allgemeinen später als die CCT durchgeführt, normalerweise 48 h nach ROSC oder später. Bei der zerebralen MRT tritt ein zytotoxisches Ödem aufgrund einer hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung als Hyperintensität bei diffusionsgewichteten MR-Bildgebungssequenzen (DWI-Sequenz) in Erscheinung. Bei der DWI macht man sich zunutze, dass pathologisch veränderte Gewebe (z. B. nach Ischämie) gegenüber dem Normal-

zustand eine veränderte Wasserdiffusion aufweisen [398]. In mehreren Studien war das Vorhandensein von DWI-Läsionen mit einem schlechten neurologischen Ergebnis nach Kreislaufstillstand verbunden [392, 399–402]. Die Bewertung wurde jedoch qualitativ durchgeführt und die Spezifität war inkonsistent (Bereich 55,7–100 %). Der erkennbare Diffusionskoeffizient („apparent diffusion coefficient“, ADC) ermöglicht eine semiquantitative Bewertung von DWI-Änderungen, wodurch die Subjektivität etwas gemindert wird. Allerdings wurden in den Prognosestudien unterschiedliche Berechnungsformen des ADC angewendet [16]. Dies umfasste den niedrigsten minimalen oder den Durchschnitts-ADC [403], den Durchschnitts-ADC [404], den Anteil des Gehirnvolumens unter einem bestimmten ADC-Schwellenwert [404, 405] und die maximale Größe der MRT-Cluster mit minimalem ADC [403]. Die meisten dieser Studien bewerteten den globalen ADC, während eine von ihnen den regionalen ADC bewertete [403]. In all diesen Studien wurde ein ADC-Grenzwert für 100 % Spezifität identifiziert, häufig mit einer Sensitivität über 50 %. Alle Studien zur ADC-MRT untersuchten nur kleine Stichproben, was ihre Aussagekraft einschränkt. In vielen Studien wurde die Bildgebung nach Ermessen des behandelnden Arztes durchgeführt, was möglicherweise zu einer Stichprobenverzerrung geführt hat.

Im Gegensatz zur klinischen Untersuchung und zum EEG sind bildgebende Verfahren nicht anfällig für Störeinflüsse durch Sedativa. Darüber hinaus können sie verblindet beurteilt werden. Die Haupteinschränkung besteht in der fehlenden Standardisierung der Messtechniken. Zwar besitzen die verfügbaren Studien für die zerebrale CT und MRT eine hohe Genauigkeit, aber die geringe Anzahl der Studien und die Limitation aufgrund der Variabilität der angewandten Messtechniken schränkt die Reproduzierbarkeit und Aussagekraft stark ein. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, prognostische Bildgebungsstudien nur in Zentren durchzuführen, in denen spezifische Erfahrungen vorhanden sind. Da es derzeit keinen Standard für CT-GWR- oder

MR-ADC-Messungen gibt, können diese Techniken empfohlen werden, um eine generalisierte und ausgedehnte ischämische Hirnschädigung zu bestätigen. Ein erfahrener Neuroradiologe kann diesen Befund durch einfache visuelle Analyse erheben. Die Anwendbarkeit von bildgebenden Verfahren ist insbesondere in der frühen Phase nach der Reanimation eingeschränkt, da diese nicht am Krankenbett durchgeführt werden können und bei sehr instabilen Patienten eine MRT möglicherweise nicht durchführbar ist.

Multimodale Prognosestrategie

Die ERC-ESICM-Leitlinien zur Post-reanimationsbehandlung aus dem Jahr 2015 enthielten einen Algorithmus zur Vorhersage eines schlechten neurologischen Ergebnisses bei komatösen Patienten nach Kreislaufstillstand [1]. Dieser Algorithmus wurde in jüngsten retrospektiven Studien validiert. Eine Studie an 226 Patienten zeigte, dass die ERC-ESICM-Leitlinien von 2015 eine FPR von 0 % für die Vorhersage eines schlechten Ergebnisses (CPC 3 bis 5) sowohl bei Entlassung aus dem Krankenhaus als auch nach 6 Monaten aufwies [305]. In ähnlicher Weise prognostizierte der ERC-ESICM-Algorithmus in einer größeren Single-Center-Kohorte mit 485 komatösen reanimierten Patienten eine CPC 3–5 mit 0 % FPR bei 155 Patienten [406]. Unter den verbleibenden 330 Patienten, die keinen relevanten Prädiktor (oder eine Kombination von Prädiktoren) für ein schlechtes Outcome auswiesen, erreichten zwei Drittel nach 3 Monaten ein gutes neurologisches Ergebnis. In einer retrospektiven multizentrischen Studie, die 585 Patienten aus der TTM-Studie umfasste, hatte der ERC-ESICM-Algorithmus eine FPR von 0 % (95 % CI 0–1,2 %) für die Vorhersage eines schlechten neurologischen Ergebnisses nach 6 Monaten [316].

Der ERC-ESICM-Prognosealgorithmus von 2015 basierte auf einer Kombination von Prädiktoren, einschließlich Ergebnissen der klinischen Untersuchung (fehlende motorische Reaktion oder Vorhandensein von Streck-synergismen, fehlende Pupillen- und Hornhautreflexe, Status myoklonus), Biomarkern (hohe NSE-Serumwerte),

fehlender EEG-Reaktivität, Burst-Suppression oder Status epilepticus im EEG, beidseits fehlendem N20-SSEP-Potenzial und Bildgebung (Anzeichen einer diffusen anoxischen Hirnschädigung in der CT oder MRT). Die Evidenz für diese Prädiktoren wurden in 2 im Jahr 2013 veröffentlichten Reviews bewertet [301, 302]. Um eine Aktualisierung der vorliegenden Leitlinien zu ermöglichen, wurde ein neuer Review durchgeführt, dessen Ergebnisse in den vorherigen Absätzen dieses Dokuments mit Schwerpunkt auf einzelne Prognosemodalitäten aufgeführt sind [16]. Das Review 2020 bestätigte weitgehend die Ergebnisse des Reviews 2013 und die Zuverlässigkeit der im Algorithmus 2015 vorgeschlagenen Prädiktoren. Es wurden allerdings einige wichtige Unterschiede festgestellt:

- Eine anhaltende 0%ige FPR wurde für fehlende Pupillen- und Hornhautreflexe erst nach dem 4. Tag und nicht nach dem 3. Tag, wie im vorherigen Review, erreicht.
- Die automatisierte Messung des fehlenden Pupillenreflexes mittels Pupillometrie kann eine genauere Vorhersage als die standardmäßige Beurteilung des Pupillenreflexes durch einen Anwender ermöglichen und ist reproduzierbarer.
- Nach ROSC war die Aussagekraft der NSE-Messung im Zeitraum 48–72 h größer als nach 24 h.
- Die niedrige FPR eines EEG mit fehlender Reaktivität bzw. einer diskontinuierlichen EEG-Grundaktivität, die in einigen Studien zu TTM-behandelten Patienten im Review von 2013 dokumentiert wurde, konnte im Review von 2020 nicht bestätigt werden.
- Für den Status epilepticus, einen in den Leitlinien von 2015 vorgeschlagenen Prädiktor, wurde keine einheitliche Definition gefunden.
- Das Vorhandensein einer supprimierten EEG-Grundaktivität oder eines Burst-Suppression-Musters sagte ein schlechtes Ergebnis mit sehr niedriger FPR voraus, insbesondere wenn es 24–72 h nach ROSC aufgezeichnet wurde. In den früheren Reviews war die Evidenz für supprimierte EEG-Muster vernachlässigbar

und die Definitionen der Burst-Suppression uneinheitlich.

- In mehreren Prognosestudien wurde das EEG gemäß der Standardized-Critical-Care-EEG-Terminologie (Version 2012) der American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) klassifiziert [407].

Das Potenzial für eine mögliche Verzerrung von Studienergebnissen war für die meisten verfügbaren Studien hoch. Wie in früheren Übersichten war eine wesentliche Einschränkung in den meisten Studien das Fehlen einer Verblindung. Darüber hinaus wurden mehrere Prädiktoren für ein schlechtes neurologisches Ergebnis als Kriterien für einen Entzug lebenserhaltender Maßnahmen (WLST) verwendet. In beiden Fällen könnte dies zu einer sich selbst erfüllenden Prophezeiung geführt haben. Der Review 2020 umfasste hingegen Studien, in denen kein WLST durchgeführt wurde, wodurch das Risiko einer sich selbst erfüllenden Prophezeiung begrenzt wurde [303, 361, 390, 396, 401]. In diesen Studien bewertete Prädiktoren umfassen das EEG, SSEP (somatosensorisch evozierte Potenziale) und die CCT. Basierend auf den Ergebnissen des Reviews aus 2020 bleiben die meisten Empfehlungen des Prognosealgorithmus 2015 gültig.

Vorgeschlagene Prognosestrategie

Die prognostische Beurteilung soll mit einer genauen klinischen Untersuchung beginnen [408]. Der Schwerpunkt besteht in der Bestätigung, dass der Patient aufgrund einer hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung komatös ist. Die klinische Untersuchung soll täglich durchgeführt werden, um Anzeichen einer neurologischen Erholung wie gezielte Bewegungen festzustellen oder um ein klinisches Bild zu identifizieren, das auf einen bevorstehenden Hirntod hindeutet. Letzteres kann weite, lichtstarke Pupillen, einen Diabetes insipidus und kardiovaskuläre Veränderungen umfassen, die auf eine Hirnstamm-Einklemmung (Herniation) hinweisen, wie Bradykardie im Zusammenhang mit Hypertension oder eine anderweitig nicht erklärbare hämodynamische Instabilität. An Hirntod versterben 5–10 % der Patienten, die

konventionell reanimiert wurden, und etwa 25 % der Patienten, die eine extrakorporale CPR (eCPR) erhielten [289]. In den meisten Fällen tritt der Hirntod in den ersten 3–4 Tagen nach ROSC auf. Einen Vorschlag für das Hirntod-Screening nach Kreislaufstillstand enthält der Algorithmus in **Abb. 7**. Die Konsensgruppe des World Brain Death Project (WBDP) hat detaillierte Leitlinien zur Bestimmung des Hirntods nach Behandlung mit zielgerichtetem Temperaturmanagement (TTM) veröffentlicht [19].

Die meisten Patienten erwachen nach einem Kreislaufstillstand innerhalb von 3 bis 4 Tagen nach ROSC aus dem Koma [205, 308]. Patienten, die nach einem Kreislaufstillstand zunächst bewusstlos sind, werden jedoch normalerweise mit Analgetika, Sedativa und Muskelrelaxanzien behandelt, um ein zielgerichtetes TTM zu ermöglichen und die kontrollierte Beatmung und andere lebenserhaltende Maßnahmen zu erleichtern. Um eine zuverlässige klinische Untersuchung zu ermöglichen, sollen diese Arzneimittel daher ausreichend lange abgesetzt werden, um eine Überlagerung durch ihre Wirkung auszuschließen. Die WBDP-Konsensgruppe empfiehlt, die klinische Untersuchung erst nach mindestens 5 Eliminationshalbwertszeiten des Arzneimittels mit der längsten Halbwertszeit durchzuführen [19]. Obwohl diese Empfehlung im Zusammenhang mit der Diagnose des Hirntods ausgesprochen wurde, ist sie für die prognostische Beurteilung gleichermaßen relevant, wenn dies zur Entscheidungsfindung hinsichtlich des Entzugs lebenserhaltender Maßnahmen (WLST) verwendet wird. Kurzwirksame Medikamente sollen möglichst bevorzugt werden, aber selbst ein kurzwirkendes Medikament wie Propofol hat eine Halbwertszeit von 2,3 bis 4,7 h, was bedeutet, dass Sedativa in den meisten Fällen für mindestens 24 h abgesetzt werden müssen. Die Halbwertszeit ist deutlich länger, wenn eine Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung vorliegt oder wenn länger wirkende Medikamente verabreicht wurden. Wenn der Verdacht auf einen Überhang der Analgetika, Sedativa oder Muskelrelaxanzien besteht, sollen Antidota eingesetzt werden, um die Wir-

kung dieser Medikamente aufzuheben. Flumazenil zur Antagonisierung von Benzodiazepinen sollte zurückhaltend eingesetzt werden, um die Provokation von epileptischen Anfällen zu vermeiden. Neben einer (Analgo-)Sedierung und neuromuskulärer Blockade stellen Hypothermie, schwere Hypotonie, Sepsis sowie Stoffwechsel- oder Atemstörungen andere wesentliche Probleme dar.

Eine schlechte motorische Reaktion hat eine relativ geringe Spezifität, aber eine hohe Sensitivität für die Vorhersage eines schlechten neurologischen Ergebnisses nach Kreislaufstillstand. Daher kann die motorische Reaktion verwendet werden, um Patienten zu identifizieren, die eine Prognoseabschätzung benötigen. Eine fehlende motorische Reaktion oder Streckesynergismen ($M \leq 2$) gemäß Glasgow Coma Scale (GCS) war das Einstiegs-kriterium des Prognosealgorithmus von 2015. Jüngste Erkenntnisse zeigten jedoch, dass die Verwendung von $M \leq 3$ als Einstiegs-kriterium die Sensitivität für die Vorhersage eines schlechten Ergebnisses erhöht, ohne die Spezifität zu verringern [316, 409]. Die unten beschriebene Prognosestrategie gilt für Patienten, die ≥ 96 h nach ROSC komatös sind und eine motorische Reaktion (M) von 3 oder weniger (abnormale Beugung, Streckung oder keine Reaktion) aufweisen. Zu diesem Zeitpunkt werden auch Ergebnisse früherer Prognosetests berücksichtigt.

Es soll aktiv nach Anzeichen gesucht werden, die auf ein Potenzial für eine Erholung hinweisen. Diese werden häufig früh im klinischen Verlauf nach Reanimation identifiziert. In einer Studie an 357 komatösen Überlebenden eines Kreislaufstillstands sagte ein unauffälliges EEG (normale Grundrhythmen und -muster, keine niedrigamplitudigen Muster, keine epileptiformen Entladungen), das innerhalb von 24 h nach ROSC aufgezeichnet wurde, ein gutes neurologisches Ergebnis mit 76 % [69–82] Sensitivität und 88 % [82–92] Spezifität voraus [341]. Bei 250 Patienten mit unbestimmtem Reanimationserfolg am Tag 3 gemäß dem ERC-ESICM-Prognosealgorithmus von 2015 war das Vorhandensein eines benignen EEG in 184 Fällen mit einem guten neurologischen Ergebnis verbunden (positiver Vorhersagewert 74 %;

[406]). Unter 14 Patienten, die sich erholten, nachdem ihr Outcome in einer anderen Validierungsstudie als unbestimmt definiert wurde, hatte die Mehrheit niedrige und abnehmende NSE-Werte und alle bis auf einen hatten Kammerflimmern im anfänglichen EKG [316]. Andere potenziell nützliche Indizes für ein gutes neurologisches Ergebnis sind das Fehlen von Diffusionsänderungen bei der MRT des Gehirns und niedrige Plasmapwerte des Proteins Neurofilament-light-chain (NFL, Biomarker für Neurodegeneration) innerhalb von 72 h nach ROSC [234, 392, 400, 401]. Jüngste Erkenntnisse zeigen, dass ein benignes EEG nicht mit dem Vorhandensein anderer Prädiktoren für ein schlechtes neurologisches Ergebnis assoziiert ist, insbesondere beidseits fehlendes N20-SSEP-Potenzial (somatosensorisch evozierte Potenziale, SSEP; [410–412]). Wenn Prädiktoren für eine mögliche neurologische Erholung mit anderen Prädiktoren zusammentreffen, welche auf ein schlechtes Ergebnis hinweisen, besteht die Möglichkeit, dass letztere Anzeichen falsch-positiv sind. Wir empfehlen, in diesem Fall die Ergebnisse der Prognoseindizes neu zu bewerten und die Tests zu wiederholen.

Bei einem komatösen Patienten mit $M \leq 3$ bei ≥ 72 h seit ROSC ist ohne Störfaktoren ein schlechtes Ergebnis wahrscheinlich, wenn 2 oder mehr der folgenden Prädiktoren vorliegen: keine Pupillen- und Hornhautreflexe bei ≥ 72 h, beidseits fehlendes N20-SSEP-Potenzial bei ≥ 24 h, hochmalignes EEG bei > 24 h, NSE > 60 $\mu\text{g/l}$ bei 48 h und/oder 72 h, Status myoklonus ≤ 72 h oder eine diffuse und ausgedehnte anoxische Hirnschädigung in der CT/MRT. Die meisten dieser Zeichen können weniger als 72 h nach ROSC beobachtet werden, ihre Ergebnisse werden jedoch nur zum Zeitpunkt der klinischen Prognoseerstellung gewertet. Eine kürzlich durchgeführte Studie hat gezeigt, dass eine Strategie mit Verwendung von ≥ 2 Prädiktoren eine 0 % [0–8] FPR aufwies, verglichen mit 7 % [1–18] der schrittweisen ERC-ESICM-Strategie von 2015 (aufgrund falsch-positiver Ergebnisse für die Lichtreaktion der Pupillen; [413]).

Aus den beiden Reviews von 2013 und 2020 geht hervor, dass eine bilateral fehlende N20-SSEP-Welle der am häufigsten dokumentierte Prädiktor für ein schlechtes Ergebnis ist und am häufigsten mit einer 100%igen Spezifität in Verbindung gebracht wird. Gelegentlich wurde jedoch von falsch-positiven Vorhersagen berichtet. In einigen dieser Fälle war die Ursache für ein falsch-positives Ergebnis eine inkorrekte Interpretation des SSEP-Datensatzes aufgrund von Artefakten [414]. Eine neuromuskuläre Blockade verbessert die Interpretierbarkeit von SSEP und soll nach Möglichkeit erfolgen [415].

Die Lichtreaktion der Pupillen und der Hornhautreflex sind ebenfalls sehr spezifisch für ein schlechtes Ergebnis, wenn sie 72 h oder länger nach ROSC bilateral fehlen. Basierend auf Expertenmeinungen schlagen wir vor, dass beide Reflexe zum Zeitpunkt der prognostischen Beurteilung fehlen sollen, damit sie ein schlechtes Ergebnis zuverlässig vorhersagen können. Anders als bei SSEP kommt es durch eine Sedierung zu Störungen der Augenreflexe. Außerdem können Hornhautreflexe durch Muskelrelaxanzien beeinflusst werden. Diese Störfaktoren sollen ausgeschlossen werden, bevor Augenreflexe bewertet werden. Die visuelle Beurteilung der Pupillenreaktion auf Licht kann beeinträchtigt sein, wenn die Pupillengröße weniger als 6 mm beträgt [311]. Begrenzte Daten zeigen, dass bei reanimierten komatösen Patienten die automatisierte Pupillometrie zur Beurteilung der Lichtreaktion empfindlicher als die visuelle Beurteilung ist, wenn die Pupillengröße klein ist. Die Pupillometrie verringert daher das Risiko falsch-positiver Ergebnisse [313]. Im Gegensatz zur visuellen Pupillenbeurteilung durch einen Anwender arbeitet die automatisierte Pupillometrie mit einer Lichtquelle mit standardisierten Eigenschaften (Intensität, Dauer und Abstand zum Auge) und misst die Pupillenreaktion quantitativ, wodurch die Reproduzierbarkeit sichergestellt wird. Aus diesem Grund empfehlen wir, eine fehlende Pupillenreaktion auf Lichteinfall mit einem Pupillometer festzustellen, falls verfügbar.

Ein Status myoklonus ist eine längere Zeitspanne von myoklonischen Muskelzuckungen. Obwohl es keine universelle Definition für den Status myoklonus gibt, schlagen wir auf der Grundlage unserer vorherigen Definition [1] vor, dass bei komatösen Überlebenden eines Kreislaufstillstands der Status myoklonus als kontinuierlicher und generalisierter Myoklonus von 30 min Dauer oder länger definiert werden soll. Im Review 2020 wurde der Status myoklonus in zwei Studien dokumentiert. Eine der Studien verwendete eine Definition, die mit der oben verwendeten vergleichbar ist. Insgesamt gab es unter 113 Patienten, die diesen Befund zeigten, nur ein falsch-positives Ergebnis. Neben der Dauer und Kontinuität deuten weitere Merkmale des Myoklonus auf ein schlechtes Ergebnis hin. Dazu gehören eine generalisierte (vs. fokale), eine axiale (vs. distale) oder eine stereotypische (vs. variabler) Verteilung. Umgekehrt weisen einige EEG-Merkmale auf ein potenziell günstiges Ergebnis hin, wie z. B. eine kontinuierliche oder eine reaktive Hintergrund-Aktivität im EEG oder das Vorhandensein von Spike-Wave-Entladungen, welche mit den myoklonischen Muskelzuckungen synchronisiert sind [184]. Wir empfehlen, bei Patienten mit Postarrestmyoklonien ein EEG aufzuzeichnen, um sowohl eine epileptiforme Aktivität als auch Anzeichen für eine mögliche Genesung zu erkennen.

Zu den ungünstigen EEG-Mustern, die wahrscheinlicher mit einem schlechten Ergebnis assoziiert sind, zählen ‚Suppression‘ und ‚Burst-Suppression‘-Muster. Gemäß ACNS-Definition liegt eine Suppression (niedrigamplitudige bis isoelektrische EEG-Muster) im Hintergrund-EEG vor, wenn >99% der EEG-Perioden eine Spannung von weniger als 10 μV aufweisen. Burst-Suppression ist hingegen definiert als Vorliegen von Suppressionsphasen <10 μV im Bereich von 50 bis 99% der Ableitung, wobei sich Suppressionen mit Bursts abwechseln. In den Reviews 2013 waren die Definitionen dieser Muster inkonsistent. Wir empfehlen, bei der Bewertung dieser Prognosemuster die ACNS-Terminologie zu verwenden, um eine eindeutige Identifizierung sicherzustellen [190]. Während der ersten 12–24 h nach ROSC haben bei-

de Muster eine höhere Prävalenz, aber auch ein höheres Risiko für falsch-positive Vorhersagen. Sedativa, die zur Durchführung eines TTM verwendet werden, können zu Fehlinterpretationen beitragen. Wir empfehlen, diese EEG-Muster erst 24 h nach ROSC für die Prognose zu verwenden. Das Fehlen einer Aktivität im Hintergrund-EEG weist eine inkonsistente Spezifität für ein schlechtes neurologisches Ergebnis auf, und wir empfehlen, es nicht mehr für diesen Zweck zu verwenden.

