

Resuscitation

2015 Korean Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care

## 제 4부: 심정지 후 통합 치료

가톨릭대학교 의과대학 응급의학교실<sup>1</sup>, 전남대학교 의과대학 응급의학교실<sup>2</sup>, 동아대학교 의과대학 내과학교실<sup>3</sup>, 연세대학교 의과대학 마취통증의학교실<sup>4</sup>, 연세대학교 의과대학 응급의학교실<sup>5</sup>, 연세대학교 원주의과대학 응급의학교실<sup>6</sup>

김영민<sup>1</sup> · 박규남<sup>1</sup> · 최승필<sup>1</sup> · 이병국<sup>2</sup> · 박경일<sup>3</sup> · 김정민<sup>4</sup> · 김지훈<sup>1</sup> · 정성필<sup>5</sup> · 황성오<sup>6</sup>  
2015 심폐소생술 가이드라인 심정지 후 치료 전문위원회

양질의 심정지 후 통합치료가 심정지 환자의 예후, 특히 신경학적 회복에 중요한 영향을 줄 수 있음이 인식되면서 많은 연구보고들이 이어져왔다. 이번 2015년 심폐소생술 가이드라인에서도 심정지 후 통합치료는 효과적인 전문소생술과 함께 핵심적인 생존사슬 중 하나로 강조되고 있다. 이번 가이드라인에는 보다 체계적으로 고찰된 과학적 근거들이 반영되어 각 세부영역의 권고내용이 부분적으로 개정되거나 새롭게 추가되었다.

### 심정지 후 증후군

원인에 관계없이 소생술 후 자발순환이 회복된 심정지 환자에서는 심정지 동안 및 자발순환 회복 직후부터 진행되는 전신 허혈 및 재관류에 따른 복잡한 병태생리적 변화가 진행되면서 여러 장기 손상이 초래될 수 있는데, 이를 심정지 후 증후군(post-cardiac arrest syndrome)이라 한다<sup>1)</sup>. 심정지 후 증후군은 크게 심정지 후 뇌 손상, 심정지 후 심근 기능부전, 전신 허혈/재관류 반응, 그리고 촉발 원인 질환으로 구성된다. 심정지 후 증후군의 중증도는 심정지 원인과 기간에 따라 다양하고 동반되는 뇌 손상, 심근 기능부전, 전신 허혈/재관류 반응의 정도 따라 다양한 임상경과를 보일 수 있다. 따라서 심정지 후 증후군이 치료과정에서

는 개별 환자에 맞추어진 적절한 집중치료가 요구된다.

심정지 후 뇌 손상은 혼수, 발작, 다양한 수준의 신경인지 장애 그리고 뇌사 등의 형태로 나타날 수 있는데, 뇌 미세순환장애, 뇌 자동조절능 손상, 저혈압, 저탄산혈증, 저산소혈증, 고열, 저혈당, 고혈당 그리고 발작 등에 의해 악화될 수 있다<sup>1)</sup>. 심정지 후 심근기능부전은 심정지 후 흔히 발생하지만, 대개는 2-3일 내에 회복된다<sup>2-4)</sup>. 전신 허혈/재관류 반응은 면역과 응고기전에 영향을 미쳐 다발성 장기부전을 초래하고, 감염의 위험을 증가시킬 수 있다<sup>5-9)</sup>. 또한 심정지 후 증후군은 혈관 내 용적 감소, 혈관확장, 혈관내피손상, 그리고 전신 미세순환 장애 등의 폐혈증과 유사한 임상양상을 보인다<sup>10-15)</sup>.

### 심정지 후 통합 치료의 목표

심정지로부터 자발순환이 회복 후에는 여러 장기의 기능 장애가 발생할 수 있으므로 통합 치료가 필요하다. 통합 치료란 심정지로부터 소생된 환자를 신경학적으로 회복시키기 위한 모든 치료를 말한다. 통합치료에는 기도 확보, 적절한 산소화 및 환기를 통한 호흡 유지, 혈액학적 감시, 체액 보충, 혈관수축제 투여 등을 통한 순환 유지, 급성관상동맥증후군에 대한 중재 등 심정지 유발 원인에 대한 치료, 체온 조절, 혈당 조절, 발작 조절 등을 통한 추가적인 뇌 손상 완화, 신경학적 예후 예측, 그리고 재활치료 등이 포함된다. 심정지 후 자발순환이 회복된 환자에 대한 심정지 후 통합치료는 체계화된 프로토콜을 사용한 다학제간 협력 치료가 필요하다. 심정지 후 통합치료의 단계별 목표는 다음과 같다<sup>16)</sup>.

책임저자: 김 영 민  
서울특별시 서초구 반포대로 222  
가톨릭대학교 서울성모병원 응급의학과  
Tel: 02) 2258-6302, Fax: 02) 2258-1997  
E-mail: emart@catholic.ac.kr

박 규 남  
서울특별시 서초구 반포대로 222  
가톨릭대학교 서울성모병원 응급의학과  
Tel: 02) 2258-1987, Fax: 02) 2258-1997  
E-mail: emsky@catholic.ac.kr

접수일: 2016년 3월 8일, 1차 교정일: 2016년 4월 1일  
게재승인일: 2016년 4월 5일

\* 이 논문은 Clin Exp Emerg Med 2016 Vol 3(S)에 보고된 연구에 기초한 것이다.

- 자발순환회복 후 심폐 기능과 주요 장기 관류의 최적화
- 심정지 후 통합 치료가 가능한 적절한 병원이나 중환자실로 환자 이송
- 심정지 유발 원인의 확인과 치료 그리고 재발 방지
- 생존과 신경학적 회복을 위한 체온 조절
- 급성 관상동맥증후군의 확인과 중재
- 폐 손상을 최소화하기 위한 적정 기계 환기
- 다발성 장기부전의 예측, 치료 및 예방

- 신경학적 예후에 대한 객관적 평가
- 재활이 필요한 생존자에게 적절한 재활치료 제공

## 심정지 후 통합 치료 전략(Fig. 1, Table 1)

### 1. 기도 확보 및 호흡 유지

심정지로부터 자발순환이 회복된 후 의식이 없는 환자는 기관삽관으로 기도를 확보하고 파형 호기말이산화탄소분압을 측정하여 삽관위치를 확인한 후, 파형 호기말이산화탄소분압을 지속적으로 감시하면서 기계환기를 시행한다. 적절한 동맥혈 산소분압이나 산소포화도 감시장치가 부착되기 전까지는 이용 가능한 