Hohe NSE-Serumwerte sind ein Zeichen für eine Schädigung neuronaler Zellen und werden seit Langem als Prädiktor für ein schlechtes neurologisches Ergebnis nach Kreislaufstillstand empfohlen [416]. Es besteht jedoch immer noch Unsicherheit darüber, welche Zeitpunkte und Grenzwerte optimal sind. Evidenz aus unserem Review zeigte, dass die Vorhersage mit 0% FPR zwar jederzeit von 24 h bis 7 Tage nach ROSC erreicht werden kann, die Sensitivität einer einzelnen NSE-Messung für die Vorhersage eines schlechten neurologischen Ergebnisses mit 0% FPR jedoch nach 48–72 h nach ROSC am höchsten ist [16]. Unser Review bestätigte jedoch, dass der NSE-Schwellenwert für 0% FPR aufgrund einiger weniger Patienten mit gutem neurologischem Ergebnis trotz sehr hoher NSE-Werte inkonsistent ist. Das Vorhandensein dieser Ausreißer kann teilweise durch die Freisetzung von NSE aus extrazerebralen Quellen wie Erythrozyten oder neuroendokrinen Tumoren erklärt werden. Bei Verwendung von NSE zur Neuroprognostikation werden eine wiederholte Blutentnahme und ein sorgfältiger Ausschluss extrazerebraler Quellen empfohlen. Eine weitere Ursache für die Variabilität der NSE-Schwellenwerte sind die verschiedenen verwendeten Messtechniken [384]. In unserem Review im Jahr 2020 betragen die höchsten aufgezeichneten NSE-Schwellenwerte für 0% FPR nach 48 und 72 h nach ROSC 120 $\mu\text{g L}^{-1}$ und 79 $\mu\text{g L}^{-1}$. Diese Daten beziehen sich jedoch auf Ausreißer, und in den meisten Studien betrug der FPR-Schwellenwert von 0% 60 $\mu\text{g L}^{-1}$ bzw. 50 $\mu\text{g L}^{-1}$. Basierend auf diesen Daten nehmen wir an, dass das Risiko einer falsch-positiven Vorhersage

in Verbindung mit einem NSE-Wert von $60 \mu\text{g L}^{-1}$ minimal ist, insbesondere weil das NSE-Signal von mindestens einem anderen Prädiktor bestätigt werden soll. Wir empfehlen jedoch, dass Krankenhausalabors, die NSE verwenden, ihre eigenen Normalwerte und Grenzwerte basierend auf dem verwendeten Testkit erstellen. Ein Anstieg der NSE-Werte zwischen 24 h und 48 h oder zwischen 24/48 h und 72 h deutet ebenfalls auf ein schlechtes Ergebnis hin, selbst wenn der zunehmende prognostische Wert des Hinzufügens von NSE-Trends zu einem einzelnen NSE-Wert ungewiss ist [16, 378, 382]. Wir empfehlen, 24, 48 und 72 h nach ROSC serielle NSE-Bestimmungen durchzuführen, damit NSE-Trends erkannt und Störungen durch gelegentliche Hämolyse minimiert werden können.

Anzeichen einer diffusen und ausgedehnten hypoxisch-ischämischen Hirnverletzung bei der Hirn-CT sind eine Auslöschung der kortikalen Sulci und eine verringerte Ventrikelgröße (hauptsächlich aufgrund eines vasogenen Ödems) sowie eine verringerte Dichte der grauen Substanz mit Verringerung oder Verlust der Abgrenzung von grauer zu weißer Substanz (GM/WM) aufgrund eines zytotoxischen Ödems. In einem Review wurde in einer Studie der erste Befund qualitativ ermittelt [397], basierend auf der visuellen Bewertung durch einen Neuroradiologen, während die meisten Studien die reduzierte bzw. fehlende Weiß-grau-Differenzierung (GWR), gemessen in Hounsfield-Einheiten verwendeten. Dies wurde im Allgemeinen innerhalb von 2 h nach ROSC durchgeführt, aber einige Studien bewerteten die GWR innerhalb von 24 h [304, 389] und eine innerhalb von 72 h. [391] Wie bei anderen Prädiktoren, die auf kontinuierlichen Variablen basieren, variierten die GWR-Grenzwerte für 0 % FPR zwischen den Studien, vermutlich aufgrund von Variationen in den Methoden zur GWR-Berechnung, der Software oder der Scannereigenschaften [16].

Eine hypoxisch-ischämische Hirnverletzung verringert die Wasserdiffusionsfähigkeit, die bei der Magnetresonanztomographie (MRT) als Hyperintensität bei diffusionsgewichteten Bildgebungssequenzen mit entsprechend

niedrigen Werten für den erkennbaren Diffusionskoeffizienten (ADC) auftritt. Bei schweren hypoxisch-ischämischen Hirnschädigungen betrifft die Hyperintensität des DWI in ausgedehnter Form die Großhirnrinde sowie die Basalganglien. Die Messung des ADC ermöglicht eine quantitative Beurteilung des Schweregrads von Diffusionsänderungen. In Studien zur Prognose nach Kreislaufstillstand wurden 3 Methoden zur ADC-Messung beschrieben: der mittlere globale oder regionale ADC-Wert des Gehirns, [404] der Anteil von Voxeln mit niedrigem ADC, ADC, [405] und die maximale Größe der MRI-Cluster mit minimalem ADC [403]. Alle diese Studien identifizierten ADC-Schwellenwerte für 0 % FPR, häufig mit einer entsprechend hohen Empfindlichkeit. Diese Schwellenwerte waren jedoch innerhalb derselben Studie und derselben Technik in verschiedenen Bereichen des Gehirns uneinheitlich.

Aufgrund der fehlenden Standardisierung der Messmethoden und des Fehlens multizentrischer Validierungsstudien mit vergleichbaren Messtechniken empfehlen wir, auf Neurobildgebung basierende Vorhersageindizes nur in Einrichtungen zu verwenden, in denen spezifische Erfahrungen verfügbar sind. Wir schlagen außerdem vor, dass Zentren, die Neurobildgebung zur Prognose nach Kreislaufstillstand verwenden, ihre eigenen Normwerte und Grenzwerte, basierend auf der verwendeten Technik, erstellen.

Wenn keines der oben beschriebenen Kriterien für ein schlechtes Ergebnis vorliegt, bleibt der neurologische Ausgang unbestimmt (■ Abb. 5). Wir empfehlen daher die Beobachtung und wiederholte Neubewertung von Patienten mit unklarem Ergebnis, um Anzeichen eines Erwachens festzustellen. In 3 Studien an reanimierten komatösen Patienten, die 24 h lang mit TTM behandelt wurden, betrug die Prävalenz des späten Erwachens, definiert als Wiederherstellung des Bewusstseins nach ≥ 48 h nach Beenden der Sedierung, 20/89 (22%; [417]), 56/194 (29%; [308]) und 78/228 (34%; [207]). Die letzten Patienten erwachten am 11. und 12. Tag, bzw. am 23. Tag nach Absetzen der Sedierung. In 2 wei-

teren Studien erwachte der letzte Patient am 22. bzw. am 29. Tag [406, 418]. Organfunktionsstörungen, wie z. B. ein Postreanimationsschock- oder Nierenversagen [207, 308], und die Verwendung von Midazolam anstelle von Propofol zur Sedierung [207, 268] waren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines späten Erwachens verbunden, was darauf hindeutet, dass zumindest einige Fälle davon auf eine verringerte Clearance der Sedierung zurückzuführen sein könnten. In einer Vorher-Nachher-Studie wurde bei 460 Patienten, die nach Reanimation komatös blieben und mit TTM behandelt wurden, 2 Sedierungsschemata (Propofol-Remifentanyl vs. Midazolam-Fentanyl) verglichen. Die Verwendung von Propofol-Remifentanyl war mit einer signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit eines verzögerten Erwachens verbunden (OR 0,08 [0,03–0,2]; [308]), was indirekte Evidenz aus einer früheren kleineren Studie bestätigt [267].

Ein verzögertes Erwachen schließt eine vollständige neurologische Erholung nicht aus. Bei reanimierten Patienten, die komatös bleiben, nimmt die Wahrscheinlichkeit des Erwachens mit der Zeit allerdings progressiv ab. Vergleicht man die Zeiträume des Wachwerdens, sind die Raten für ein gutes neurologisches Ergebnis im Allgemeinen umso niedriger, je später die Patienten wach werden [207, 308, 418].

Die vorliegenden Leitlinien gelten nur für die neurologische Prognose. Neben der hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung gehören zu den anderen, wenn auch weniger häufigen Todesursachen bei reanimierten komatösen Patienten kardiovaskuläre Instabilität [26] und Multiorganversagen [306, 307]. Diese Faktoren können, unabhängig vom neurologischen Status des Patienten, zu Behandlungslimitationen führen oder auch nach einer neurologischen Erholung zum Tod infolge einer nichtneurologischen Ursache führen [298, 310, 419]. In der klinischen Praxis soll ein umfassender prognostischer Ansatz bei reanimierten komatösen Patienten in jedem Fall den Einfluss extrazerebraler Faktoren sowie von Patientencharakteristika wie Alter, Komorbiditäten und den Patientenzustand berücksichtigen.

Abbruch der lebenserhaltenden Therapie oder Therapiezieländerung

Nur ein kleiner Teil der reanimierten Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden, stirbt in den ersten Tagen aufgrund einer Herz-Kreislauf-Dysfunktion oder eines massiven Hirnödems, welches zum Hirntod führt. Die meisten Todesfälle hingegen basieren auf der Entscheidung, die lebenserhaltende Therapie (WLST) abzubrechen [25, 26, 29, 306]. Im Allgemeinen ist die Annahme, dass das endgültige neurologische Ergebnis des Patienten schlecht sein wird, von zentraler Bedeutung für diese Entscheidung [29]. Bereits bestehende Komorbiditäten können ebenfalls zu einer WLST-Entscheidung beitragen [25]. Das klinische Team, das die Prognose eines einzelnen Patienten diskutiert, muss zwei Aspekte berücksichtigen: Einerseits kann eine unangemessen pessimistische Prognose bei Patienten, die ansonsten möglicherweise ein gutes funktionelles Ergebnis erzielt hätten, zum Abbruch lebenserhaltender Maßnahmen führen. Andererseits kann eine starke Zurückhaltung bei der Entscheidungsfindung dazu führen, dass der Patient schwerbehindert überlebt, was weder durch ihn selbst noch durch die Angehörigen erwünscht sein dürfte [420]. Patienten erhalten entweder keine spezifische Therapie, weil sie nicht verfügbar ist oder weil aktiv entschieden wird, diese zurückzuhalten. Die Hauptgründe für einen Therapieverzicht liegen darin, dass die Therapie dem Patienten nicht zugute kommt oder, falls bekannt, der Wunsch des Patienten besteht, keine spezifische Therapie zu erhalten [420, 421]. Es gibt nur wenige spezifische Daten zum Verzicht auf lebenserhaltende Therapien bei Patienten nach Kreislaufstillstand.

Die Praxis des Abbruchs lebenserhaltender Maßnahmen wird europaweit sehr unterschiedlich gehandhabt und hat Einfluss auf den Anteil der Kreislaufstillstandpatienten, die mit schwerer Hirnschädigung (CPC 3–4) überleben. Da keine qualitativ hochwertigen Daten vorliegen, scheint dieser Anteil stark zu variieren, nämlich etwa zwischen 10 und 50 % [246, 303, 419]. Die offensichtlichen

ten Auswirkungen treten bei Patienten auf, die im Wachkoma (CPC 4) bleiben. Zum Beispiel waren in einer nordeuropäischen Studie [246] 1/243 (0,4%) Überlebende nach 6 Monaten in der CPC 4, im Vergleich zu 61/195 (31 %) in einer italienischen multizentrischen Studie [303]. Hinweise auf Unterschiede in der WLST-Praxis in ganz Europa wurden auch in der Ethicus-Studie gefunden: Ärzte aus Südeuropa neigten seltener dazu, die Behandlung abzubrechen als Ärzte aus Nordeuropa. Religiöse Aspekte hatten ebenfalls Einfluss [422]. Die Ethicus-2-Studie hat gezeigt, dass der Abbruch lebenserhaltender Maßnahmen und eine Zurückhaltung bei der Therapie von allgemeinen Intensivpatienten in den letzten 15–20 Jahren zugenommen hat [423].

Aktuelle Studien, die auf dem Prognosticity-Score-Matching basieren, zeigen, dass ein vorzeitiger (<72 h) Abbruch lebenserhaltender Maßnahmen aus neurologischen Gründen häufig vorkommt und die Todesursache für einen erheblichen Teil der Patienten sein könnte, die sich nach einer länger dauernden Intensivbehandlung möglicherweise neurologisch erholt hätten [424, 425]. Der Hirnstamm ist, verglichen mit dem Großhirn, unempfindlicher gegen hypoxisch-ischämische Schädigungen und die Wiederherstellung von Funktionen wie Spontanatmung und Schlaf-Wach-Zyklus ist Teil des Wegs zu einem Wachkoma. Der Zeitraum, in dem der Patient noch auf der Intensivstation ist, wird manchmal als „Zeitfenster, welches dem Tod Gelegenheit bietet“ bezeichnet [426]. Diese Wahrnehmung kann ein Gefühl der Dringlichkeit bei den Angehörigen und dem Behandlungsteam hervorrufen, das sich indirekt auf Entscheidungen über vorzeitige WLST auswirkt [427, 428]. In einer qualitativen Studie wurden Probleme in der Kommunikation zwischen Familie und Team als wichtiger Faktor für einen vorzeitigen Entzug lebenserhaltender Maßnahmen nach Kreislaufstillstand identifiziert [428]. Die Vermeidung von Unsicherheit durch die betreuenden Teams kann ebenfalls eine Rolle spielen und zu übermäßig pessimistischen

Wahrnehmungen der Prognose führen [429].

Obwohl einige Tests eine hohe Spezifität für die Vorhersage eines schlechten Ergebnisses vor 72 h zeigen, empfehlen wir, Schlussfolgerungen über die neurologische Prognose im Allgemeinen auf mindestens 72 h nach dem Kreislaufstillstand zu verschieben und den Einfluss von Sedativa und Stoffwechselfaktoren auszuschließen. Dies ermöglicht es den meisten Patienten mit gutem Outcome, vor der Prognoseeinschätzung aufzuwachen, wodurch das Risiko falscher Vorhersagen verringert wird [268]. Wir empfehlen lokale Protokolle, wie Informationen über das Ausmaß von Hirnschädigungen in den ersten Tagen gesammelt werden können. Verwenden Sie alle verfügbaren Ressourcen, um eine multimodale Bewertung vorzunehmen [10, 16]. Verwandte benötigen regelmäßig klare und strukturierte Informationen und ein Verständnis ihrer Rolle bei der Entscheidungsfindung. Frühindikatoren für eine schlechte Prognose können in ausgewogener Weise übermittelt werden, um die Angehörigen über die ernste Situation zu informieren und Zeit für Anpassungen zu schaffen, bevor kritische Entscheidungen getroffen werden. Die Pflegekräfte am Krankenbett sind mit trauernden Angehörigen konfrontiert, was sehr stressig sein kann [428]. Planen Sie ausreichend Zeit für die Kommunikation über die Prognose innerhalb des Teams und mit den Verwandten ein [430].

Obwohl die Beurteilung der neurologischen Prognose nach Kreislaufstillstand und Diskussionen über den Entzug lebenserhaltender Maßnahmen sehr häufig miteinander verknüpft sind, sollen Sie versuchen, diese Prozesse in Diskussionen und Dokumentationen zu trennen. Entscheidungen über den Entzug lebenserhaltender Maßnahmen müssen auch andere Aspekte als die wahrgenommene Hirnschädigung berücksichtigen, z. B. Alter, Komorbiditäten und die Prognose für die allgemeinen Organfunktionen [25]. Aus ethischen Gründen kann ein Entzug lebenserhaltender Maßnahmen daher für Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen die neurologische Prognose ungewiss oder sogar günstig ist. Umgekehrt kann die Intensivtherapie

trotz schlechter neurologischer Prognose verlängert werden, da für einen einzelnen Patienten keine absolute Sicherheit erreicht werden kann [431]. Die Präferenzen des Patienten sind von zentraler Bedeutung. Da der Patient nicht gefragt werden kann und Patientenverfügungen bei Patienten mit Kreislaufstillstand selten sind, sind die Angehörigen normalerweise die Hauptinformationsquelle über die wahrscheinlichen Wünsche des Patienten.

Langzeitergebnisse nach Kreislaufstillstand

Langfristiger Reanimationserfolg

In Ländern, in denen WLST nicht weit verbreitet ist, ist ein schlechtes Ergebnis aufgrund einer hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung häufig [390, 432]. Die Prognose von Patienten, die einen Monat nach dem Kreislaufstillstand noch im Koma liegen oder nicht mehr wach sind, ist schlecht und sie erholen sich selten [432, 433]. Im Gegensatz dazu wird in Ländern, in denen ein Abbruch lebenserhaltender Maßnahmen (WLST) praktiziert wird, bei der Mehrheit der Überlebenden ein gutes neurologisches Ergebnis definiert, basierend auf Ergebnisparametern, wie z. B. der Cerebral Performance Categories (CPC), der modifizierten Rankin Scale (mRS) oder der Glasgow Outcome Scale/Extended (GOS/E; [293, 414, 434–436]). Diese Skalen sind jedoch nicht sensitiv genug, um die Probleme zu erfassen, mit denen viele Überlebende konfrontiert sind, einschließlich kognitiver, emotionaler und physischer Probleme und Müdigkeit [437–439]. Tatsächlich haben ungefähr 40–50 % der Überlebenden langfristige kognitive Beeinträchtigungen [232, 440, 441]. Beeinträchtigungen sind meist leicht bis mittelschwer, und obwohl alle kognitiven Bereiche betroffen sein können, treten die meisten Probleme im Gedächtnis, in der Aufmerksamkeit, in der Verarbeitungsgeschwindigkeit und bei sog. exekutiven Funktionen auf (z. B. Planung, Organisation, Initiierung, Flexibilität; [232, 437, 440–442]). Im Allgemeinen erfolgt der Großteil der kognitiven Erholung in den ersten

3 Monaten nach dem Kreislaufstillstand [443–445].

Emotionale Probleme treten ebenfalls häufig auf. Drei bis sechs Monate nach dem Kreislaufstillstand berichten 15–30 % der Überlebenden von Angst; diese besteht nach 12 Monaten noch bei 15–23 % [446–448]. Depressive Symptome reichen von 13 bis 32 % nach 3–6 Monaten und nehmen nach 12 Monaten auf 5–15 % ab [446–449]. Die Symptome von posttraumatischem Stress bleiben bei etwa einem Viertel der Überlebenden bestehen [438, 446, 449, 450]. Darüber hinaus zeigen einige Überlebende Verhaltensprobleme wie aggressives/ungehemmtes Verhalten oder emotionale Labilität [441].

Von Müdigkeit wird ebenfalls häufig berichtet, diese tritt nach 6 Monaten bei etwa 70 % der Überlebenden auf und besteht ein Jahr nach dem Ereignis bei der Hälfte der Überlebenden [446, 451, 452]. Über körperliche Probleme, einschließlich Rippenfrakturen, Muskelschwäche und Gehschwierigkeiten, wurde ebenfalls berichtet [439, 446, 453, 454]. Der Einfluss des Überlebens auf die körperliche Funktion hat jedoch bisher wenig Beachtung gefunden. Im Vergleich zu alters- und geschlechtsentsprechenden Bevölkerungsgruppen wurde bei Überlebenden nach 3 Monaten [455], nach 6 Monaten [454], nach 12 Monaten [436] und 3 Jahren von einer verminderten körperlichen Funktionsfähigkeit berichtet [453]. Fast die Hälfte der Überlebenden gibt Einschränkungen aufgrund körperlicher Schwierigkeiten nach 6 Monaten an [454], wobei bis zu 40 % Mobilitätsprobleme beschreiben und Einschränkungen bei üblichen Aktivitäten nach 12 Monaten [436, 446, 456].

Nach der Entlassung können die meisten Überlebenden nach Hause zurückkehren und nur ein kleiner Prozentsatz (1–10 %) muss in eine Langzeitpflegeeinrichtung verlegt werden [446, 456, 457]. Die große Mehrheit (82–91 %) ist in ihren grundlegenden Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) unabhängig [231, 440, 453, 456]. Obwohl die meisten Überlebenden in der Lage sind, ihre Aktivitäten von vor dem Kreislaufstillstand wieder aufzunehmen, erleben sie mehr Einschrän-

kungen der sozialen Kontakte im Vergleich zu Patienten mit Myokardinfarkt [446, 452]. Kognitive Beeinträchtigungen, Depressionen, Müdigkeit und eingeschränkte Mobilität sind negative Prädiktoren für die zukünftige Teilnahme am gesellschaftlichen Leben [452].

Von denjenigen, die zuvor gearbeitet haben, können 63–85 % zur Arbeit zurückkehren, obwohl einige ihre Arbeitszeiten oder die Art der Tätigkeit anpassen müssen [436, 446, 452, 453, 456, 458–460]. Eine verringerte Wahrscheinlichkeit einer Rückkehr zur Arbeit ist mit kognitiven Problemen und Müdigkeit, nicht beobachtetem prähospitalen Kreislaufstillstand, fehlender CPR durch Anwesende, weiblichem Geschlecht, höherem Alter und niedrigerem sozioökonomischen Status verbunden [452, 455, 458–460].

Kognitive Beeinträchtigungen, emotionale Probleme und weibliches Geschlecht sind mit einer geringeren Lebensqualität verbunden [436, 444, 454, 455, 461–466]. Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität wird jedoch im Durchschnitt als gut angegeben, wobei sich die Gesamtwerte den normalen Bevölkerungswerten annähern, wie in zwei systematischen Übersichten gezeigt und in mehreren aktuellen Studien bestätigt wurde [231, 436, 456, 467, 468]. Solche allgemeinen Bewertungen sind nicht ausreichend detailliert, um die Bandbreite der Probleme der Überlebenden umfassend zu erfassen, sodass die Auswirkungen des Überlebens des Kreislaufstillstands möglicherweise unvollständig erfasst werden [293]. Es wird empfohlen, eine solche allgemeine Bewertung durch eine zustands- oder problemspezifische Bewertung zu ergänzen [293].

Ausführlichere Informationen zur Genesung und zum Langzeitergebnis nach Kreislaufstillstand sowie eine Beschreibung der aktuellen Rehabilitationspraktiken in Europa finden Sie im Abschnitt Epidemiologie der Leitlinien 2021 des European Resuscitation Council [469].

Beurteilung und Nachsorge im Krankenhaus und nach Entlassung

Frühzeitige Rehabilitation und Beurteilung während der Krankenhausphase.

Es gibt keine Studien zu Frührehabilitationsmaßnahmen für Überlebende nach Kreislaufstillstand, aber es gibt erhebliche Überschneidungen mit dem Postintensivbehandlungssyndrom („post-intensive care syndrome“, PICS). Für andere Intensivpatienten werden Interventionen zur Frühmobilisierung und Delirprävention beschrieben und ähnliche Interventionen werden auch für Patienten nach Kreislaufstillstand als hilfreich angesehen [439, 470–472]. Empfehlungen in den Leitlinien des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) für die Rehabilitation nach kritischer Erkrankung legen nahe, dass individuelle Rehabilitationspläne und Informationen vor der Entlassung von der Intensivstation und aus dem Krankenhaus bereitgestellt werden sollen, basierend auf funktionellen Beurteilungen von physischen und nichtphysischen (z. B. kognitiven und emotionalen) Beeinträchtigungen [473]. Eine kürzlich veröffentlichte wissenschaftliche Stellungnahme der AHA zum Thema Überleben nach Kreislaufstillstand zeigt jedoch, dass es an der Entlassungsplanung und der Organisation der anschließenden Rehabilitation häufig mangelt [439].

Wir empfehlen daher, vor der Entlassung aus dem Krankenhaus Informationen bereitzustellen und funktionelle Beurteilungen von körperlichen und nichtkörperlichen Beeinträchtigungen durchzuführen, um den potenziellen Rehabilitationsbedarf zu ermitteln und gegebenenfalls eine Überweisung zur Rehabilitation zu veranlassen (▣ **Abb. 6**).

Nachsorge und Screening nach Entlassung aus dem Krankenhaus. Obwohl kognitive Beeinträchtigungen, emotionale Probleme und Müdigkeit nach einem Kreislaufstillstand häufig sind, werden diese „unsichtbaren Probleme“ von Angehörigen der Gesundheitsberufe nicht immer erkannt [444, 452, 455, 459, 466]. Da diese Probleme einen erheblichen Einfluss auf das Langzeitergebnis und die Lebensqualität haben, soll die

Nachsorge so organisiert werden, dass diese Probleme frühzeitig erkannt werden und entweder eine angemessene Pflege ermöglicht oder Rehabilitation arrangiert wird [474–476].

Zwar gibt es zu dieser Thematik kaum Evidenz, allerdings konnte eine randomisierte kontrollierte Studie zeigen, dass für Überlebende nach Kreislaufstillstand und ihre Betreuungspersonen ein Frühinterventionsdienst das emotionale Wohlbefinden und die Lebensqualität verbesserte, eine schnellere Rückkehr zur Arbeit ermöglichte und kostengünstig war [477, 478]. Dieses individualisierte Programm wird von einer spezialisierten Pflegeperson angeboten, beginnt kurz nach der Entlassung aus dem Krankenhaus und umfasst 1–6 Konsultationen in den ersten 3 Monaten. Die Intervention besteht aus einem Screening auf kognitive und emotionale Probleme, der Bereitstellung von Informationen und Unterstützung sowie der Überweisung an eine weitere spezialisierte Pflegeperson, falls angezeigt [479, 480]. Es gibt mehrere andere Beispiele dafür, wie die Nachsorge nach einem Kreislaufstillstand organisiert werden kann [476, 481, 482]. Die UK NICE-Leitlinien für die Rehabilitation nach kritischer Erkrankung empfehlen ebenfalls eine Nachsorge und Neubewertung für physische und nichtphysische Probleme 2–3 Monate nach der Entlassung, um verbleibende Probleme und den Bedarf nach weiterer Unterstützung identifizieren zu können [473]. Für Überlebende nach Kreislaufstillstand wurden ebenfalls Neubewertungen nach 3, 6 und 12 Monaten vorgeschlagen [439].

Wir empfehlen daher die systematische Nachsorge aller Überlebenden eines Kreislaufstillstands innerhalb von 3 Monaten nach der Entlassung aus dem Krankenhaus, die zumindest ein kognitives Screening, ein Screening auf emotionale Probleme und Müdigkeit sowie die Bereitstellung von Informationen und Unterstützung für Patienten und ihre Familie umfassen soll (▣ **Abb. 6**).

Screening auf kognitive Probleme. Um die kognitiven Fähigkeiten zu beurteilen, kann der Patient nach häufigen Beschwerden wie Gedächtnisproble-

men, Aufmerksamkeitschwierigkeiten, Ablenkbarkeit, Langsamkeit im Denken, Reizbarkeit und Problemen bei Initiierung, Planung, Multitasking oder Flexibilität gefragt werden. Familienmitglieder können ebenfalls nützliche Einblicke in Veränderungen in der Wahrnehmung und im Verhalten geben. Ein strukturierter Fragebogen wie der Fragebogen zum kognitiven Rückgang bei älteren Menschen – Version Kreislaufstillstand (Informant Questionnaire of Cognitive decline in the Elderly – Cardiac Arrest version, IQCODE-CA) oder die Checkliste Kognition und Emotion (Checklist Cognition and Emotion, CLCE-24) können verwendet werden [483, 484]. Ein formelles kognitives Screening wird empfohlen, da sich die Patienten ihrer kognitiven Beeinträchtigungen nicht immer bewusst sind [445, 474, 485]. Wir empfehlen die Verwendung des Montreal-Cognitive-Assessment (MoCA)-Tools, welches etwa 10 min beansprucht. Es ist einfach zu verwenden und in vielen Sprachen verfügbar (siehe www.mocatest.org; [482, 485–487]). Wenn Anzeichen einer kognitiven Beeinträchtigung vorliegen, sollen Sie eine Überweisung zu einem Neuropsychologen in Betracht ziehen, um eine umfassendere neuropsychologische Beurteilung vorzunehmen, oder zu einem anderen Spezialisten für kognitive Rehabilitation, z. B. einen Ergotherapeuten [488].

Screening auf emotionale Probleme und Müdigkeit.

Um nach emotionalen Problemen zu suchen, kann das Vorhandensein emotionaler Symptome, einschließlich Symptomen von Angstzuständen, Depressionen und posttraumatischem Stress, untersucht werden. Fragebögen wie die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) können hilfreich sein [439, 475, 482, 489]. Wenn schwerwiegende emotionale Probleme festgestellt werden, empfehlen wir die Überweisung an einen Psychologen oder Psychiater zur weiteren Einschätzung und Behandlung. Wir empfehlen zudem festzustellen, ob Müdigkeit vorhanden ist. Derzeit fehlen jedoch Bewertungsleitlinien für diese Population. Bei schwerer Müdigkeit sollen Sie sich

an einen Spezialisten für Rehabilitationsmedizin wenden, um Ratschläge zur angemessenen Versorgung zu erhalten.

Bereitstellung von Informationen und Unterstützung für Überlebende und Familienmitglieder. Es wird empfohlen, festzustellen, ob Patienten und ihre Familienangehörigen Informationen benötigen, und diese bei Bedarf anzubieten, vorzugsweise sowohl in mündlicher als auch in schriftlicher Form [490]. Im Rahmen dieses Prozesses wird empfohlen, dass Überlebende und ihre Familienmitglieder sich aktiv dafür einsetzen, ihre Bedürfnisse besser zu verstehen und zu kommunizieren, wie sie diese Informationen erhalten möchten [439]. Die angebotenen Informationen sollen nicht nur medizinische Themen wie Herzerkrankungen, Risikofaktoren, Medikamente und ICD abdecken, sondern auch andere Themen wie potenzielle körperliche, kognitive und emotionale Veränderungen und Müdigkeit behandeln. Dazu gehört die Wiederaufnahme der täglichen Aktivitäten, das Führen eines Fahrzeugs, die Arbeit, Beziehung und Sexualität [479, 490–493].

Es ist auch wichtig, das Wohlergehen von Familienmitgliedern im Auge zu behalten, da die Auswirkungen und die Belastungen erheblich sein können [492, 494]. Partner haben häufig emotionale Probleme, einschließlich Angstsymptomen und posttraumatischem Stress, insbesondere bei Frauen und solchen, die Zeuge der Reanimation waren [495, 496]. Wenn indiziert, sollen Sie eine Überweisung an einen Sozialarbeiter, Psychologen oder Psychiater in Betracht ziehen.

Rehabilitation nach Kreislaufstillstand

Stationäre neurologische Rehabilitation

Bei Vorliegen einer signifikanten hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung können Patienten eine stationäre neurologische Rehabilitation benötigen. Obwohl die Evidenz begrenzt ist, haben mehrere kleine retrospektive Studien gezeigt, dass funktionelle Verbesserungen erzielt werden können, wodurch die Belastung der Familie und der Gesellschaft

durch die Versorgung verringert wird [497–499].

Obwohl spezifische Leitlinien und Evidenz für die neurologische Rehabilitation nach Kreislaufstillstand fehlen, gibt es mehr Evidenz und mehrere klinische Praxisleitlinien für andere Arten erworbener Hirnschädigungen wie traumatische Hirnverletzungen und Schlaganfälle. Diese Praxisleitlinien können Hilfestellung für eine Behandlung von Patienten mit hypoxisch-ischämischen Hirnschäden aufgrund eines Kreislaufstillstands bieten [500–502]. Diese Leitlinien enthalten praktische Empfehlungen zu Themen wie Motorik, körperliche Rehabilitation, Kognition, Kommunikation, Aktivitäten des täglichen Lebens und psychosoziale Probleme. Leitlinien zur Rehabilitation nach kritischer Erkrankung/Postintensivbehandlungssyndrom (PICS) können ebenfalls nützlich sein [473, 503–505].

Kardiale Rehabilitation

Viele Überlebende eines Kreislaufstillstands können sich für ein Herzrehabilitationsprogramm anmelden [506]. Es gibt Hinweise darauf, dass die kardiale Rehabilitation die kardiovaskuläre Mortalität und die Krankenhauseinweisungen senkt, die Lebensqualität verbessert und kosteneffektiv ist [506–509]. Herzrehabilitationsprogramme sind meist allgemeine Programme, bei denen Patienten mit verschiedenen Herzerkrankungen, z. B. mit z. n. akutem Koronarsyndrom, Herzinsuffizienz, oder nach herzchirurgischen Operationen teilnehmen können. Es beinhaltet Bewegungstraining, Risikofaktormanagement, Lebensstilberatung, Anleitung und psychologische Unterstützung [507]. Die kardiale Rehabilitation wird häufig als ambulanter Service in einem Zentrum angeboten, kann jedoch in Kombination mit Telemonitoring auch in einer häuslichen Umgebung organisiert werden [510]. In bestimmten Fällen kann es als stationäres Programm erfolgen [507]. Nicht alle Überlebenden eines Kreislaufstillstands haben Anspruch oder Zugang zur Herzrehabilitation, entweder aufgrund der Ursache des Kreislaufstillstands oder aufgrund unterschiedlicher nationaler Bedingungen [511].

In Herzrehabilitationsprogrammen wird möglichen kognitiven Problemen wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Generell sind bei Herzpatienten in kardialen Rehabilitationsprogrammen kognitive und emotionale Probleme nicht ausreichend angesprochen worden [512–514]. Für Überlebende nach Kreislaufstillstand gibt es allerdings einige Beispiele, bei denen kardiale und kognitive Rehabilitation miteinander integriert wurden, auch wenn bisher keine Evidenz für Effekte vorliegt [476, 482].

Kognitive Rehabilitation, Management von ‚Fatigue‘ und psychosoziale Interventionen

Ziel der kognitiven Rehabilitation ist es, die Auswirkungen kognitiver Beeinträchtigungen zu verringern und das allgemeine Wohlbefinden und das tägliche Zurechtkommen zu verbessern [515]. Dies kann eine zusätzliche neuropsychologische Beurteilung umfassen, um besseren Einblick in die Art und Schwere der kognitiven Beeinträchtigungen sowie weiterer Einflussfaktoren zu erhalten. Eine umfassende Aufklärung der Patienten ist unerlässlich, um dem Patienten und seiner Familie einen besseren Einblick in die Veränderungen seiner Wahrnehmung und seines Verhaltens zu geben. Kompensationsstrategien wie Gedächtnistraining und metakognitives Strategietraining (z. B. Selbstmonitoring, Selbstregulation und Vorausplanung) und die Verwendung externer (Gedächtnis-)Hilfsmittel können hilfreich sein [488]. Obwohl es keine spezifischen Studien zu den Auswirkungen der kognitiven Rehabilitation bei Patienten mit Hirnschäden nach Kreislaufstillstand gibt, kann ein aktuelles, evidenzbasiertes Review zur kognitiven Rehabilitation nach Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma als Leitlinie dienen [488].

Eine Unterstützung beim Umgang mit chronischer Müdigkeit (‚Fatigue‘) kann in die kognitive Rehabilitation einbezogen oder allein angeboten werden [516, 517]. Es gibt schwache Hinweise darauf, dass eine 4-wöchige telefonische Intervention, die auf einem Energiemanagementprogramm und einer Problemlösungstherapie basiert, für Überlebende

eines Kreislaufstillstands mit mäßiger bis schwerer „Fatigue“ von Vorteil sein kann [518, 519].

Es gibt auch Hinweise auf den Wert von psychosozialen Interventionen, die speziell für Überlebende eines Kreislaufstillstands entwickelt wurden. Zwei randomisierte kontrollierte Studien zeigten den Nutzen von psychosozialen Interventionen, die von Pflegepersonen durchgeführt wurden, entweder telefonisch oder persönlich [520, 521]. Diese Interventionen betrafen Selbstmanagement, Bewältigungsstrategien, Entspannung, Information und Gesundheitserziehung [521, 522].

Derzeit gibt es keine Studien zur Wirksamkeit von sozialen Unterstützungsnetzwerken oder virtuellen bzw. Online-Foren, aber diese können als neue und leicht zugängliche Form der psychosozialen Unterstützung und Informationsbereitstellung im Anschluss an einen Kreislaufstillstand einen zusätzlichen Wert haben [439].

Organspende

Patienten nach Kreislaufstillstand, die komatös bleiben und nicht überleben werden, können Organspender werden. Dies ist ein wichtiger Aspekt, da der Bedarf an Organen das Angebot übersteigt [523]. Patienten nach Kreislaufstillstand sind in zunehmendem Maß Organspender [524]. Diese Leitlinie unterstützt die Organspende, und die Familie soll daher auf die Möglichkeit einer Organspende hingewiesen werden, wenn der Hirntod eintritt oder die Entscheidung getroffen wird, eine lebenserhaltende Therapie abzubrechen.

Diese Leitlinie befasst sich speziell mit den Abläufen einer Organspende nach neurologischem (Hirn-)Tod oder Spende nach Herztod (Spender der Kategorie III nach dem Maastrichter Protokoll – sog. kontrollierter Kreislaufstillstand) bei Patienten, die ROSC erreichen oder mit eCPR behandelt werden (Abb. 7; [525]). Die ungeplante Spende nach Herztod (Spender der Kategorie I/II nach dem Maastrichter Protokoll – Kreislaufstillstand bei Ankunft in der Klinik/Kreislaufstillstand nach erfolgloser Reanimation) wird im

Abschnitt Advanced Life Support der Leitlinien behandelt [525].

Eine frühere ILCOR-CoSTR von 2015 und eine wissenschaftliche Stellungnahme von ILCOR zur Organspende nach CPR untermauern diese Leitlinie [125]. Eine kürzlich stattgefundenen CPR soll eine Organspende nicht verhindern. Beobachtungsstudien zeigen, dass Organe (Herz, Lunge, Niere, Leber, Bauchspeicheldrüse, Darm) von Spendern, die reanimiert wurden, ähnliche Transplantatüberlebensraten aufweisen wie Spender, die keine CPR erhalten haben [526, 527].

Eine systematische Übersichtsarbeit identifizierte 26 Studien, die zeigten, dass die Prävalenz des Hirntods bei komatösen, beatmeten Patienten mit hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung, die nach CPR starben, 12,6% (95% CI 10,2–15,2%) betrug, wobei eine höhere Prävalenz nach eCPR (27,9–36,6%; [8, 22] vs. 8,3–10,4%; [6, 7]) auftrat und dass ungefähr 40% davon Organspender waren [289]. Die mittlere Zeit für die Diagnose des Hirntods betrug 3,2 Tage. Dieser systematische Review kam zu dem Schluss, dass Patienten, die nach einer Reanimation bewusstlos bleiben, insbesondere bei e-CPR, auf Anzeichen eines Hirntods untersucht werden sollen.

Bei denjenigen, welche die Kriterien für einen neurologischen Tod nicht erfüllen, ist darüber hinaus der Entzug lebenserhaltender Maßnahmen (WLST) aufgrund einer schlechten neurologischen Prognose eine häufige Todesursache. Nach prähospitalen Kreislaufstillstand entfallen ungefähr zwei Drittel der Todesfälle auf einen Entzug lebenserhaltender Maßnahmen aufgrund einer schlechten neurologischen Prognose [25, 26]. Diese Patientengruppe beinhaltet in zunehmendem Maß potenzielle Organspender [528].

In Bezug auf Organspendepraktiken gibt es zwischen den Ländern Unterschiede und Ärzte müssen die jeweiligen gesetzlichen und ethischen Anforderungen befolgen.

Untersuchung eines plötzlichen Kreislaufstillstands unklarer Ursache

Viele Opfer eines plötzlichen Herztodes leiden an einer asymptomatischen strukturellen Herzerkrankung, meistens an einer KHK, aber auch an angeborenen rhythmogenen Erkrankungen (z. B. Brugada- und WPW-Syndrom), Kardiomyopathien, familiärer Hypercholesterinämie und vorzeitiger ischämischer Herzerkrankung. Bei Betroffenen eines plötzlichen unerklärlichen Tods sollen im Rahmen einer Autopsie Blut- oder Gewebeproben entnommen und für zukünftige genetische Analysen aufbewahrt werden [529]. Das Screening auf genetische Herzerkrankungen ist für die Primärprävention bei Verwandten von entscheidender Bedeutung, da es eine präventive antiarrhythmische Therapie und medizinische Nachsorge ermöglichen kann [530–532]. Ein multidisziplinäres kardiogenetisches Team soll die Familienuntersuchung durchführen. Die anfängliche Einschätzung kann klinische Untersuchungen, die Elektrophysiologie und kardiiale Bildgebung umfassen. Die Notwendigkeit eines Gentests soll auf der Gesamtschau der Ergebnisse des Herzfamilien-Screenings und etwaiger pathologischer Befunde basieren. Ein Gentest soll zunächst mit der DNA des Verstorbenen durchgeführt werden. Wird hierbei eine pathogene oder wahrscheinlich pathogene Variante identifiziert, sollen Gentests auch für die Verwandten angeboten werden [529, 533]. Angesichts der Auswirkungen auf Verwandte kann es lokale ethische Leitlinien für die Durchführung von Gentests geben.

Cardiac-Arrest-Zentren

Hinsichtlich der Verfügbarkeit und Art der Postreanimationsbehandlung und der Behandlungserfolge gibt es große Unterschiede zwischen Krankenhäusern [534–536]. Cardiac Arrest Center (CAC, Reanimationszentren) sind spezialisierte Krankenhäuser, die evidenzbasierte Therapien anbieten, wozu u. a. die permanente Verfügbarkeit eines Platzes auf der Intensivstation, ein zielgerichtetes

Temperaturmanagement (TTM) sowie eine adäquate Prozessqualität (Nachweis von SOP) und eine Qualitätssicherung mit Nachweis einer standardisierten Erfassung des Behandlungsverlaufs und des Outcomes bis zur Entlassung gehören [125, 210]. In einem von der Association of Acute Cardiovascular Care (ACVA) und vielen anderen europäischen Organisationen, einschließlich ERC und ESICM, veröffentlichten Expertenkonferenzpapier werden die Mindestanforderungen für ein Cardiac Arrest Center festgelegt. Dazu gehören ein rund um die Uhr verfügbares Herzkatheterlabor mit der Möglichkeit der unmittelbaren Primär-PCI, eine Notaufnahme, eine Intensivstation (ICU) und bildgebende Verfahren wie Echokardiographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie [17].

ILCOR empfiehlt, erwachsene Patienten mit nichttraumatischem prähospitalen Kreislaufstillstand nach Möglichkeit in einem Cardiac-Arrest-Center zu behandeln [18]. Diese schwache Empfehlung basiert auf einem systematischen Review mit sehr geringer Evidenz, welches 21 Beobachtungsstudien [537–557] und eine randomisierte Pilotstudie umfasste [558]. Siebzehn dieser Studien wurden in eine Metaanalyse eingeschlossen. Sie ergab, dass im Cardiac-Arrest-Center behandelte Patienten ein verbessertes Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus mit einem guten neurologischen Ergebnis hatten. Allerdings war das Ergebnis am Tag 30 nicht signifikant [537–543, 547–554, 556, 557].

Eine Beobachtungsstudie zeigte eine höhere (statistisch adjustierte) Überlebensrate bei Patienten, die primär in ein Cardiac-Arrest-Center transportiert wurden, verglichen mit Patienten, die erst sekundär dorthin verlegt wurden [554]. Zwei andere Studien, welche die selbe Fragestellung untersuchten, berichteten hingegen über keinen Unterschied im Überleben [538, 543]. Eine Beobachtungsstudie verglich Patienten, die per Sekundärtransport in ein Cardiac-Arrest-Center transportiert wurden mit denen, die in einem nichtspezialisierten Krankenhaus verblieben. Die Studie berichtete über mehr Überlebende in der

im Cardiac-Arrest-Center behandelten Gruppe [552].

Korrespondenzadresse

Jerry P. Nolan, ERC

Consultant in Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Royal United Hospital
BA1 3NG Bath, Großbritannien
jan.breckwoldt@usz.ch

Korrespondierender Übersetzer

PD Dr. med Jan Breckwoldt, MME
Universitätsspital Zürich
Institut für Anästhesiologie
Raemistrasse 100
CH-8091 Zürich
Schweiz
jan.breckwoldt@usz.ch

Danksagung. Die Übersetzung dieses Kapitels wurde von PD Dr. med Jan Breckwoldt, PD Dr. med. Jörg Christian Brokmann und PD Dr. med. Stefan Beckers geleistet.

Zusatzmaterial online. Die Online-Version dieses Beitrags (<https://doi.org/10.1007/s10049-021-00892-y>) enthält die tabellarische Aufführung der Änderungen ERC-Leitlinien 2021 zu den Leitlinien von 2015 in englischer Sprache. Beitrag und Zusatzmaterial stehen Ihnen auf www.springermedizin.de zur Verfügung. Bitte geben Sie dort den Beitragstitel in die Suche ein, das Zusatzmaterial finden Sie beim Beitrag unter „Ergänzende Inhalte“.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J.P. Nolan: Editor in Chief Resuscitation. C. Sandroni: Associate Editor, Intensive Care Medicine. B.W. Böttiger: Treasurer of the European Resuscitation Council (ERC); Chairman of the German Resuscitation Council (GRC); Member of the Advanced Life Support (ALS) Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR); Member of the Executive Committee of the German Interdisciplinary Association for Intensive Care and Emergency Medicine (DIVI), Founder of the Deutsche Stiftung Wiederbelebung; Associate Editor of the European Journal of Anaesthesiology (EJA), Co-Editor of Resuscitation; Editor of Notfall + Rettungsmedizin, Co-Editor of the Brazilian Journal of Anesthesiology. Received fees for lectures from the following companies: Forum für medizinische Fortbildung (FomF), Baxalta Deutschland GmbH, ZOLL Medical Deutschland GmbH, C.R. Bard GmbH, GS Elektromedizinische Geräte G. Stemple GmbH, Novartis Pharma GmbH, Philips GmbH Market DACH, Bioscience Valuation BSV GmbH. A. Cariou: Speaker's Fee from Bard Medical. T. Cronberg, H. Friberg, C. Genbrugge, K. Haywood, G. Lilja, V. RM Moulart, N. Nikolaou, and T.M. Olasveengen: no conflicts of interest. M.B. Skrifvars: Speaker's Fee from Bard Medical (Ireland). F.S. Taccone: Speaker's Fees from BD and Zoll. J. Soar: Editor, Resuscitation.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Nolan JP, Soar J, Cariou A et al (2015) European resuscitation council and European Society of Intensive care medicine guidelines for post-resuscitation care 2015: section 5 of the European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015. *Resuscitation* 95:202–222. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.018>
- Nolan JP, Soar J, Cariou A et al (2015) European resuscitation council and European Society of Intensive care medicine 2015 guidelines for post-resuscitation care. *Intensive Care Med* 41:2039–2056
- Perkins GD, Gräsner J-T, Semeraro F et al (2021) Kurzfassung. Leitlinien des European Resuscitation Council 2021 Notfall Rettungsmed. <https://doi.org/10.1007/s10049-021-00883-z>
- Nolan JP, Hazinski MF, Aickin R et al (2015) Part 1: executive summary: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 95:e1–e31. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.039>
- Olasveengen TM, de Caen AR, Mancini ME et al (2017) 2017 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations summary. *Resuscitation* 121:201–214. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.10.021>
- Soar J, Donnino MW, Maconochie I et al (2018) 2018 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations summary. *Resuscitation* 133:194–206. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.10.017>
- Soar J, Maconochie I, Wyckoff MH et al (2019) 2019 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 145:95–150. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.10.016>
- Nolan JP, Maconochie I, Soar J et al (2020) Executive summary 2020 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 156:A1–A22. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.09.009>
- Morley PT, Atkins DL, Finn JC et al (2020) Evidence evaluation process and management of potential conflicts of interest. *Resuscitation* 156:A23–A34. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.09.011>
- Soar J, Berg KM, Andersen LW et al (2020) Adult advanced life support: 2020 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 156:A80–A119. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.09.012>
- Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW et al (2019) Coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 380(15):1397–1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816897>
- Collet JP, Thiele H, Barbato E et al (2020) 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
- Kapur J, Elm J, Chamberlain JM et al (2019) Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *N Engl J Med*

- 381(22):2103–2113. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905795>
14. Lascarrou JB, Merdji H, Le Gouge A et al (2019) Targeted temperature management for cardiac arrest with nonshockable rhythm. *N Engl J Med* 381(24):2327–2337. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1906661>
 15. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G et al (2019) Targeted hypothermia versus targeted normothermia after out-of-hospital cardiac arrest (TTM2): a randomized clinical trial—rationale and design. *Am Heart J* 217:23–31. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.06.012>
 16. Sandroni C, D'Arrigo S, Cacciola S et al (2020) Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive Care Med* 46(10):1803–1851. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06198-w>
 17. Sinning C, Ahrens I, Cariou A et al (2020) The cardiac arrest centre for the treatment of sudden cardiac arrest due to presumed cardiac cause—aims, function and structure: Position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care of the European Society of Cardiology (AVCV), European Association of Percutaneous Coronary Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), European Resuscitation Council (ERC), European Society for Emergency Medicine (EUSEM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 9(4_suppl):S193–S202. <https://doi.org/10.1177/2048872620963492>
 18. Yeung J, Matsuyama T, Bray J, Reynolds J, Skrifvars MB (2019) Does care at a cardiac arrest centre improve outcome after out-of-hospital cardiac arrest?—A systematic review. *Resuscitation* 137:102–115. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.02.006>
 19. Greer DM, Shemie SD, Lewis A et al (2020) Determination of brain death/death by neurologic criteria: the world brain death project. *JAMA* 324(11):1078–1097. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11586>
 20. Sandroni C, D'Arrigo S, Callaway CW, Cariou A, Dragancea I, Taccone FS, Antonelli M (2016) The rate of brain death and organ donation in patients resuscitated from cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 42:1661–1671
 21. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C et al (2008) Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 79(3):350–379. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.09.017> (In eng)
 22. Mongardon N, Dumas F, Ricome S et al (2011) Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann Intensive Care* 1(1):45. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-45> (In eng)
 23. Stub D, Bernard S, Duffy SJ, Kaye DM (2011) Post cardiac arrest syndrome: a review of therapeutic strategies. *Circulation* 123(13):1428–1435. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.988725> ((Research Support, Non-U.S. Gov't Review) (In eng))
 24. Sekhon MS, Ainslie PN, Griesdale DE (2017) Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a “two-hit” model. *Crit Care* 21(1):90. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1670-9>
 25. Witten L, Gardner R, Holmberg MJ et al (2019) Reasons for death in patients successfully resuscitated from out-of-hospital and in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 136:93–99. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.01.031>
 26. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N et al (2013) Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med* 39(11):1972–1980. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3043-4> (In Eng)
 27. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J (2004) Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 30(11):2126–2128
 28. Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, Steen PA, Wik L (2009) Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA* 302(20):2222–2229. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1729> (In eng)
 29. Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H, Cronberg T (2013) The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation* 84(3):337–342. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.09.015> (Mode of death)
 30. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T et al (2013) Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 369(23):2197–2206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310519>
 31. Cha KC, Kim HI, Kim OH et al (2018) Echocardiographic patterns of postresuscitation myocardial dysfunction. *Resuscitation* 124:90–95. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.01.019>
 32. Jentzer JC, Anavekar NS, Mankad SV et al (2018) Changes in left ventricular systolic and diastolic function on serial echocardiography after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 126:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.01.050>
 33. Laurent I, Monchi M, Chiche JD et al (2002) Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 40(12):2110–2116
 34. Ruiz-Bailen M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S et al (2005) Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 66(2):175–181. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2005.01.012> (In eng)
 35. Chalkias A, Xanthos T (2012) Pathophysiology and pathogenesis of post-resuscitation myocardial stunning. *Heart Fail Rev* 17(1):117–128. <https://doi.org/10.1007/s10741-011-9255-1>
 36. Wardi G, Blanchard D, Dittrich T, Kaushal K, Sell R (2016) Right ventricle dysfunction and echocardiographic parameters in the first 24h following resuscitation in the post-cardiac arrest patient: A retrospective cohort study. *Resuscitation* 103:71–74. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.03.009>
 37. Cerchiarri EL, Safar P, Klein E, Diven W (1993) Visceral, hematologic and bacteriologic changes and neurologic outcome after cardiac arrest in dogs. The visceral post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 25(2):119–136
 38. Adrie C, Monchi M, Laurent I et al (2005) Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *J Am Coll Cardiol* 46(1):21–28
 39. Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N et al (2013) Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation* 84(1):60–65. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.06.010> (Research Support, Non-U.S. Gov't)
 40. Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME et al (2013) Multiple organ dysfunction after return of spontaneous circulation in postcardiac arrest syndrome. *Crit Care Med* 41(6):1492–1501. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828a39e9>
 41. Bottiger BW, Bohrer H, Boker T, Motsch J, Aulmann M, Martin E (1996) Platelet factor 4 release in patients undergoing cardiopulmonary resuscitation—can reperfusion be impaired by platelet activation? *Acta Anaesthesiol Scand* 40(5):631–635 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8792896>)
 42. Bottiger BW, Motsch J, Braun V, Martin E, Kirschfink M (2002) Marked activation of complement and leukocytes and an increase in the concentrations of soluble endothelial adhesion molecules during cardiopulmonary resuscitation and early reperfusion after cardiac arrest in humans. *Crit Care Med* 30(11):2473–2480. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000034689.78033.E2>
 43. Bottiger BW, Motsch J, Bohrer H et al (1995) Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation* 92(9):2572–2578
 44. Viersen VA, Greuters S, Korfage AR et al (2012) Hyperfibrinolysis in out of hospital cardiac arrest is associated with markers of hypoperfusion. *Resuscitation* 83(12):1451–1455. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.05.008>
 45. Duvekot A, Viersen VA, Dekker SE et al (2015) Low cerebral oxygenation levels during resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest are associated with hyperfibrinolysis. *Anesthesiology* 123(4):820–829. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000806>
 46. Buchtele N, Schorgenhofer C, Spiell AO, Jilma B, Schwameis M (2018) Increased fibrinolysis as a specific marker of poor outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 46(10):e995–e1001. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000352>
 47. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I et al (2002) Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a “sepsis-like” syndrome. *Circulation* 106(5):562–568 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12147537)
 48. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaut JF, Spaulding C (2004) Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care* 10(3):208–212
 49. Huet O, Dupic L, Batteux F et al (2011) Postresuscitation syndrome: potential role of hydroxyl radical-induced endothelial cell damage. *Crit Care Med* 39(7):1712–1720. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182186d42> ((Research Support, Non-U.S. Gov't) (In eng))
 50. Fink K, Schwarz M, Feldbrugge L et al (2010) Severe endothelial injury and subsequent repair in patients after successful cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care* 14(3):R104. <https://doi.org/10.1186/cc9050>
 51. van Genderen ME, Lima A, Akkerhuis M, Bakker J, van Bommel J (2012) Persistent peripheral and microcirculatory perfusion alterations after out-of-hospital cardiac arrest are associated with poor survival. *Crit Care Med* 40(8):2287–2294. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31825333b2>
 52. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M et al (2015) Systemic inflammatory response and

- potential prognostic implications after out-of-hospital cardiac arrest: a substudy of the target temperature management trial. *Crit Care Med* 43(6):1223–1232. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000937>
53. Sutherasan Y, Penuelas O, Muriel A et al (2015) Management and outcome of mechanically ventilated patients after cardiac arrest. *Crit Care* 19(1):215. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0922-9>
 54. Peberdy MA, Andersen LW, Abbate A et al (2016) Inflammatory markers following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest—A prospective multicenter observational study. *Resuscitation* 103:117–124. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.01.006>
 55. Bro-Jeppesen J, Johansson PI, Hassager C et al (2016) Endothelial activation/injury and associations with severity of post-cardiac arrest syndrome and mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 107:71–79. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.08.006>
 56. Bro-Jeppesen J, Johansson PI, Kjaergaard J et al (2017) Level of systemic inflammation and endothelial injury is associated with cardiovascular dysfunction and vasopressor support in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* 121:179–186. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.09.019>
 57. Chelly J, Mongardon N, Dumas F et al (2012) Benefit of an early and systematic imaging procedure after cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest) registry. *Resuscitation* 83(12):1444–1450. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.08.321> (In eng)
 58. Arnaout M, Mongardon N, Deye N et al (2015) Out-of-hospital cardiac arrest from brain cause: epidemiology, clinical features, and outcome in a multicenter cohort. *Crit Care Med* 43(2):453–460. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000722>
 59. Inamasu J, Miyatake S, Tomioka H et al (2009) Subarachnoid haemorrhage as a cause of out-of-hospital cardiac arrest: a prospective computed tomography study. *Resuscitation* 80(9):977–980. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.05.010> (In eng)
 60. Shin J, Kim K, Lim YS et al (2016) Incidence and clinical features of intracranial hemorrhage causing out-of-hospital cardiac arrest: a multicenter retrospective study. *Am J Emerg Med* 34(12):2326–2330. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.08.043>
 61. Legriel S, Bougouin W, Chocron R et al (2018) Early in-hospital management of cardiac arrest from neurological cause: diagnostic pitfalls and treatment issues. *Resuscitation* 132:147–155. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.08.004>
 62. Caputo ND, Stahmer C, Lim G, Shah K (2014) Whole-body computed tomographic scanning leads to better survival as opposed to selective scanning in trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 77(4):534–539. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000414>
 63. Lott CT, Alfonso A, Barelli A, González-Salvado V, Hinkelbein J, Nolan JP, Paal P, Perkins GD, Thies K-C, Yeung J, Zideman DA, Soar J (2021) European Resuscitation Council Guidelines 2021: cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.011>
 64. Berg KM, Grossestreuer AV, Uber A, Patel PV, Donnino MW (2017) Intubation is not a marker for coma after in-hospital cardiac arrest: a retrospective study. *Resuscitation* 119:18–20. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.07.024>
 65. Bengner JR, Kirby K, Black S et al (2018) Effect of a strategy of a supraglottic airway device vs tracheal intubation during out-of-hospital cardiac arrest on functional outcome: the AIRWAYS-2 randomized clinical trial. *JAMA* 320(8):779–791. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11597>
 66. Higgs A, McGrath BA, Goddard C et al (2018) Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. *Br J Anaesth* 120(2):323–352. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.10.021>
 67. Nolan JP, Kelly FE (2011) Airway challenges in critical care. *Anaesthesia* 66(Suppl 2):81–92. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2011.06937.x> (Review) (In eng)
 68. Miller M, Groombridge CJ, Lyon R (2017) Haemodynamic changes to a midazolam-fentanyl-rocuronium protocol for pre-hospital anaesthesia following return of spontaneous circulation after cardiac arrest. *Anaesthesia* 72(5):585–591. <https://doi.org/10.1111/anae.13809>
 69. Holmberg MJ, Nicholson T, Nolan JP et al (2020) Oxygenation and ventilation targets after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 152:107–115. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.04.031>
 70. Fugate JE (2017) Anoxic-ischemic brain injury. *Neurol Clin* 35(4):601–611. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.06.001>
 71. Endisch C, Westhall E, Kenda M et al (2020) Hypoxic-ischemic encephalopathy evaluated by brain autopsy and neuroprognostication after cardiac arrest. *JAMA Neurol*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2340>
 72. Llitjos JF, Mira JP, Duranteau J, Cariou A (2016) Hyperoxia toxicity after cardiac arrest: what is the evidence? *Ann Intensive Care* 6(1):23. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0126-8>
 73. Bougle A, Daviaud F, Bougouin W et al (2016) Determinants and significance of cerebral oximetry after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Resuscitation* 99:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.11.011>
 74. Rosenthal G, Hemphill JC 3rd, Sorani M et al (2008) Brain tissue oxygen tension is more indicative of oxygen diffusion than oxygen delivery and metabolism in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 36(6):1917–1924. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181743d77>
 75. Liu Y, Rosenthal RE, Haywood Y, Miljkovic-Lolic M, Vanderhoeck JY, Fiskum G (1998) Normoxic ventilation after cardiac arrest reduces oxidation of brain lipids and improves neurological outcome. *Stroke* 29(8):1679–1686 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9707212)
 76. Pilcher J, Weatherall M, Shirtcliffe P, Bellomo R, Young P, Beasley R (2012) The effect of hyperoxia following cardiac arrest—a systematic review and meta-analysis of animal trials. *Resuscitation* 83(4):417–422. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.12.021> (In eng)
 77. Investigators I-R, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G et al (2020) Conservative oxygen therapy during mechanical ventilation in the ICU. *N Engl J Med* 382(11):989–998. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903297>
 78. Jakkula P, Reinikainen M, Hastbacka J et al (2018) Targeting two different levels of both arterial carbon dioxide and arterial oxygen after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial. *Intensive Care Med* 44(12):2112–2121. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5453-9>
 79. Bray JE, Hein C, Smith K et al (2018) Oxygen titration after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: a multi-centre, randomised controlled pilot study (the EXACT pilot trial). *Resuscitation* 128:211–215. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.04.019>
 80. Thomas M, Voss S, Bengner J, Kirby K, Nolan JP (2019) Cluster randomised comparison of the effectiveness of 100% oxygen versus titrated oxygen in patients with a sustained return of spontaneous circulation following out of hospital cardiac arrest: a feasibility study. PROXY: post ROSC OXYgenation study. *BMC Emerg Med* 19(1):16. <https://doi.org/10.1186/s12873-018-0214-1>
 81. Young P, Bailey M, Bellomo R et al (2014) HyperOxic Therapy OR NormOxic Therapy after out-of-hospital cardiac arrest (HOT OR NOT): a randomised controlled feasibility trial. *Resuscitation* 85(12):1686–1691. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.09.011>
 82. Kuisma M, Boyd J, Voipio V, Alaspaa A, Roine RO, Rosenberg P (2006) Comparison of 30 and the 100% inspired oxygen concentrations during early post-resuscitation period: a randomised controlled pilot study. *Resuscitation* 69(2):199–206. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2005.08.010> (In eng)
 83. Young P, Mackle D, Bellomo R et al (2020) Conservative oxygen therapy for mechanically ventilated adults with suspected hypoxic ischaemic encephalopathy. *Intensive Care Med* 46(12):2411–2422. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06196-y>
 84. Humaloja J, Litonius E, Efendijev I et al (2019) Early hyperoxemia is not associated with cardiac arrest outcome. *Resuscitation* 140:185–193. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.04.035>
 85. Young P, Pilcher J, Patel M et al (2013) Delivery of titrated oxygen via a self-inflating resuscitation bag. *Resuscitation* 84(3):391–394. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.08.330> (Comparative Study)
 86. Nelskyla A, Parr MJ, Skrifvars MB (2013) Prevalence and factors correlating with hyperoxia exposure following cardiac arrest—an observational single centre study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 21:35. <https://doi.org/10.1186/1757-7241-21-35>
 87. Storm C, Leithner C, Krannich A et al (2014) Regional cerebral oxygen saturation after cardiac arrest in 60 patients—a prospective outcome study. *Resuscitation* 85(8):1037–1041. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.04.021>
 88. Jakkula P, Hastbacka J, Reinikainen M et al (2019) Near-infrared spectroscopy after out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care* 23(1):171. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2428-3>
 89. Spindelboeck W, Gemes G, Strasser C et al (2016) Arterial blood gases during and their dynamic changes after cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical study. *Resuscitation* 106:24–29. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.013>
 90. Mekontso Dessap A, Charron C, Devaquet J et al (2009) Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 35(11):1850–1858. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1569-2>
 91. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG (2010) Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Crit Care Med* 38(5):1348–1359. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1569-2>

- [org/10.1097/CCM.0b013e3181d8cf2b](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181d8cf2b) (Research Support, Non-U.S. Gov't Review) (In eng))
92. Pynnonen L, Falkenbach P, Kamarainen A, Lonnrot K, Yli-Hankala A, Tenhunen J (2011) Therapeutic hypothermia after cardiac arrest—cerebral perfusion and metabolism during upper and lower threshold normocapnia. *Resuscitation* 82(9):1174–1179. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.04.022>
 93. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD (2017) Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 377(6):562–572. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1608077>
 94. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA et al (2012) Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 308(16):1651–1659. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.13730>
 95. Johnson NJ, Caldwell E, Carlbom DJ et al (2019) The acute respiratory distress syndrome after out-of-hospital cardiac arrest: incidence, risk factors, and outcomes. *Resuscitation* 135:37–44. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.01.009>
 96. Czerwinska-Jelonkiewicz K, Grand J, Tavazzi G et al (2020) Acute respiratory failure and inflammatory response after out-of-hospital cardiac arrest: results of the Post-Cardiac Arrest Syndrome (PCAS) pilot study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. <https://doi.org/10.1177/2048872619895126>
 97. Kim JS, Kim YJ, Kim M et al (2020) Impact of lung compliance on neurological outcome in patients with acute respiratory distress syndrome following out-of-hospital cardiac arrest. *J Clin Med*. <https://doi.org/10.3390/jcm9020527>
 98. Gonzalvo R, Marti-Sistac O, Blanch L, Lopez-Aguilar J (2007) Bench-to-bedside review: brain-lung interaction in the critically ill—a pending issue revisited. *Crit Care* 11(3):216. <https://doi.org/10.1186/cc5930>
 99. Eastwood GM, Schneider AG, Suzuki S et al (2016) Targeted therapeutic mild hypercapnia after cardiac arrest: a phase II multi-centre randomised controlled trial (the CCC trial). *Resuscitation* 104:83–90. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.03.023>
 100. Vaahersalo J, Bendel S, Reinikainen M et al (2014) Arterial blood gas tensions after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: associations with long-term neurologic outcome. *Crit Care Med* 42(6):1463–1470. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000228>
 101. Kilgannon HJ, Hunter BR, Puskarich MA et al (2019) Partial pressure of arterial carbon dioxide after resuscitation from cardiac arrest and neurological outcome: A prospective multi-center protocol-directed cohort study. *Resuscitation* 135:212–220. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.11.015>
 102. Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, Mittal N, Wooden J, Trzeciak S (2013) Association between postresuscitation partial pressure of arterial carbon dioxide and neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome. *Circulation* 127(21):2107–2113. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000168>
 103. Wang HE, Prince DK, Drennan IR et al (2017) Post-resuscitation arterial oxygen and carbon dioxide and outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 120:113–118. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.08.244>
 104. von Auenmueller KI, Christ M, Sasko BM, Trappe HJ (2017) The value of arterial blood gas parameters for prediction of mortality in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Emerg Trauma Shock* 10(3):134–139. https://doi.org/10.4103/JETTS.JETS_146_16
 105. Ebner F, Harmon MBA, Aneman A et al (2018) Carbon dioxide dynamics in relation to neurological outcome in resuscitated out-of-hospital cardiac arrest patients: an exploratory Target Temperature Management Trial substudy. *Crit Care* 22(1):196. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2119-5>
 106. McGuigan PJ, Shankar-Hari M, Harrison DA, Laffey JG, McAuley DF (2020) The interaction between arterial oxygenation and carbon dioxide and hospital mortality following out of hospital cardiac arrest: a cohort study. *Crit Care* 24(1):336. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03039-6>
 107. Falkenbach P, Kamarainen A, Makela A et al (2009) Incidence of iatrogenic dyscarmia during mild therapeutic hypothermia after successful resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 80(9):990–993. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.04.044>
 108. Eastwood GM, Nielsen N, Nichol AD, Skrifvars MB, French C, Bellomo R (2019) Reported practice of temperature adjustment (alpha-stat v pH-stat) for arterial blood gases measurement among investigators from two major cardiac arrest trials. *Crit Care Resusc* 21(1):69–71 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30857515>)
 109. Hoedemaekers C, van der Hoeven JG (2014) Is alpha-stat or pH-stat the best strategy during hypothermia after cardiac arrest? *Crit Care Med* 42(8):1950–1951. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000377>
 110. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD et al (2019) Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res* 6(1):e420. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>
 111. Beitler JR, Ghafouri TB, Jinadasa SP et al (2017) Favorable neurocognitive outcome with low tidal volume ventilation after cardiac arrest. *Am J Respir Crit Care Med* 195(9):1198–1206. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1771OC>
 112. Geri G, Passouant O, Dumas F et al (2017) Etiological diagnoses of out-of-hospital cardiac arrest survivors admitted to the intensive care unit: Insights from a French registry. *Resuscitation* 117:66–72. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.06.006>
 113. Vahatalo JH, Huikuri HV, Holmstrom LTA et al (2019) Association of silent myocardial infarction and sudden cardiac death. *JAMA Cardiol* 4(8):796–802. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2210>
 114. Patterson T, Perkins GD, Hassan Y et al (2018) Temporal trends in identification, management, and clinical outcomes after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the myocardial ischaemia national audit project database. *Circ Cardiovasc Interv* 11(6):e5346. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005346>
 115. Nikolaou NI, Welsford M, Beygui F et al (2015) Part 5: Acute coronary syndromes: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 95:e121–e146. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.043>
 116. Ibanez B, James S, Agewall S et al (2018) 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 39(2):119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
 117. Elfwen L, Lagedal R, James S et al (2018) Coronary angiography in out-of-hospital cardiac arrest without ST elevation on ECG-Short- and long-term survival. *Am Heart J* 200:90–95. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.03.009>
 118. Dumas F, Bougouin W, Geri G et al (2016) Emergency percutaneous coronary intervention in post-cardiac arrest patients without ST-segment elevation pattern: insights from the PROCAT II registry. *JACC Cardiovasc Interv* 9(10):1011–1018. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.02.001>
 119. Kern KB, Radsel P, Jentzer JC et al (2020) Randomized pilot clinical trial of early coronary angiography versus no early coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation: the PEARL study. *Circulation* 142(21):2002–2012. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049569>
 120. Bougouin W, Dumas F, Karam N et al (2018) Should we perform an immediate coronary angiogram in all patients after cardiac arrest?: insights from a large French registry. *JACC Cardiovasc Interv* 11(3):249–256. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.09.011>
 121. Oksanen T, Skrifvars M, Wilkman E, Tierala I, Pettila V, Varpula T (2014) Postresuscitation hemodynamics during therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest with ventricular fibrillation: a retrospective study. *Resuscitation* 85(8):1018–1024. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.04.026>
 122. Uray T, Lamade A, Elmer J et al (2018) Phenotyping cardiac arrest: bench and bedside characterization of brain and heart injury based on etiology. *Crit Care Med* 46(6):e508–e515. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003070>
 123. Anderson RJ, Jinadasa SP, Hsu L et al (2018) Shock subtypes by left ventricular ejection fraction following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care* 22(1):162. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2078-x>
 124. Grand J, Kjaergaard J, Bro-Jeppesen J et al (2019) Cardiac output, heart rate and stroke volume during targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest: Association with mortality and cause of death. *Resuscitation* 142:136–143. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.07.024>
 125. Soar J, Callaway CW, Aibiki M et al (2015) Part 4: advanced life support: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 95:e71–120. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.042>
 126. Trzeciak S, Jones AE, Kilgannon JH et al (2009) Significance of arterial hypotension after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 37(11):2895–2903 (quiz 2904). (In eng) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19866506)
 127. Kilgannon JH, Roberts BW, Stauss M et al (2008) Use of a standardized order set for achieving target temperature in the implementation of therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a feasibility study. *Acad Emerg Med* 15(6):499–505. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2008.00102.x> (In eng). DOI: ACEM102)
 128. Gaijeski DF, Band RA, Abella BS et al (2009) Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in

- comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 80(4):418–424. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.12.015>
129. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D et al (2007) Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 73(1):29–39. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2006.08.016> (In eng)
 130. Mullner M, Sterz F, Binder M et al (1996) Arterial blood pressure after human cardiac arrest and neurological recovery. *Stroke* 27(1):59–62
 131. Walters EL, Morawski K, Dorotta I et al (2011) Implementation of a post-cardiac arrest care bundle including therapeutic hypothermia and hemodynamic optimization in comatose patients with return of spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest: a feasibility study. *Shock* 35(4):360–366. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318204c106>
 132. Kilgannon JH, Roberts BW, Jones AE et al (2014) Arterial blood pressure and neurologic outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 42(9):2083–2091. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000406>
 133. Beylin ME, Perman SM, Abella BS et al (2013) Higher mean arterial pressure with or without vasoactive agents is associated with increased survival and better neurological outcomes in comatose survivors of cardiac arrest. *Intensive Care Med* 39(11):1981–1988. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3075-9>
 134. Ameloot K, De Deyne C, Eertmans W et al (2019) Early goal-directed haemodynamic optimization of cerebral oxygenation in comatose survivors after cardiac arrest: the Neuroprotect post-cardiac arrest trial. *Eur Heart J* 40(22):1804–1814. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz120>
 135. Jakkula P, Pettila V, Skrifvars MB et al (2018) Targeting low-normal or high-normal mean arterial pressure after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial. *Intensive Care Med* 44(12):2091–2101. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5446-8>
 136. Ameloot K, Genbrugge C, Meex I et al (2015) An observational near-infrared spectroscopy study on cerebral autoregulation in post-cardiac arrest patients: Time to drop 'one-size-fits-all' hemodynamic targets? *Resuscitation* 90:121–126. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.03.001>
 137. Ameloot K, Meex I, Genbrugge C et al (2015) Hemodynamic targets during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a prospective observational study. *Resuscitation* 91:56–62. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.03.016>
 138. Annoni F, Dell'Anna AM, Franchi F et al (2018) The impact of diastolic blood pressure values on the neurological outcome of cardiac arrest patients. *Resuscitation* 130:167–173. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.07.017>
 139. Bro-Jeppesen J, Annborn M, Hassager C et al (2015) Hemodynamics and vasopressor support during targeted temperature management at 33 degrees C Versus 36 degrees C after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc study of the target temperature management trial. *Crit Care Med* 43(2):318–327. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000691>
 140. Chiu YK, Lui CT, Tsui KL (2018) Impact of hypotension after return of spontaneous circulation on survival in patients of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 36(1):79–83. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.07.019>
 141. Huang CH, Tsai MS, Ong HN et al (2017) Association of hemodynamic variables with in-hospital mortality and favorable neurological outcomes in post-cardiac arrest care with targeted temperature management. *Resuscitation* 120:146–152. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.07.009>
 142. Laurikkala J, Wilkman E, Pettila V et al (2016) Mean arterial pressure and vasopressor load after out-of-hospital cardiac arrest: associations with one-year neurologic outcome. *Resuscitation* 105:116–122. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.05.026>
 143. Janiczek JA, Winger DG, Coppler P et al (2016) Hemodynamic resuscitation characteristics associated with improved survival and shock resolution after cardiac arrest. *Shock* 45(6):613–619. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000554>
 144. Russo JJ, Di Santo P, Simard T et al (2018) Optimal mean arterial pressure in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: an analysis of area below blood pressure thresholds. *Resuscitation* 128:175–180. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.04.028>
 145. Young MN, Hollenbeck RD, Pollock JS et al (2015) Higher achieved mean arterial pressure during therapeutic hypothermia is not associated with neurologically intact survival following cardiac arrest. *Resuscitation* 88:158–164. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.12.008>
 146. Scheinberg P, Jayne HW (1952) Factors influencing cerebral blood flow and metabolism; a review. *Circulation* 5(2):225–234. <https://doi.org/10.1161/01.cir.5.2.225>
 147. Haddad SH, Arabi YM (2012) Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. <https://doi.org/10.1186/1757-7241-20-12>
 148. Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J (2001) Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 32(1):128–132 (<http://www.strokeaha.org/cgi/content/full/32/1/128>, <http://www.strokeaha.org/cgi/content/abstract/32/1/128>, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11136927)
 149. Sekhon MS, Griesdale DE (2017) Individualized perfusion targets in hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest. *Crit Care* 21(1):259. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1832-9>
 150. Sekhon MS, Gooderham P, Menon DK et al (2019) The burden of brain hypoxia and optimal mean arterial pressure in patients with hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest. *Crit Care Med* 47(7):960–969. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003745>
 151. Hoiland RL, Robba C, Menon DK, Sekhon MS (2020) Differential pathophysiologic phenotypes of hypoxic ischemic brain injury: considerations for post-cardiac arrest trials. *Intensive Care Med* 46(10):1969–1971. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06200-5>
 152. van den Brule JM, Vinke E, van Loon LM, van der Hoeven JG, Hoedemaekers CW (2017) Middle cerebral artery flow, the critical closing pressure, and the optimal mean arterial pressure in comatose cardiac arrest survivors—An observational study. *Resuscitation* 110:85–89. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.10.022>
 153. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE (1997) Cerebrovascular reactivity in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Stroke* 28(8):1569–1573
 154. Lemiale V, Huet O, Vigue B et al (2008) Changes in cerebral blood flow and oxygen extraction during post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 76(1):17–24. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2007.06.028> ((Research Support, Non-U.S. Gov't) (In eng))
 155. Rafi S, Tadie JM, Gacouin A et al (2019) Doppler sonography of cerebral blood flow for early prognostication after out-of-hospital cardiac arrest: DOTAC study. *Resuscitation* 141:188–194. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.05.024>
 156. Torgersen C, Meichtry J, Schmittinger CA et al (2013) Haemodynamic variables and functional outcome in hypothermic patients following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 84(6):798–804. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.10.012>
 157. Post H, Schmitto JD, Steendijk P et al (2010) Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction. *Acta Physiol* 199(1):43–52. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02083.x>
 158. Staer-Jensen H, Sunde K, Olasveengen TM et al (2014) Bradycardia during therapeutic hypothermia is associated with good neurologic outcome in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 42(11):2401–2408. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000515>
 159. Thomsen JH, Hassager C, Bro-Jeppesen J et al (2015) Sinus bradycardia during hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest—a new early marker of favorable outcome? *Resuscitation* 89:36–42. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.12.031>
 160. Oksanen T, Tiainen M, Vaahersalo J et al (2018) Lower heart rate is associated with good one-year outcome in post-resuscitation patients. *Resuscitation* 128:112–118. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.05.001>
 161. Adler C, Reuter H, Seck C, Hellmich M, Zobel C (2013) Fluid therapy and acute kidney injury in cardiogenic shock after cardiac arrest. *Resuscitation* 84(2):194–199. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.06.013>
 162. Gamper G, Havel C, Arrich J et al (2016) Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003709.pub4>
 163. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A et al (2018) Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 72(2):173–182. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.051>
 164. Kern KB, Hilwig RW, Berg RA et al (1997) Postresuscitation left ventricular systolic and diastolic dysfunction: treatment with dobutamine. *Circulation* 95(12):2610–2613
 165. Vasquez A, Kern KB, Hilwig RW, Heidenreich J, Berg RA, Ewy GA (2004) Optimal dosing of dobutamine for treating post-resuscitation left ventricular dysfunction. *Resuscitation* 61(2):199–207 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15135197)
 166. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C et al (2013) Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 310(3):270–279. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.7832>
 167. Mentzelopoulos SD, Zakyntinos SG, Tzoufi M et al (2009) Vasopressin, epinephrine, and corticosteroids for in-hospital cardiac arrest. *Arch*

- Intern Med 169(1):15–24. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.509> (In eng)
168. Tsai MS, Chuang PY, Huang CH et al (2019) Postarrest steroid use May improve outcomes of cardiac arrest survivors. *Crit Care Med* 47(2):167–175. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003468>
 169. Donnino MW, Andersen LW, Berg KM et al (2016) Corticosteroid therapy in refractory shock following cardiac arrest: a randomized, double-blind, placebo-controlled, trial. *Crit Care*. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1257-x>
 170. Deakin CD, Morrison LJ, Morley PT et al (2010) Part 8: advanced life support: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 81(Suppl 1):e93–e174. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.08.027>
 171. Skrifvars MB, Pettila V, Rosenberg PH, Castren M (2003) A multiple logistic regression analysis of in-hospital factors related to survival at six months in patients resuscitated from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Resuscitation* 59(3):319–328
 172. Manzo-Silberman S, Fichet J, Mathonnet A et al (2013) Percutaneous left ventricular assistance in post cardiac arrest shock: comparison of intra aortic blood pump and IMPELLA Recover LP2.5. *Resuscitation* 84(5):609–615. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.10.001>
 173. O'Neill BP, Cohen MG, Basir MB et al (2019) Outcomes among patients transferred for revascularization with Impella for acute myocardial infarction with cardiogenic shock from the cVAD registry. *Am J Cardiol* 123(8):1214–1219. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.01.029>
 174. Ostefeld S, Lindholm MG, Kjaergaard J et al (2015) Prognostic implication of out-of-hospital cardiac arrest in patients with cardiogenic shock and acute myocardial infarction. *Resuscitation* 87:57–62. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.11.010>
 175. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ et al (2012) Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 367(14):1287–1296. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208410> (Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't) (In eng)
 176. Ahmad Y, Sen S, Shun-Shin MJ et al (2015) Intra-aortic balloon pump therapy for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 175(6):931–939. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0569>
 177. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD et al (2017) Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 69(3):278–287. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.022>
 178. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A et al (2015) 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 36(41):2793–2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>
 179. Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS et al (2019) Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association strategy for prevention of sudden cardiac death in high-risk patients with hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA* 4(7):644–657. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1391>
 180. Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J et al (2018) Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart* 104(3):230–236. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311430>
 181. Lybeck A, Friberg H, Aneman A et al (2017) Prognostic significance of clinical seizures after cardiac arrest and target temperature management. *Resuscitation* 114:146–151. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.01.017>
 182. Seder DB, Sunde K, Rubertsson S et al (2015) Neurologic outcomes and postresuscitation care of patients with myoclonus following cardiac arrest. *Crit Care Med* 43(5):965–972. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000880>
 183. Gupta HV, Caviness JN (2016) Post-hypoxic myoclonus: current concepts, neurophysiology, and treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 6:409. <https://doi.org/10.7916/D89C6XM4>
 184. Elmer J, Rittenberger JC, Faro J et al (2016) Clinically distinct electroencephalographic phenotypes of early myoclonus after cardiac arrest. *Ann Neurol* 80(2):175–184. <https://doi.org/10.1002/ana.24697>
 185. Lucas JM, Cocchi MN, Saliccioli J et al (2012) Neurologic recovery after therapeutic hypothermia in patients with post-cardiac arrest myoclonus. *Resuscitation* 83(2):265–269. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.09.017>
 186. Bouwes A, van Poppel D, Koelman JH et al (2012) Acute posthypoxic myoclonus after cardiopulmonary resuscitation. *BMC Neurol* 12:63. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-63>
 187. Aicua Rapun I, Novy J, Solari D, Oddo M, Rossetti AO (2017) Early Lance-Adams syndrome after cardiac arrest: prevalence, time to return to awareness, and outcome in a large cohort. *Resuscitation* 115:169–172. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.03.020>
 188. Lance JW, Adams RD (1963) The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain* 86:111–136 (In eng)
 189. Backman S, Westhall E, Dragancea I et al (2017) Electroencephalographic characteristics of status epilepticus after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol* 128(4):681–688. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.002>
 190. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M et al (2021) American clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version. *J Clin Neurophysiol* 38(1):1–29. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000806>
 191. Koutroumanidis M, Sakellariou D (2015) Low frequency nonevolving generalized periodic epileptiform discharges and the borderland of hypoxic nonconvulsive status epilepticus in comatose patients after cardiac arrest. *Epilepsy Behav* 49:255–262. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.060>
 192. Thomke F, Weilemann SL (2010) Poor prognosis despite successful treatment of postanoxic generalized myoclonus. *Neurology* 74(17):1392–1394. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181dad5b9>
 193. Solanki P, Coppler PJ, Kvaloy JT et al (2019) Association of antiepileptic drugs with resolution of epileptiform activity after cardiac arrest. *Resuscitation* 142:82–90. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.07.007>
 194. Dijk JM, Tijssen MA (2010) Management of patients with myoclonus: available therapies and the need for an evidence-based approach. *Lancet Neurol* 9(10):1028–1036. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70193-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70193-9)
 195. Zaccara G, Giorgi FS, Amantini A et al (2018) Why we prefer levetiracetam over phenytoin for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 137(6):618–622. <https://doi.org/10.1111/ane.12928>
 196. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. (1986) Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 314(7):397–403. <https://doi.org/10.1056/NEJM198602133140701>
 197. Longstreth WT Jr., Fahrenbruch CE, Olsufka M, Walsh TR, Copass MK, Cobb LA (2002) Randomized clinical trial of magnesium, diazepam, or both after out-of-hospital cardiac arrest. *Neurology* 59(4):506–514 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12196641)
 198. Ruijter BJ, van Putten MJ, Horn J et al (2014) Treatment of electroencephalographic status epilepticus after cardiopulmonary resuscitation (TELSTAR): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 15:433. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-433>
 199. Beretta S, Coppo A, Bianchi E et al (2018) Neurologic outcome of postanoxic refractory status epilepticus after aggressive treatment. *Neurology* 91(23):e2153–e2162. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006615>
 200. Dragancea I, Backman S, Westhall E, Rundgren M, Friberg H, Cronberg T (2015) Outcome following postanoxic status epilepticus in patients with targeted temperature management after cardiac arrest. *Epilepsy Behav* 49:173–177. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.043>
 201. Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, Blans MJ, Beishuizen A, van Putten MJ (2014) Unstandardized treatment of electroencephalographic status epilepticus does not improve outcome of comatose patients after cardiac arrest. *Front Neurol* 5:39. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00039>
 202. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, Kaplan PW (2009) Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 72(8):744–749. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000343006.60851.62> (In eng)
 203. Crepeau AZ, Fugate JE, Mandrekar J et al (2014) Value analysis of continuous EEG in patients during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 85(6):785–789. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.01.019>
 204. Sondag L, Ruijter BJ, Tjepkema-Cloostermans MC et al (2017) Early EEG for outcome prediction of postanoxic coma: prospective cohort study with cost-minimization analysis. *Crit Care* 21(1):111. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1693-2>
 205. Dragancea I, Horn J, Kuiper M et al (2015) Neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management 33 degrees C versus 36 degrees C: Results from a randomised controlled clinical trial. *Resuscitation* 93:164–170. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.04.013>
 206. Barbella G, Lee JW, Alvarez V et al (2020) Prediction of regaining consciousness despite an early epileptiform EEG after cardiac arrest. *Neurology* 94(16):e1675–e1683. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009283>
 207. Rey A, Rossetti AO, Miroz JP, Eckert P, Oddo M (2019) Late awakening in survivors of postanoxic coma:

- early neurophysiologic predictors and association with ICU and long-term neurologic recovery. *Crit Care Med* 47(1):85–92. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003470>
208. Donnino MW, Andersen LW, Berg KM et al (2016) Temperature management after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the international liaison committee on resuscitation and the American heart association emergency cardiovascular care committee and the council on cardiopulmonary, critical care, Perioperative and resuscitation. *Resuscitation* 98:97–104. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.09.396>
209. Donnino MW, Andersen LW, Berg KM et al (2015) Temperature management after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the international liaison committee on resuscitation and the American heart association emergency cardiovascular care committee and the council on cardiopulmonary, critical care, Perioperative and resuscitation. *Circulation* 132(25):2448–2456. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000313>
210. Callaway CW, Soar J, Aibiki M et al (2015) Part 4: advanced life support: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation* 132(16 Suppl 1):S84–S145. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000273>
211. Obermeyer Z, Samra JK, Mullainathan S (2017) Individual differences in normal body temperature: longitudinal big data analysis of patient records. *BMJ* 359:j5468. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5468>
212. Coppler PJ, Marill KA, Okonkwo DO et al (2016) Concordance of brain and core temperature in comatose patients after cardiac arrest. *Ther Hypothermia Temp Manag* 6(4):194–197. <https://doi.org/10.1089/ther.2016.0010>
213. Zeiner A, Holzer M, Sterz F et al (2001) Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 161(16):2007–2012 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11525703)
214. Makker P, Kanei Y, Misra D (2017) Clinical effect of rebound hyperthermia after cooling postcardiac arrest: a meta-analysis. *Ther Hypothermia Temp Manag* 7(4):206–209. <https://doi.org/10.1089/ther.2017.0009>
215. Picetti E, Antonini MV, Bartolini Y et al (2016) Delayed fever and neurological outcome after cardiac arrest: a retrospective clinical study. *Neurocrit Care* 24(2):163–171. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0251-0>
216. Olai H, Thorneus G, Watson H et al (2020) Meta-analysis of targeted temperature management in animal models of cardiac arrest. *Intensive Care Med* 8(1):3. <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0291-9>
217. Drury PP, Gunn ER, Bennet L, Gunn AJ (2014) Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Clin Perinatol* 41(1):161–175. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.10.005>
218. McCullough JN, Zhang N, Reich DL et al (1999) Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg* 67(6):1895–1899 (discussion 1919–21)
219. Gunn AJ, Thoresen M (2006) Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx* 3(2):154–169. <https://doi.org/10.1016/j.nurx.2006.01.007>
220. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M et al (2014) The inflammatory response after out-of-hospital cardiac arrest is not modified by targeted temperature management at 33 degrees C or 36 degrees C. *Resuscitation* 85(11):1480–1487. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.08.007>
221. Hypothermia after Cardiac Arrest Study G (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346(8):549–556. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012689>
222. Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346(8):557–563 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11856794)
223. Mader TJ, Nathanson BH, Soares WE 3rd, Coute RA, McNally BF (2014) Comparative effectiveness of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: insight from a large data registry. *Ther Hypothermia Temp Manag* 4(1):21–31. <https://doi.org/10.1089/ther.2013.0018>
224. Marion DW, Leonov Y, Ginsberg M et al (1996) Resuscitative hypothermia. *Crit Care Med* 24(2 Suppl):S81–S89 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8608709>)
225. Bernard SA, Smith K, Cameron P et al (2010) Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation* 122(7):737–742. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906859>
226. Kim F, Nichol G, Maynard C et al (2014) Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 311(1):45–52. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.282173>
227. Bernard SA, Smith K, Finn J et al (2016) Induction of therapeutic hypothermia during out-of-hospital cardiac arrest using a rapid infusion of cold saline: the RINSE trial (rapid infusion of cold normal saline). *Circulation* 134(11):797–805. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021989>
228. Castren M, Nordberg P, Svensson L et al (2010) Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation* 122(7):729–736. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931691>
229. Nordberg P, Taccone FS, Truhlar A et al (2019) Effect of trans-nasal evaporative intra-arrest cooling on functional neurologic outcome in out-of-hospital cardiac arrest: the PRINCESS randomized clinical trial. *JAMA* 321(17):1677–1685. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.4149>
230. Awad A, Taccone FS, Jonsson M et al (2020) Time to intra-arrest therapeutic hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients and its association with neurologic outcome: a propensity matched sub-analysis of the PRINCESS trial. *Intensive Care Med* 46(7):1361–1370. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06024-3>
231. Cronberg T, Lilja G, Horn J et al (2015) Neurologic function and health-related quality of life in patients following targeted temperature management at 33 degrees C vs 36 degrees C after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 72(6):634–641. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0169>
232. Lilja G, Nielsen N, Friberg H et al (2015) Cognitive function in survivors of out-of-hospital cardiac arrest after target temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C. *Circulation* 131(15):1340–1349. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014414>
233. Stammet P, Collignon O, Hassager C et al (2015) Neuron-specific enolase as a predictor of death or poor neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33 degrees C and 36 degrees C. *J Am Coll Cardiol* 65(19):2104–2114. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.538>
234. Moseby-Knappe M, Mattsson N, Nielsen N et al (2019) Serum neurofilament light chain for prognosis of outcome after cardiac arrest. *JAMA Neurol* 76(1):64–71. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3223>
235. Annborn M, Bro-Jeppesen J, Nielsen N et al (2014) The association of targeted temperature management at 33 and 36 degrees C with outcome in patients with moderate shock on admission after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc analysis of the target temperature management trial. *Intensive Care Med* 40(9):1210–1219. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3375-8>
236. Lopez-de-Sa E, Juarez M, Armada E et al (2018) A multicentre randomized pilot trial on the effectiveness of different levels of cooling in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: the FROST-I trial. *Intensive Care Med* 44(11):1807–1815. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5256-z>
237. Deye N, Vincent F, Michel P et al (2016) Changes in cardiac arrest patients' temperature management after the 2013 "TTM" trial: results from an international survey. *Ann Intensive Care* 6(1):4. <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0104-6>
238. Storm C, Nee J, Sunde K et al (2017) A survey on general and temperature management of post cardiac arrest patients in large teaching and university hospitals in 14 European countries—The SPAME trial results. *Resuscitation* 116:84–90. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.03.038>
239. Bray JE, Stub D, Bloom JE et al (2017) Changing target temperature from 33 degrees C to 36 degrees C in the ICU management of out-of-hospital cardiac arrest: A before and after study. *Resuscitation* 113:39–43. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.01.016>
240. Casamento A, Minson A, Radford S et al (2016) A comparison of therapeutic hypothermia and strict therapeutic normothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 106:83–88. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.019>
241. Bradley SM, Liu W, McNally B et al (2018) Temporal trends in the use of therapeutic hypothermia for out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA Netw Open* 1(7):e184511. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.4511>
242. Salter R, Bailey M, Bellomo R et al (2018) Changes in temperature management of cardiac arrest patients following publication of the target temperature management trial. *Crit Care Med* 46(11):1722–1730. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003339>
243. Nielsen N, Friberg H (2015) Temperature management after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 21(3):202–208. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000203> (In eng)
244. Yokoyama H, Nagao K, Hase M et al (2011) Impact of therapeutic hypothermia in the treatment of patients with out-of-hospital cardiac arrest from the J-PULSE-HYPO study registry. *Circ J* 75(5):1063–1070 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21471669>)

245. Lee BK, Lee SJ, Jeung KW, Lee HY, Heo T, Min YI (2014) Outcome and adverse events with 72-hour cooling at 32 degrees C as compared to 24-hour cooling at 33 degrees C in comatose asphyxial arrest survivors. *Am J Emerg Med* 32(4):297–301. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.11.046>
246. Kirkegaard H, Soreide E, de Haas I et al (2017) Targeted temperature management for 48 vs 24 hours and Neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 318(4):341–350. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.8978>
247. Damian MS, Ellenberg D, Gildemeister R et al (2004) Coenzyme Q10 combined with mild hypothermia after cardiac arrest: a preliminary study. *Circulation* 110(19):3011–3016. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000146894.45533.C2> (In eng)
248. Grafton ST, Longstreth WT Jr (1988) Steroids after cardiac arrest: a retrospective study with concurrent, nonrandomized controls. *Neurology* 38(8):1315–1316 (In eng)
249. Gueugniaud PY, Gaussorgues P, Garcia-Darennes F et al (1990) Early effects of nimodipine on intracranial and cerebral perfusion pressures in cerebral anoxia after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 20(3):203–212 (In eng)
250. Roine RO, Kaste M, Kinnunen A, Nikki P, Sarna S, Kajaste S (1990) Nimodipine after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *JAMA* 264(24):3171–3177
251. Cariou A, Deye N, Vivien B et al (2016) Early high-dose erythropoietin therapy after out-of-hospital cardiac arrest: a multicenter, randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 68(1):40–49. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.040>
252. Argaud L, Cour M, Dubien PY et al (2016) Effect of cyclosporine in nonshockable out-of-hospital cardiac arrest: the CYRUS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 1(5):557–565. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1701>
253. Wiberg S, Hassager C, Schmidt H et al (2016) Neuroprotective effects of the Glucagon-like peptide-1 analog exenatide after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation* 134(25):2115–2124. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024088>
254. Thoresen M, Hobbs CE, Wood T, Chakkarapani E, Dingley J (2009) Cooling combined with immediate or delayed xenon inhalation provides equivalent long-term neuroprotection after neonatal hypoxia-ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 29(4):707–714. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.163>
255. Arola OJ, Laitio RM, Roine RO et al (2013) Feasibility and cardiac safety of inhaled xenon in combination with therapeutic hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 41(9):2116–2124. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828a4337>
256. Arola O, Saraste A, Laitio R et al (2017) Inhaled xenon attenuates myocardial damage in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: the Xe-Hypotheca trial. *J Am Coll Cardiol* 70(21):2652–2660. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1088>
257. Laitio R, Hynninen M, Arola O et al (2016) Effect of inhaled xenon on cerebral white matter damage in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 315(11):1120–1128. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1933>
258. Knapp J, Bergmann G, Bruckner T, Russ N, Bottiger BW, Popp E (2013) Pre- and postconditioning effect of Sevoflurane on myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation in rats. *Resuscitation* 84(10):1450–1455. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.04.012>
259. Soukup J, Selle A, Wienke A, Steighardt J, Wagner NM, Kellner P (2012) Efficiency and safety of inhalative sedation with sevoflurane in comparison to an intravenous sedation concept with propofol in intensive care patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 13:135. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-13-135>
260. Krannich A, Leithner C, Engels M et al (2017) Isoflurane sedation on the ICU in cardiac arrest patients treated with targeted temperature management: an observational propensity-matched study. *Crit Care Med* 45(4):e384–e390. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002185>
261. Hellstrom J, Owall A, Martling CR, Sackey PV (2014) Inhaled isoflurane sedation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a case series. *Crit Care Med* 42(2):e161–e166. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a643d7>
262. Vrselja Z, Daniele SG, Silbereis J et al (2019) Restoration of brain circulation and cellular functions hours post-mortem. *Nature* 568(7752):336–343. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1099-1>
263. Taunyane IC, Benk C, Beyersdorf F et al (2016) Preserved brain morphology after controlled automated reperfusion of the whole body following normothermic circulatory arrest time of up to 20 minutes. *Eur J Cardiothorac Surg* 50(6):1025–1034. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw186>
264. Trummer G, Benk C, Beyersdorf F (2019) Controlled automated reperfusion of the whole body after cardiac arrest. *J Thorac Dis* 11(Suppl 10):S1464–S1470. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.04.05>
265. Trummer G, Supady A, Beyersdorf F et al (2017) Controlled automated reperfusion of the whole body after 120 minutes of cardiopulmonary resuscitation: first clinical report. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 25(1):66. <https://doi.org/10.1186/s13049-017-0412-y>
266. Couper K, Laloo R, Field R, Perkins GD, Thomas M, Yeung J (2019) Prophylactic antibiotic use following cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 141:166–173. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.04.047>
267. Bjelland TW, Dale O, Kaisen K et al (2012) Propofol and remifentanyl versus midazolam and fentanyl for sedation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a randomised trial. *Intensive Care Med* 38(6):959–967. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2540-1> ((Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't) (In eng))
268. Paul M, Bougouin W, Dumas F et al (2018) Comparison of two sedation regimens during targeted temperature management after cardiac arrest. *Resuscitation* 128:204–210. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.03.025>
269. Lascarrou JB, Le Gouge A, Dimet J et al (2014) Neuromuscular blockade during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: observational study of neurological and infectious outcomes. *Resuscitation* 85(9):1257–1262. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.05.017>
270. May TL, Riker RR, Fraser GL et al (2018) Variation in sedation and neuromuscular blockade regimens on outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 46(10):e975–e980. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000310>
271. Lee BK, Cho IS, Oh JS et al (2018) Continuous neuromuscular blockade infusion for out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted temperature management: A multicenter randomized controlled trial. *PLoS ONE* 13(12):e209327. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209327>
272. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R et al (2013) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 17(2):R43. <https://doi.org/10.1186/cc12557>
273. Perbet S, Mongardon N, Dumas F et al (2011) Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 184(9):1048–1054. <https://doi.org/10.1164/rccm.201102-0331OC> ((Research Support, Non-U.S. Gov't) (In eng))
274. Francois B, Cariou A, Clere-Jehl R et al (2019) Prevention of early ventilator-associated pneumonia after cardiac arrest. *N Engl J Med* 381(19):1831–1842. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812379>
275. Williams ML, Nolan JP (2014) Is enteral feeding tolerated during therapeutic hypothermia? *Resuscitation* 85(11):1469–1472. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.08.018>
276. Krag M, Marker S, Perner A et al (2018) Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 379(23):2199–2208. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714919>
277. Cook D, Guyatt G (2018) Prophylaxis against upper gastrointestinal bleeding in hospitalized patients. *N Engl J Med* 378(26):2506–2516. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1605507>
278. Wang Y, Ge L, Ye Z et al (2020) Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med* 46(11):1987–2000. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06209-w>
279. Gianforcaro A, Kurz M, Guyette FX et al (2017) Association of antiplatelet therapy with patient outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 121:98–103. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.10.007>
280. Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE et al (2018) American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv* 2(22):3198–3225. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022954>
281. Duranteau J, Taccone FS, Verhamme P, Ageno W, Force EVGT (2018) European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: intensive care. *Eur J Anaesthesiol* 35(2):142–146. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000707>
282. Llau JV, Kamphuisen P, Albaladejo P, Force EVGT (2018) European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: chronic treatments with antiplatelet agents. *Eur J Anaesthesiol* 35(2):139–141. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000716>
283. Van Poucke S, Stevens K, Marcus AE, Lance M (2014) Hypothermia: effects on platelet function and hemostasis. *Thromb J* 12(1):31. <https://doi.org/10.1186/s12959-014-0031-z>
284. Andremon O, du Cheyron D, Terzi N et al (2018) Endovascular cooling versus standard femoral catheters and intravascular complications: a propensity-matched cohort study. *Resuscitation* 124:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.12.014>

285. American Diabetes A. 15 (2019) Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 42(Suppl 1):S173–S181. <https://doi.org/10.2337/dc19-S015>
286. Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T et al (2007) Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med* 33(12):2093–2100. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0876-8> (In eng)
287. Investigators N-SS, Finfer S, Liu B et al (2012) Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 367(12):1108–1118. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204942>
288. Oddo M, Poole D, Helbok Ret al (2018) Fluid therapy in neurointensive care patients: ESICM consensus and clinical practice recommendations. *Intensive Care Med* 44(4):449–463. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5086-z>
289. Sandroni C, D'Arrigo S, Callaway CW et al (2016) The rate of brain death and organ donation in patients resuscitated from cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 42(11):1661–1671. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4549-3>
290. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F et al (2014) Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 40(12):1816–1831. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3470-x>
291. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group (1986) A randomized clinical study of cardiopulmonary-cerebral resuscitation: design, methods, and patient characteristics. *Am J Emerg Med* 4(1):72–86 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2868736)
292. Rankin J (1957) Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 2(5):200–215 (In eng) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13432835>)
293. Haywood K, Whitehead L, Nadkarni VM et al (2018) COSCA (core outcome set for cardiac arrest) in adults: an advisory statement from the international liaison committee on resuscitation. *Resuscitation* 127:147–163. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.03.022>
294. Banks JL, Marotta CA (2007) Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke* 38(3):1091–1096. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6>
295. Raina KD, Callaway C, Rittenberger JC, Holm MB (2008) Neurological and functional status following cardiac arrest: method and tool utility. *Resuscitation* 79(2):249–256. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.06.005>
296. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR (2007) Reliability of the modified rankin scale. *Stroke* 38(11):e144. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.490110> (author reply e145)
297. Sandroni C, Nolan JP (2015) Neuroprognostication after cardiac arrest in Europe: new timings and standards. *Resuscitation* 90:A4–A5. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.02.020>
298. Geocadin RG, Callaway CW, Fink EL et al (2019) Standards for studies of neurological prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 140(9):e517–e542. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000702>
299. Steinberg A, Callaway CW, Arnold RM et al (2019) Prognostication after cardiac arrest: Results of an international, multi-professional survey. *Resuscitation* 138:190–197. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.03.016>
300. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F et al (2014) Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation* 85(12):1779–1789. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.08.011>
301. Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW et al (2013) Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 2: Patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 84(10):1324–1338. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.06.020>
302. Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW et al (2013) Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 1: patients not treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 84(10):1310–1323. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.05.013>
303. Scarpino M, Carrai R, Lolli F et al (2020) Neurophysiology for predicting good and poor neurological outcome at 12 and 72 h after cardiac arrest: The ProNeCA multicentre prospective study. *Resuscitation* 147:95–103. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.11.014>
304. Scarpino M, Lanzo G, Lolli F et al (2018) Neurophysiological and neuroradiological multimodal approach for early poor outcome prediction after cardiac arrest. *Resuscitation* 129:114–120. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.04.016>
305. Zhou SE, Maciel CB, Ormseth CH, Beekman R, Gilmore EJ, Greer DM (2019) Distinct predictive values of current neuroprognostic guidelines in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* 139:343–350. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.03.035>
306. Dragnea I, Wise MP, Al-Subaie N et al (2017) Protocol-driven neurological prognostication and withdrawal of life-sustaining therapy after cardiac arrest and targeted temperature management. *Resuscitation* 117:50–57. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.05.014>
307. Sandroni C, Dell'anna AM, Tuijthart O, Geri G, Cariou A, Taccone FS (2016) Acute kidney injury after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Minerva Anestesiol* 82(9):989–999 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26957119>)
308. Paul M, Bougouin W, Geri G et al (2016) Delayed awakening after cardiac arrest: prevalence and risk factors in the Parisian registry. *Intensive Care Med* 42(7):1128–1136. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4349-9>
309. Nobile L, Taccone FS, Szakmany T et al (2016) The impact of extracerebral organ failure on outcome of patients after cardiac arrest: an observational study from the ICON database. *Crit Care* 20(1):368. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1528-6>
310. Taccone FS, Horn J, Storm C et al (2019) Death after awakening from post-anoxic coma: the "Best CPC" project. *Crit Care* 23(1):107. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2405-x>
311. Olson DM, Stutzman S, Saju C, Wilson M, Zhao W, Aiyagari V (2016) Interrater reliability of pupillary assessments. *Neurocrit Care* 24(2):251–257. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0182-1>
312. Solari D, Rossetti AO, Carteron L et al (2017) Early prediction of coma recovery after cardiac arrest with blinded pupillometry. *Ann Neurol* 81(6):804–810. <https://doi.org/10.1002/ana.24943>
313. Oddo M, Sandroni C, Citerio G et al (2018) Quantitative versus standard pupillary light reflex for early prognostication in comatose cardiac arrest patients: an international prospective multicenter double-blinded study. *Intensive Care Med* 44(12):2102–2111. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5448-6>
314. Wijidicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL (2005) Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol* 58(4):585–593
315. Maciel CB, Barden MM, Youn TS, Dhakar MB, Greer DM (2020) Neuroprognostication practices in postcardiac arrest patients: an international survey of critical care providers. *Crit Care Med* 48(2):e107–e114. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004107>
316. Moseby-Knappe M, Westhall E, Backman S et al (2020) Performance of a guideline-recommended algorithm for prognostication of poor neurological outcome after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 46(10):1852–1862. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06080-9>
317. van Zijl JC, Beudel M, vd Hoeven HJ, Lange F, Tijssen MA, Elting JW (2016) Electroencephalographic findings in posthypoxic myoclonus. *J Intensive Care Med* 31(4):270–275. <https://doi.org/10.1177/0885066615571533>
318. Kongpolprom N, Cholkraisuwat J (2018) Neurological prognostications for the therapeutic hypothermia among comatose survivors of cardiac arrest. *Indian J Crit Care Med* 22(7):509–518. https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_500_17
319. English WA, Giffin NJ, Nolan JP (2009) Myoclonus after cardiac arrest: pitfalls in diagnosis and prognosis. *Anaesthesia* 64(8):908–911. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.05939.x> (In eng)
320. Ruknudeen MI, Ramadoss R, Rajajee V, Grzeskowiak LE, Rajagopalan RE (2015) Early clinical prediction of neurological outcome following out of hospital cardiac arrest managed with therapeutic hypothermia. *Indian J Crit Care Med* 19(6):304–310. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.158256>
321. Friberg H, Cronberg T, Dunser MW, Duranteau J, Horn J, Oddo M (2015) Survey on current practices for neurological prognostication after cardiac arrest. *Resuscitation* 90:158–162. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.01.018>
322. Westhall E, Rosen I, Rundgren Met al (2018) Time to epileptiform activity and EEG background recovery are independent predictors after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol* 129(8):1660–1668. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.05.016>
323. Cloostermans MC, van Meulen FB, Eertman CJ, Hom HW, van Putten MJ (2012) Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 40(10):2867–2875. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31825b94f0>
324. Rundgren M, Westhall E, Cronberg T, Rosen I, Friberg H (2010) Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Crit Care Med* 38(9):1838–1844. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181ea1e7>
325. Oh SH, Park KN, Shon YM et al (2015) Continuous amplitude-integrated electroencephalographic monitoring is a useful prognostic tool for hypothermia-treated cardiac arrest patients.

- Circulation 132(12):1094–1103. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015754>
326. Jorgensen EO, Holm S (1998) The natural course of neurological recovery following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 36:111–122
 327. Drohan CM, Cardi AI, Rittenberger JC et al (2018) Resuscitation 124:132–137. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.11.068>
 328. Ruijter BJ, van Putten M, van den Bergh WM, Tromp SC, Hofmeijer J (2019) Propofol does not affect the reliability of early EEG for outcome prediction of comatose patients after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol* 130(8):1263–1270. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.04.707>
 329. Westhall E, Rossetti AO, van Rootselaar AF et al (2016) Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology* 86(16):1482–1490. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002462>
 330. Backman S, Cronberg T, Friberg H et al (2018) Highly malignant routine EEG predicts poor prognosis after cardiac arrest in the target temperature management trial. *Resuscitation* 131:24–28. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.07.024>
 331. Benarous L, Gavaret M, Soda Diop M et al (2019) Sources of interrater variability and prognostic value of standardized EEG features in post-anoxic coma after resuscitated cardiac arrest. *Clin Neurophysiol* 4:20–26. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2018.12.001>
 332. Caporro M, Rossetti AO, Seiler A et al (2019) Electromyographic reactivity measured with scalp-EEG contributes to prognostication after cardiac arrest. *Resuscitation* 138:146–152. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.03.014>
 333. Lamartine Monteiro M, Taccone FS, Depondt C et al (2016) The prognostic value of 48-h continuous EEG during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Neurocrit Care* 24(2):153–162. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0215-9>
 334. Ruijter BJ, Tjepkema-Cloostermans MC, Tromp SC et al (2019) Early electroencephalography for outcome prediction of postanoxic coma: a prospective cohort study. *Ann Neurol* 86(2):203–214. <https://doi.org/10.1002/ana.25518>
 335. Landis JR, Koch GG (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33(1):159–174
 336. Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJ (2014) Burst-suppression with identical bursts: a distinct EEG pattern with poor outcome in postanoxic coma. *Clin Neurophysiol* 125(5):947–954. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.10.017>
 337. Amorim E, Rittenberger JC, Zheng JJ et al (2016) Continuous EEG monitoring enhances multimodal outcome prediction in hypoxic-ischemic brain injury. *Resuscitation* 109:121–126. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.08.012>
 338. Leao RN, Avila P, Cavaco R, Germano N, Bento L (2015) Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: outcome predictors. *Rev Bras Ter Intensiva* 27(4):322–332. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150056>
 339. Duez CHV, Johnsen B, Ebbesen MQ et al (2019) Post resuscitation prognostication by EEG in 24 vs 48h of targeted temperature management. *Resuscitation* 135:145–152. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.10.035>
 340. Noirihomme Q, Lehemre R, Lugo ZD et al (2014) Automated analysis of background EEG and reactivity during therapeutic hypothermia in comatose patients after cardiac arrest. *Clin EEG Neurosci* 45(1):6–13. <https://doi.org/10.1177/1550059413509616>
 341. Rossetti AO, Tovar Quiroga DF, Juan E et al (2017) Electroencephalography predicts poor and good outcomes after cardiac arrest: a two-center study. *Crit Care Med* 45(7):e674–e682. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002337>
 342. Admiraal MM, van Rootselaar AF, Horn J (2017) Electroencephalographic reactivity testing in unconscious patients: a systematic review of methods and definitions. *Eur J Neurol* 24(2):245–254. <https://doi.org/10.1111/ene.13219>
 343. Admiraal MM, van Rootselaar AF, Hofmeijer J et al (2019) Electroencephalographic reactivity as predictor of neurological outcome in postanoxic coma: a multicenter prospective cohort study. *Ann Neurol* 86(1):17–27. <https://doi.org/10.1002/ana.25507>
 344. Alvarez V, Reinsberger C, Scirica B et al (2015) Continuous electrodermal activity as a potential novel neurophysiological biomarker of prognosis after cardiac arrest—A pilot study. *Resuscitation* 93:128–135. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.06.006>
 345. Grippo A, Carrai R, Scarpino M et al (2017) Neurophysiological prediction of neurological good and poor outcome in post-anoxic coma. *Acta Neurol Scand* 135(6):641–648. <https://doi.org/10.1111/ane.12659>
 346. Fatuzzo D, Beuchat I, Alvarez V, Novy J, Oddo M, Rossetti AO (2018) Does continuous EEG influence prognosis in patients after cardiac arrest? *Resuscitation* 132:29–32. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.08.023>
 347. Liu G, Su Y, Liu Y et al (2016) Predicting outcome in comatose patients: the role of EEG reactivity to Quantifiable electrical stimuli. *Evid Based Complement Alternat Med*. <https://doi.org/10.1155/2016/8273716>
 348. Sivaraju A, Gilmore EJ, Wira CR et al (2015) Prognostication of post-cardiac arrest coma: early clinical and electroencephalographic predictors of outcome. *Intensive Care Med* 41(7):1264–1272. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3834-x>
 349. Westhall E, Rosen I, Rossetti AO et al (2015) Interrater variability of EEG interpretation in comatose cardiac arrest patients. *Clin Neurophysiol* 126(12):2397–2404. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.03.017>
 350. Alvarez V, Oddo M, Rossetti AO (2013) Stimulus-induced rhythmic, periodic or ictal discharges (SIRPIDs) in comatose survivors of cardiac arrest: characteristics and prognostic value. *Clin Neurophysiol* 124(1):204–208. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.06.017>
 351. Sadaka F, Doerr D, Hindia J, Lee KP, Logan W (2015) Continuous electroencephalogram in comatose postcardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia: outcome prediction study. *J Intensive Care Med* 30(5):292–296. <https://doi.org/10.1177/0885066613517214>
 352. Ruijter BJ, van Putten MJ, Hofmeijer J (2015) Generalized epileptiform discharges in postanoxic encephalopathy: quantitative characterization in relation to outcome. *Epilepsia* 56(11):1845–1854. <https://doi.org/10.1111/epi.13202>
 353. De Santis P, Lamanna I, Mavroudakis N et al (2017) The potential role of auditory evoked potentials to assess prognosis in comatose survivors from cardiac arrest. *Resuscitation* 120:119–124. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.09.013>
 354. Amorim E, van der Stoel M, Nagaraj SB et al (2019) Quantitative EEG reactivity and machine learning for prognostication in hypoxic-ischemic brain injury. *Clin Neurophysiol* 130(10):1908–1916. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.07.014>
 355. Ruijter BJ, Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten M (2018) The prognostic value of discontinuous EEG patterns in postanoxic coma. *Clin Neurophysiol* 129(8):1534–1543. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.04.745>
 356. Nagaraj SB, Tjepkema-Cloostermans MC, Ruijter BJ, Hofmeijer J, van Putten M (2018) The revised cerebral recovery index improves predictions of neurological outcome after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol* 129(12):2557–2566. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.10.004>
 357. Eertmans W, Genbrugge C, Haesevoets G et al (2017) Recorded time periods of bispectral index values equal to zero predict neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care* 21(1):221. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1806-y>
 358. Park JH, Oh JH, Choi SP, Wee JH (2018) Neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest could be predicted with the help of bispectral-index during early targeted temperature management. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 26(1):59. <https://doi.org/10.1186/s13049-018-0529-7>
 359. Stammel P, Collignon O, Werer C, Sertznig C, Devaux Y (2014) Bispectral index to predict neurological outcome early after cardiac arrest. *Resuscitation* 85(12):1674–1680. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.09.009>
 360. Horn J, Tjepkema-Cloostermans MC (2017) Somatosensory evoked potentials in patients with hypoxic-ischemic brain injury. *Semin Neurol* 37(1):60–65. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1594252>
 361. Choi SP, Park KN, Wee JH et al (2017) Can somatosensory and visual evoked potentials predict neurological outcome during targeted temperature management in post cardiac arrest patients? *Resuscitation* 119:70–75. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.06.022>
 362. Dhakal LP, Sen A, Stanko CM et al (2016) Early absent pupillary light reflexes after cardiac arrest in patients treated with therapeutic hypothermia. *Ther Hypothermia Temp Manag* 6(3):116–121. <https://doi.org/10.1089/ther.2015.0035>
 363. Hofmeijer J, Beernink TM, Bosch FH, Beishuizen A, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJ (2015) Early EEG contributes to multimodal outcome prediction of postanoxic coma. *Neurology* 85(2):137–143. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001742>
 364. Huntgeburth M, Adler C, Rosenkranz S et al (2014) Changes in neuron-specific enolase are more suitable than its absolute serum levels for the prediction of neurologic outcome in hypothermia-treated patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Neurocrit Care* 20(3):358–366. <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9848-8>
 365. Kim SW, Oh JS, Park J et al (2018) Short-latency positive peak following N20 somatosensory evoked potential is superior to N20 in predicting neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 46(6):e545–e551. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003083>
 366. Maciel CB, Morawo AO, Tsao CY et al (2017) SSEP in therapeutic hypothermia era. *J Clin Neurophysiol* 34(5):469–475. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000392>
 367. Maia B, Roque R, Amaral-Silva A, Lourenco S, Bento L, Alcantara J (2013) Predicting outcome after cardiopulmonary arrest in therapeutic hypothermia patients: clinical, electrophysiological and imaging prognosticators. *Acta Med*

- Port 26(2):93–97 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23809738>)
368. Oddo M, Rossetti AO (2014) Early multimodal outcome prediction after cardiac arrest in patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 42(6):1340–1347. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000211>
369. Tsetsou S, Novy J, Pfeiffer C, Oddo M, Rossetti AO (2018) Multimodal outcome prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management: analysis at 36 degrees C. *Neurocrit Care* 28(1):104–109. <https://doi.org/10.1007/s12028-017-0393-8>
370. Amorim E, Ghassemi MM, Lee JW et al (2018) Estimating the false positive rate of absent somatosensory evoked potentials in cardiac arrest prognostication. *Crit Care Med* 46(12):e1213–e1221. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003436>
371. Pfeifer R, Weitzel S, Gunther A et al (2013) Investigation of the inter-observer variability effect on the prognostic value of somatosensory evoked potentials of the median nerve (SSEP) in cardiac arrest survivors using an SSEP classification. *Resuscitation* 84(10):1375–1381. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.05.016> (In eng)
372. Zandbergen EG, Hijdra A, de Haan RJ et al (2006) Interobserver variation in the interpretation of SSEPs in anoxic-ischaemic coma. *Clin Neurophysiol* 117(7):1529–1535
373. Helwig K, Seeger F, Holschermann H et al (2017) Elevated serum glial fibrillary acidic protein (GFAP) is associated with poor functional outcome after cardiopulmonary resuscitation. *Neurocrit Care* 27(1):68–74. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0371-6>
374. Mattsson N, Zetterberg H, Nielsen N et al (2017) Serum tau and neurological outcome in cardiac arrest. *Ann Neurol* 82(5):665–675. <https://doi.org/10.1002/ana.25067>
375. Rana OR, Schroder JW, Baukloh JK et al (2013) Neurofilament light chain as an early and sensitive predictor of long-term neurological outcome in patients after cardiac arrest. *Int J Cardiol* 168(2):1322–1327. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.016>
376. Streitberger KJ, Leithner C, Wattenberg M et al (2017) Neuron-specific enolase predicts poor outcome after cardiac arrest and targeted temperature management: a multicenter study on 1,053 patients. *Crit Care Med* 45(7):1145–1151. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002335>
377. Vondrakova D, Kruger A, Janotka M et al (2017) Association of neuron-specific enolase values with outcomes in cardiac arrest survivors is dependent on the time of sample collection. *Crit Care* 21(1):172. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1766-2>
378. Chung-Esaki HM, Mui G, Mlynash M, Eyngorn I, Catabay K, Hirsch KG (2018) The neuron specific enolase (NSE) ratio offers benefits over absolute value thresholds in post-cardiac arrest coma prognosis. *J Clin Neurosci* 57:99–104. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.08.020>
379. Duez CHV, Grejs AM, Jeppesen AN et al (2018) Neuron-specific enolase and S-100b in prolonged targeted temperature management after cardiac arrest: a randomised study. *Resuscitation* 122:79–86. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.11.052>
380. Jang JH, Park WB, Lim YS et al (2019) Combination of S100B and procalcitonin improves prognostic performance compared to either alone in patients with cardiac arrest: A prospective observational study. *Medicine* 98(6):e14496. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014496>
381. Pfeifer R, Franz M, Figulla HR (2014) Hypothermia after cardiac arrest does not affect serum levels of neuron-specific enolase and protein S-100b. *Acta Anaesthesiol Scand* 58(9):1093–1100. <https://doi.org/10.1111/aas.12386>
382. Wiberg S, Hassager C, Ståmmet P et al (2017) Single versus serial measurements of neuron-specific enolase and prediction of poor neurological outcome in persistently unconscious patients after out-of-hospital cardiac arrest—A TTM-trial Substudy. *Plos One* 12(1):e168894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168894>
383. Wihersaari L, Tiainen M, Skrifvars MB et al (2019) Usefulness of neuron specific enolase in prognostication after cardiac arrest: Impact of age and time to ROSC. *Resuscitation* 139:214–221. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.04.021>
384. Rundgren M, Cronberg T, Friberg H, Isaksson A (2014) Serum neuron specific enolase—impact of storage and measuring method. *BMC Res Notes* 7:726. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-726>
385. Ståmmet P, Dankiewicz J, Nielsen N et al (2017) Protein S100 as outcome predictor after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33 degrees C and 36 degrees C. *Crit Care* 21(1):153. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1729-7>
386. Wilson DH, Rissin DM, Kan CW et al (2016) The simoa HD-1 analyzer: a novel fully automated digital immunoassay analyzer with single-molecule sensitivity and multiplexing. *J Lab Autom* 21(4):533–547. <https://doi.org/10.1177/2211068215589580>
387. Wihersaari L, Ashton NJ, Reinikainen M et al (2020) Neurofilament light as an outcome predictor after cardiac arrest: a post hoc analysis of the COMACARE trial. *Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06218-9>
388. Keijzer HM, Hoedemaekers CWE, Meijer FJA, Tonino BAR, Klijn CJM, Hofmeijer J (2018) Brain imaging in comatose survivors of cardiac arrest: pathophysiological correlates and prognostic properties. *Resuscitation* 133:124–136. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.09.012>
389. Lee DH, Lee BK, Jeung KW et al (2018) Relationship between ventricular characteristics on brain computed tomography and 6-month neurological outcome in cardiac arrest survivors who underwent targeted temperature management. *Resuscitation* 129:37–42. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.06.008>
390. Scarpino M, Lolli F, Lanzo G et al (2019) Neurophysiology and neuroimaging accurately predict poor neurological outcome within 24 hours after cardiac arrest: The ProNeCA prospective multicentre prognostication study. *Resuscitation* 143:115–123. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.07.032>
391. Wang GN, Chen XF, Lv JR, Sun NN, Xu XQ, Zhang JS (2018) The prognostic value of gray-white matter ratio on brain computed tomography in adult comatose cardiac arrest survivors. *J Chin Med Assoc* 81(7):599–604. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2018.03.003>
392. Kim JH, Kim MJ, You JS et al (2019) Multimodal approach for neurologic prognostication of out-of-hospital cardiac arrest patients undergoing targeted temperature management. *Resuscitation* 134:33–40. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.11.007>
393. Lee BK, Kim WY, Shin J et al (2016) Prognostic value of gray matter to white matter ratio in hypoxic and non-hypoxic cardiac arrest with non-cardiac etiology. *Am J Emerg Med* 34(8):1583–1588. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.05.063>
394. Lee KS, Lee SE, Choi JY et al (2017) Useful computed tomography score for estimation of early neurologic outcome in post-cardiac arrest patients with therapeutic hypothermia. *Crit Care J* 81(11):1628–1635. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1327>
395. Oh JH, Choi SP, Wee JH, Park JH (2019) Inter-scanner variability in Hounsfield unit measured by CT of the brain and effect on gray-to-white matter ratio. *Am J Emerg Med* 37(4):680–684. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.07.016>
396. Lee BK, Jeung KW, Song KH et al (2015) Prognostic values of gray matter to white matter ratios on early brain computed tomography in adult comatose patients after out-of-hospital cardiac arrest of cardiac etiology. *Resuscitation* 96:46–52. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.027>
397. Moseby-Knappe M, Pellis T, Dragancea I et al (2017) Head computed tomography for prognostication of poor outcome in comatose patients after cardiac arrest and targeted temperature management. *Resuscitation* 119:89–94. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.06.027>
398. Sandroni C, D'Arrigo S, Nolan JP (2018) Prognostication after cardiac arrest. *Crit Care* 22(1):150. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2060-7>
399. Greer DM, Scripko PD, Wu O et al (2013) Hippocampal magnetic resonance imaging abnormalities in cardiac arrest are associated with poor outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 22(7):899–905. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.08.006>
400. Jang J, Oh SH, Nam Y et al (2019) Prognostic value of phase information of 2D T2*-weighted gradient echo brain imaging in cardiac arrest survivors: a preliminary study. *Resuscitation* 140:142–149. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.05.026>
401. Jeon CH, Park JS, Lee JH et al (2017) Comparison of brain computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging to predict early neurologic outcome before target temperature management comatose cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 118:21–26. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.06.021>
402. Ryoo SM, Jeon SB, Sohn CH et al (2015) Predicting outcome with diffusion-weighted imaging in cardiac arrest patients receiving hypothermia therapy: multicenter retrospective cohort study. *Crit Care Med* 43(11):2370–2377. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001263>
403. Kim J, Kim K, Hong S et al (2013) Low apparent diffusion coefficient cluster-based analysis of diffusion-weighted MRI for prognostication of out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 84(10):1393–1399. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.04.011>
404. Moon HK, Jang J, Park KN et al (2018) Quantitative analysis of relative volume of low apparent diffusion coefficient value can predict neurologic outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 126:36–42. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.02.020>
405. Hirsch KG, Fischbein N, Mlynash M et al (2020) Prognostic value of diffusion-weighted MRI for post-cardiac arrest coma. *Neurology* 94(16):e1684–e1692. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009289>

406. Bongiovanni F, Romagnosi F, Barbella G et al (2020) Standardized EEG analysis to reduce the uncertainty of outcome prognostication after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 46(5):963–972. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05921-6>
407. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N et al (2013) American Clinical Neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol* 30(1):1–27. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182784729>
408. Sharshar T, Citerio G, Andrews PJ et al (2014) Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. *Intensive Care Med* 40(4):484–495. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3214-y>
409. Sandroni C, Grippio A, Nolan JP (2020) ERC-ESICM guidelines for prognostication after cardiac arrest: time for an update. *Intensive Care Med* 46(10):1901–1903. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06224-x>
410. Beuchat I, Solari D, Novy J, Oddo M, Rossetti AO (2018) Standardized EEG interpretation in patients after cardiac arrest: correlation with other prognostic predictors. *Resuscitation* 126:143–146. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.03.012>
411. Fredland A, Backman S, Westhall E (2019) Stratifying comatose postanoxic patients for somatosensory evoked potentials using routine EEG. *Resuscitation* 143:17–21. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.07.027>
412. Beuchat I, Novy J, Barbella G, Oddo M, Rossetti AO (2020) EEG patterns associated with present cortical SSEP after cardiac arrest. *Acta Neurol Scand* 142(2):181–185. <https://doi.org/10.1111/ane.13264>
413. Scarpino M, Lolli F, Lanzo G et al (2020) Does a combination of ≥ 2 abnormal tests vs. the ERC-ESICM stepwise algorithm improve prediction of poor neurological outcome after cardiac arrest? A post-hoc analysis of the ProNeCA multicentre study. *Resuscitation*. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.12.003>
414. Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA et al (2012) Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann Neurol* 71(2):206–212. <https://doi.org/10.1002/ana.22632>
415. Hakimi K, Kinney G, Kraft G, Micklesen P, Robinson L (2009) Reliability in interpretation of median somatosensory evoked potentials in the setting of coma: factors and implications. *Neurocrit Care* 11(3):353–361. <https://doi.org/10.1007/s12028-009-9251-7>
416. Wijidicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S (2006) Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 67(2):203–210
417. Gold B, Puertas L, Davis SP et al (2014) Awakening after cardiac arrest and post resuscitation hypothermia: are we pulling the plug too early? *Resuscitation* 85(2):211–214. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.10.030>
418. Lybeck A, Cronberg T, Aneman A et al (2018) Time to awakening after cardiac arrest and the association with target temperature management. *Resuscitation* 126:166–171. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.01.027>
419. Nakstad ER, Staer-Jensen H, Wimmer H et al (2020) Late awakening, prognostic factors and long-term outcome in out-of-hospital cardiac arrest—results of the prospective Norwegian Cardio-Respiratory Arrest Study (NORCAST). *Resuscitation* 149:170–179. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.12.031>
420. Cronberg T, Kuiper M (2017) Withdrawal of life-sustaining therapy after cardiac arrest. *Semin Neurol* 37(1):81–87. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1595814>
421. Levin PD, Sprung CL (2005) Withdrawing and withholding life-sustaining therapies are not the same. *Crit Care* 9(3):230–232. <https://doi.org/10.1186/cc3487>
422. Sprung CL, Woodcock T, Sjøkvist P et al (2008) Reasons, considerations, difficulties and documentation of end-of-life decisions in European intensive care units: the ETHICUS Study. *Intensive Care Med* 34(2):271–277. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0927-1>
423. Sprung CL, Ricou B, Hartog CS et al (2019) Changes in end-of-life practices in European intensive care units from 1999 to 2016. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14608>
424. Elmer J, Torres C, Aufderheide TP et al (2016) Association of early withdrawal of life-sustaining therapy for perceived neurological prognosis with mortality after cardiac arrest. *Resuscitation* 102:127–135. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.01.016>
425. May TL, Ruthazer R, Riker RR et al (2019) Early withdrawal of life support after resuscitation from cardiac arrest is common and may result in additional deaths. *Resuscitation* 139:308–313. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.02.031>
426. Cochrane TI (2009) Unnecessary time pressure in refusal of life-sustaining therapies: fear of missing the opportunity to die. *Am J Bioeth* 9(4):47–54. <https://doi.org/10.1080/15265160902718857>
427. Kitzinger J, Kitzinger C (2013) The 'window of opportunity' for death after severe brain injury: family experiences. *Social Health Illn* 35(7):1095–1112. <https://doi.org/10.1111/1467-9566.12020>
428. Dale CM, Sinuff T, Morrison LJ, Golan E, Scales DC (2016) Understanding early decisions to withdraw life-sustaining therapy in cardiac arrest survivors. A qualitative investigation. *Ann Am Thorac Soc* 13(7):1115–1122. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201511-7510C>
429. Lazaridis C (2019) Withdrawal of life-sustaining treatments in perceived devastating brain injury: the key role of uncertainty. *Neurocrit Care* 30(1):33–41. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0595-8>
430. Downar J, Delaney JW, Hawryluck L, Kenny L (2016) Guidelines for the withdrawal of life-sustaining measures. *Intensive Care Med* 42(6):1003–1017. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4330-7>
431. Matthews EA, Magid-Bernstein J, Presciutti A et al (2017) Categorization of survival and death after cardiac arrest. *Resuscitation* 114:79–82. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.03.005>
432. Kim YJ, Ahn S, Sohn CH et al (2016) Long-term neurological outcomes in patients after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 101:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.01.004>
433. Petzinka VN, Endisch C, Streitberger KJ et al (2018) Unresponsive wakefulness or coma after cardiac arrest—a long-term follow-up study. *Resuscitation* 131:121–127. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.07.007>
434. Phelps R, Dumas F, Maynard C, Silver J, Rea T (2013) Cerebral performance category and long-term prognosis following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 41(5):1252–1257. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827ca975> (In eng)
435. Dyson K, Brown SP, May S et al (2019) International variation in survival after out-of-hospital cardiac arrest: a validation study of the Utstein template. *Resuscitation* 138:168–181. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.03.018>
436. Smith K, Andrew E, Lijovic M, Nehme Z, Bernard S (2015) Quality of life and functional outcomes 12 months after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 131(2):174–181. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011200>
437. Green CR, Botha JA, Tiruvoipati R (2015) Cognitive function, quality of life and mental health in survivors of four-of-hospital cardiac arrest: a review. *Anaesth Intensive Care* 43(5):568–576. <https://doi.org/10.1177/0310057X1504300504>
438. Wilder Schaaf KP, Artman LK, Peberdy MA et al (2013) Anxiety, depression, and PTSD following cardiac arrest: a systematic review of the literature. *Resuscitation* 84(7):873–877. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.11.021>
439. Sawyer KN (2020) Reintegration & recovery after surviving cardiac arrest: learning from the VACAR registry. *Resuscitation* 146:255–257. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.10.027>
440. Tiainen M, Poutiainen E, Oksanen T et al (2015) Functional outcome, cognition and quality of life after out-of-hospital cardiac arrest and therapeutic hypothermia: data from a randomized controlled trial. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 23:12. <https://doi.org/10.1186/s13049-014-0084-9>
441. Caro-Codon J, Rey JR, Lopez-de-Sa E et al (2018) Long-term neurological outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted-temperature management. *Resuscitation* 133:33–39. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.09.015>
442. Sабedra AR, Kristan J, Raina K et al (2015) Neurocognitive outcomes following successful resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* 90:67–72. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.02.023>
443. Lim C, Verfaellie M, Schnyer D, Lafleche G, Alexander MP (2014) Recovery, long-term cognitive outcome and quality of life following out-of-hospital cardiac arrest. *J Rehabil Med* 46(7):691–697. <https://doi.org/10.2340/16501977-1816>
444. Orbo M, Aslaksen PM, Larsby K, Schafer C, Tande PM, Anke A (2016) Alterations in cognitive outcome between 3 and 12 months in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 105:92–99. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.05.017>
445. Steinbusch CVM, van Heugten CM, Rasquin SMC, Verbunt JA, Moolaert VRM (2017) Cognitive impairments and subjective cognitive complaints after survival of cardiac arrest: A prospective longitudinal cohort study. *Resuscitation* 120:132–137. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.08.007>
446. Moolaert VRM, van Heugten CM, Gorgels TPM, Wade DT, Verbunt JA (2017) Long-term outcome after survival of a cardiac arrest: a prospective longitudinal cohort study. *Neurorehabil Neural Repair* 31(6):530–539. <https://doi.org/10.1177/1545968317697032>
447. Lilja G, Nilsson G, Nielsen N et al (2015) Anxiety and depression among out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 97:68–75. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.09.389>
448. Viktorissov A, Sunnerhagen KS, Johansson D, Herlitz J, Axelsson A (2019) One-year longitudinal

- study of psychological distress and self-assessed health in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *BMJ Open* 9(7):e29756. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029756>
449. Presciutti A, Sobczak E, Sumner JA et al (2019) The impact of psychological distress on long-term recovery perceptions in survivors of cardiac arrest. *J Crit Care* 50:227–233. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.12.011>
450. Rosman L, Ford J, Whited A et al (2016) Compound risk: history of traumatic stress predicts posttraumatic stress disorder symptoms and severity in sudden cardiac arrest survivors. *Eur J Cardiovasc Nurs* 15(5):372–379. <https://doi.org/10.1177/1474515115587165>
451. Juan E, De Lucia M, Beaud V et al (2018) How do you feel? Subjective perception of recovery as a reliable surrogate of cognitive and functional outcome in cardiac arrest survivors. *Crit Care Med* 46(4):e286–e293. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002946>
452. Lilja G, Nielsen N, Bro-Jeppesen J et al (2018) Return to work and participation in society after out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 11(1):e3566. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003566>
453. Geri G, Dumas F, Bonnetain F et al (2017) Predictors of long-term functional outcome and health-related quality of life after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 113:77–82. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.01.028>
454. Bohm M, Lilja G, Finnbogadottir H et al (2019) Detailed analysis of health-related quality of life after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 135:197–204. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.10.028>
455. Orbo M, Aslaksen PM, Larsby K et al (2015) Relevance of cognition to health-related quality of life in good-outcome survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Rehabil Med* 47(9):860–866. <https://doi.org/10.2340/16501977-1998>
456. Tiainen M, Vaahersalo J, Skrifvars MB, Hastbacka J, Gronlund J, Pettila V (2018) Surviving out-of-hospital cardiac arrest: the neurological and functional outcome and health-related quality of life one year later. *Resuscitation* 129:19–23. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.05.011>
457. Beesems SG, Wittebrood KM, de Haan RJ, Koster RW (2014) Cognitive function and quality of life after successful resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* 85(9):1269–1274. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.05.027>
458. Descatha A, Dumas F, Bougouin W, Cariou A, Geri G (2018) Work factors associated with return to work in out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 128:170–174. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.05.021>
459. Kearney J, Dyson K, Andrew E, Bernard S, Smith K (2020) Factors associated with return to work among survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 146:203–212. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.09.006>
460. Kragholm K, Wissenberg M, Mortensen RN et al (2015) Return to work in out-of-hospital cardiac arrest survivors: a nationwide register-based follow-up study. *Circulation* 131(19):1682–1690. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011366>
461. Larsson IM, Wallin E, Rubertsson S, Kristofferzon ML (2014) Health-related quality of life improves during the first six months after cardiac arrest and hypothermia treatment. *Resuscitation* 85(2):215–220. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.09.017>
462. Moolaert VR, Wachelder EM, Verbunt JA, Wade DT, van Heugten CM (2010) Determinants of quality of life in survivors of cardiac arrest. *J Rehabil Med* 42(6):553–558. <https://doi.org/10.2340/16501977-0547>
463. Bunch TJ, White RD, Khan AH, Packer DL (2004) Impact of age on long-term survival and quality of life following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 32(4):963–967 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15071386)
464. Viktorisson A, Sunnerhagen KS, Poder U, Herlitz J, Axelsson AB (2018) Well-being among survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a cross-sectional retrospective study in Sweden. *BMJ Open* 8(6):e21729. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021729>
465. Nehme Z, Andrew E, Bernard S, Smith K (2019) Sex differences in the quality-of-life and functional outcome of cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 137:21–28. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.01.034>
466. Verberne D, Moolaert V, Verbunt J, van Heugten C (2018) Factors predicting quality of life and societal participation after survival of a cardiac arrest: a prognostic longitudinal cohort study. *Resuscitation* 123:51–57. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.11.069>
467. Elliott VJ, Rodgers DL, Brett SJ (2011) Systematic review of quality of life and other patient-centred outcomes after cardiac arrest survival. *Resuscitation* 82(3):247–256. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.10.030> (In eng)
468. Haydon G, van der Riet P, Maguire J (2017) Survivors' quality of life after cardiopulmonary resuscitation: an integrative review of the literature. *Scand J Caring Sci* 31(1):6–26. <https://doi.org/10.1111/scs.12323>
469. Grasner JTH, Tjelmeland IBM, Wnent J, Masteron S, Lilja G, Bein B, Bottiger BW, Rosell-Ortiz F, Nolan JP, Bossaert L, Perkins GD (2021) European Resuscitation Council Guidelines 2021: Epidemiology of cardiac arrest in Europe. *Resuscitation*. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.007>
470. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS et al (2009) Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 373(9678):1874–1882. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60658-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60658-9)
471. Brummel NE, Girard TD, Ely EW et al (2014) Feasibility and safety of early combined cognitive and physical therapy for critically ill medical and surgical patients: the Activity and Cognitive Therapy in ICU (ACT-ICU) trial. *Intensive Care Med* 40(3):370–379. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3136-0>
472. Bonyk CS, Rengel KF, Pandharipande PP, Hughes CG (2019) In the ICU—delirium post cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 25(3):218–225. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000615>
473. Excellence NfHaC Rehabilitation after critical illness in adults. Clinical Guideline 83. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg83>. Zugriffen: 25.3.2021
474. Boyce LW, Goossens PH, Moolaert VR, Pound G, van Heugten CM (2019) Out-of-hospital cardiac arrest survivors need both cardiological and neurological rehabilitation! *Curr Opin Crit Care* 25(3):240–243. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000609>
475. Cronberg T, Greer DM, Lilja G, Moolaert V, Swindell P, Rossetti AO (2020) Brain injury after cardiac arrest: from prognostication of comatose patients to rehabilitation. *Lancet Neurol* 19(7):611–622. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30117-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30117-4)
476. Mion M, Al-Janabi F, Islam S et al (2020) Care after REsuscitation: implementation of the united kingdom's first dedicated multidisciplinary follow-up program for survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ther Hypothermia Temp Manag* 10(1):53–59. <https://doi.org/10.1089/ther.2018.0048>
477. Moolaert VR, van Heugten CM, Winkens B et al (2015) Early neurologically-focused follow-up after cardiac arrest improves quality of life at one year: a randomised controlled trial. *Int J Cardiol* 193:8–16. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.229>
478. Moolaert VR, Goossens M, Heijnders IL, Verbunt JA, Heugten CM (2016) Early neurologically focused follow-up after cardiac arrest is cost-effective: a trial-based economic evaluation. *Resuscitation* 106:30–36. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.015>
479. Moolaert VR, Verbunt JA, Bakx WG et al (2011) 'Stand still ... , and move on', a new early intervention service for cardiac arrest survivors and their caregivers: rationale and description of the intervention. *Clin Rehabil* 25(10):867–879. <https://doi.org/10.1177/0269215511399937>
480. Moolaert VR, van Haastregt JC, Wade DT, van Heugten CM, Verbunt JA (2014) 'Stand still ... , and move on', an early neurologically-focused follow-up for cardiac arrest survivors and their caregivers: a process evaluation. *BMC Health Serv Res* 14:34. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-34>
481. Lilja G (2017) Follow-up of cardiac arrest survivors: why, how, and when? A practical approach. *Semin Neurol* 37(1):88–93. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593859>
482. Boyce LW, Goossens PH (2017) Rehabilitation after cardiac arrest: integration of neurologic and cardiac rehabilitation. *Semin Neurol* 37(1):94–102. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593860>
483. Blennow Nordstrom E, Lilja G, Arestedt K et al (2017) Validity of the IQCODE-CA: an informant questionnaire on cognitive decline modified for a cardiac arrest population. *Resuscitation* 118:8–14. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.06.012>
484. van Heugten C, Rasquin S, Winkens I, Beusmans G, Verhey F (2007) Checklist for cognitive and emotional consequences following stroke (CLCE-24): development, usability and quality of the self-report version. *Clin Neurol Neurosurg* 109(3):257–262. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2006.10.002>
485. Blennow Nordstrom E, Lilja G (2019) Assessment of neurocognitive function after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 25(3):234–239. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000607>
486. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V et al (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 53(4):695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
487. Koller AC, Rittenberger JC, Repine MJ et al (2017) Comparison of three cognitive exams in cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 116:98–104. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.04.011>
488. Cicerone KD, Goldin Y, Ganci K et al (2019) Evidence-based cognitive rehabilitation: systematic review of the literature from 2009 through 2014. *Arch Phys Med Rehabil* 100(8):1515–1533. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.02.011>

489. Snaith RP (2003) The hospital anxiety and depression scale. *Health Qual Life Outcomes* 1:29. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-29>
490. Larsson IM, Wallin E, Rubertsson S, Kristoferzon ML (2013) Relatives' experiences during the next of kin's hospital stay after surviving cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Eur J Cardiovasc Nurs* 12(4):353–359. <https://doi.org/10.1177/1474515112459618>
491. Brown JP, Clark AM, Dalal H, Welch K, Taylor RS (2011) Patient education in the management of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008895.pub2>
492. Israelsson J, Lilja G, Bremer A, Stevenson-Agren J, Arestedt K (2016) Post cardiac arrest care and follow-up in Sweden—a national web-survey. *BMC Nurs* 15:1. <https://doi.org/10.1186/s12912-016-0123-0>
493. Sawyer KN, Brown F, Christensen R, Damino C, Newman MM, Kurz MC (2016) Surviving sudden cardiac arrest: a pilot qualitative survey study of survivors. *Ther Hypothermia Temp Manag* 6(2):76–84. <https://doi.org/10.1089/ther.2015.0031>
494. van Wijnen HG, Rasquin SM, van Heugten CM, Verbunt JA, Moolaert VR (2017) The impact of cardiac arrest on the long-term wellbeing and caregiver burden of family caregivers: a prospective cohort study. *Clin Rehabil* 31(9):1267–1275. <https://doi.org/10.1177/0269215516686155>
495. Zimmerli M, Tisljar K, Balestra GM, Langewitz W, Marsch S, Hunziker S (2014) Prevalence and risk factors for post-traumatic stress disorder in relatives of out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation* 85(6):801–808. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.02.022>
496. Van't Wout Hofland J, Moolaert V, van Heugten C, Verbunt J (2018) Long-term quality of life of caregivers of cardiac arrest survivors and the impact of witnessing a cardiac event of a close relative. *Resuscitation* 128:198–203. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.03.016>
497. Adiguzel E, Yasar E, Kesikburun S et al (2018) Are rehabilitation outcomes after severe anoxic brain injury different from severe traumatic brain injury? A matched case-control study. *Int J Rehabil Res* 41(1):47–51. <https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000261>
498. Shah MK, Carayannopoulos AG, Burke DT, Al-Adawi S (2007) A comparison of functional outcomes in hypoxia and traumatic brain injury: a pilot study. *J Neurol Sci* 260(1–2):95–99. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.04.012>
499. Fertl E, Vass K, Sterz F, Gabriel H, Auff E (2000) Neurological rehabilitation of severely disabled cardiac arrest survivors. Part I. Course of post-acute inpatient treatment. *Resuscitation* 47(3):231–239 (In eng)
500. Jolliffe L, Lannin NA, Cadilhac DA, Hoffmann T (2018) Systematic review of clinical practice guidelines to identify recommendations for rehabilitation after stroke and other acquired brain injuries. *Bmj Open* 8(2):e18791. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018791>
501. Lee SY, Amatya B, Judson R et al (2019) Clinical practice guidelines for rehabilitation in traumatic brain injury: a critical appraisal. *Brain Inj* 33(10):1263–1271. <https://doi.org/10.1080/02699052.2019.1641747>
502. Winstein CJ, Stein J, Arena R et al (2016) Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 47(6):e98–e169. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000098>
503. Needham DM, Davidson J, Cohen H et al (2012) Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 40(2):502–509. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232da75>
504. Mehlhorn J, Freytag A, Schmidt K et al (2014) Rehabilitation interventions for postintensive care syndrome: a systematic review. *Crit Care Med* 42(5):1263–1271. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000148>
505. Walsh TS, Salisbury LG, Merriweather JL et al (2015) Increased hospital-based physical rehabilitation and information provision after intensive care unit discharge: the RECOVER randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 175(6):901–910. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0822>
506. Anderson L, Taylor RS (2014) Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011273.pub2>
507. Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S et al (2014) Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 21(6):664–681. <https://doi.org/10.1177/2047487312449597>
508. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 37(29):2315–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
509. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N et al (2016) Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub3>
510. Taylor RS, Dalal H, Jolly K, Moxham T, Zawada A (2010) Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007130.pub2>
511. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD et al (2010) Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European cardiac rehabilitation inventory survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 17(4):410–418. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e328334f42d>
512. Kakos LS, Szabo AJ, Gunstad J et al (2010) Reduced executive functioning is associated with poorer outcome in cardiac rehabilitation. *Prev Cardiol* 13(3):100–103. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7141.2009.00065.x>
513. Franklin BA (2010) Cognitive impairment: a new predictor of exercise trainability and outcomes in cardiac rehabilitation? *Prev Cardiol* 13(3):97–99. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7141.2010.00077.x>
514. Larsen KK, Christensen B, Sondergaard J, Vester-gaard M (2013) Depressive symptoms and risk of new cardiovascular events or death in patients with myocardial infarction: a population-based longitudinal study examining health behaviors and health care interventions. *Plos One* 8(9):e74393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074393>
515. Wilson BA (2000) Compensating for cognitive deficits following brain injury. *Neuropsychol Rev* 10(4):233–243. <https://doi.org/10.1023/a:1026464827874>
516. Zedlitz AM, Rietveld TC, Geurts AC, Fasotti L (2012) Cognitive and graded activity training can alleviate persistent fatigue after stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke* 43(4):1046–1051. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.632117>
517. Wylie GR, Flashman LA (2017) Understanding the interplay between mild traumatic brain injury and cognitive fatigue: models and treatments. *Concussion* 2(4):CNC50. <https://doi.org/10.2217/cnc-2017-0003>
518. Kim YJ, Rogers JC, Raina KD et al (2017) Solving fatigue-related problems with cardiac arrest survivors living in the community. *Resuscitation* 118:70–74. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.07.005>
519. Kim YJ, Rogers JC, Raina KD et al (2016) An intervention for cardiac arrest survivors with chronic fatigue: A feasibility study with preliminary outcomes. *Resuscitation* 105:109–115. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.05.020>
520. Dougherty CM, Thompson EA, Lewis FM (2005) Long-term outcomes of a telephone intervention after an ICD. *Pacing Clin Electrophysiol* 28(11):1157–1167. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2005.09500.x>
521. Cowan MJ, Pike KC, Budzynski HK (2001) Psychosocial nursing therapy following sudden cardiac arrest: impact on two-year survival. *Nurs Res* 50(2):68–76 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11302295>)
522. Dougherty CM, Pyper GP, Frasz HA (2004) Description of a nursing intervention program after an implantable cardioverter defibrillator. *Heart Lung* 33(3):183–190. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2004.01.003>
523. Bendorf A, Kelly PJ, Kerridge IH et al (2013) An international comparison of the effect of policy shifts to organ donation following cardiocirculatory death (DCD) on donation rates after brain death (DBD) and transplantation rates. *Plos One* 8(5):e62010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062010>
524. Nolan JP, Ferrando P, Soar J et al (2016) Increasing survival after admission to UK critical care units following cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care* 20(1):219. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1390-6>
525. Thuong M, Ruiz A, Evrard P et al (2016) New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int* 29(7):749–759. <https://doi.org/10.1111/tri.12776>
526. Sandroni C, Adrie C, Cavallaro F et al (2010) Are patients brain-dead after successful resuscitation from cardiac arrest suitable as organ donors? A systematic review. *Resuscitation* 81(12):1609–1614. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.08.037> ((Comparative Study Review) (In eng))
527. West S, Soar J, Callaway CW (2016) The viability of transplanting organs from donors who underwent cardiopulmonary resuscitation: a systematic review. *Resuscitation* 108:27–33. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.07.229>
528. Minambres E, Rubio JJ, Coll E, Dominguez-Gil B (2018) Donation after circulatory death and its expansion in Spain. *Curr Opin Organ Transplant* 23(1):120–129. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000480>

529. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ et al (2020) 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm*. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.10.010>
530. Ranthe MF, Winkel BG, Andersen EW et al (2013) Risk of cardiovascular disease in family members of young sudden cardiac death victims. *Eur Heart J* 34(7):503–511. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs350>
531. Skinner JR (2013) Investigation following resuscitated cardiac arrest. *Arch Dis Child* 98(1):66–71. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-301515>
532. Skinner JR (2012) Investigating sudden unexpected death in the young: a chance to prevent further deaths. *Resuscitation* 83(10):1185–1186. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.06.018>
533. Fellmann F, van El Charron CGP et al (2019) European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. *Eur J Hum Genet* 27(12):1763–1773. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0445-y>
534. Sinha SS, Chen LM, Nallamothu BK (2014) Survival by the fittest: hospital-level variation in quality of resuscitation care. *JAMA* 311(1):e768. <https://doi.org/10.1161/JAMA.113.000768>
535. Carr BG, Goyal M, Band RA et al (2009) A national analysis of the relationship between hospital factors and post-cardiac arrest mortality. *Intensive Care Med* 35(3):505–511. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1335-x> (In eng)
536. May TL, Lary CW, Riker RR et al (2019) Variability in functional outcome and treatment practices by treatment center after out-of-hospital cardiac arrest: analysis of International Cardiac Arrest Registry. *Intensive Care Med* 45(5):637–646. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05580-7>
537. Matsuyama T, Kiyohara K, Kitamura T et al (2017) Hospital characteristics and favourable neurological outcome among patients with out-of-hospital cardiac arrest in Osaka, Japan. *Resuscitation* 110:146–153. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.11.009>
538. Tagami T, Hirata K, Takeshige T et al (2012) Implementation of the fifth link of the chain of survival concept for out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 126(5):589–597. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.086173>
539. Kragholm K, Malta Hansen C, Dupre ME et al (2017) Direct transport to a percutaneous cardiac intervention center and outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 10(6):e3414. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003414>
540. Spate DW, Bobrow BJ, Stolz U et al (2014) Statewide regionalization of postarrest care for out-of-hospital cardiac arrest: association with survival and neurologic outcome. *Ann Emerg Med* 64(5):496–506e1. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.05.028>
541. Couper K, Kimani PK, Gale CP et al (2018) Patient, health service factors and variation in mortality following resuscitated out-of-hospital cardiac arrest in acute coronary syndrome: analysis of the Myocardial Ischaemia National Audit Project. *Resuscitation* 124:49–57. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.01.011>
542. Soholm H, Kjaergaard J, Bro-Jeppesen J et al (2015) Prognostic implications of level-of-care at tertiary heart centers compared with other hospitals after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 8(3):268–276. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.001767>
543. Elmer J, Callaway CW, Chang CH et al (2019) Long-term outcomes of out-of-hospital cardiac arrest care at regionalized centers. *Ann Emerg Med* 73(1):29–39. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.05.018>
544. Elmer J, Rittenberger JC, Coppler PJ et al (2016) Long-term survival benefit from treatment at a specialty center after cardiac arrest. *Resuscitation* 108:48–53. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.09.008>
545. Andrew E, Nehme Z, Wolfe R, Bernard S, Smith K (2017) Long-term survival following out-of-hospital cardiac arrest. *Heart* 103(14):1104–1110. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310485>
546. Mumma BE, Diercks DB, Wilson MD, Holmes JF (2015) Association between treatment at an ST-segment elevation myocardial infarction center and neurologic recovery after out-of-hospital cardiac arrest. *Am Heart J* 170(3):516–523. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.05.020>
547. Tranberg T, Lippert FK, Christensen EF et al (2017) Distance to invasive heart centre, performance of acute coronary angiography, and angioplasty and associated outcome in out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide study. *Eur Heart J* 38(21):1645–1652. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx104>
548. Cournoyer A, Notebaert E, de Montigny L et al (2018) Impact of the direct transfer to percutaneous coronary intervention-capable hospitals on survival to hospital discharge for patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 125:28–33. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.01.048>
549. Lick CJ, Aufderheide TP, Niskanen RA et al (2011) TakeHeartAmerica: a comprehensive, community-wide, systems-based approach to the treatment of cardiac arrest. *Crit Care Med* 39(1):26–33. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181fa7ce4>
550. Stub D, Smith K, Bray JE, Bernard S, Duffy SJ, Kaye DM (2011) Hospital characteristics are associated with patient outcomes following out-of-hospital cardiac arrest. *Heart* 97(18):1489–1494. <https://doi.org/10.1136/hrt.2011.226431>
551. Chocron R, Bougouin W, Beganton F et al (2017) Are characteristics of hospitals associated with outcome after cardiac arrest? Insights from the Great Paris registry. *Resuscitation* 118:63–69. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.06.019>
552. Lai CY, Lin FH, Chu H et al (2018) Survival factors of hospitalized out-of-hospital cardiac arrest patients in Taiwan: a retrospective study. *Plos One* 13(2):e191954. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191954>
553. Soholm H, Wachtell K, Nielsen SL et al (2013) Tertiary centres have improved survival compared to other hospitals in the Copenhagen area after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 84(2):162–167. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.06.029> (Comparative Study)
554. McKenzie N, Williams TA, Ho KM et al (2018) Direct transport to a PCI-capable hospital is associated with improved survival after adult out-of-hospital cardiac arrest of medical aetiology. *Resuscitation* 128:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.04.039>
555. Brooks SC, Scales DC, Pinto R et al (2016) The postcardiac arrest consult team: impact on hospital care processes for out-of-hospital cardiac arrest patients. *Crit Care Med* 44(11):2037–2044. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001863>
556. Seiner J, Polasek R, Lejsek J, Strycek M, Karasek J (2018) Cardiac arrest center—one-year experience of the regional hospital Liberec. *Cor Vasa* 60:e234–e238
557. Harnod D, Ma MHM, Chang WH, Chang RE, Chang CH (2013) Mortality factors in out-of-hospital cardiac arrest patients: a nationwide population-based study in Taiwan. *Int J Gerontol* 7:216–220
558. Patterson T, Perkins GD, Joseph J et al (2017) A Randomised trial of Expedited transfer to a cardiac arrest centre for non-ST elevation ventricular fibrillation out-of-hospital cardiac arrest: the ARREST pilot randomised trial. *Resuscitation* 115:185–191. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.01.020>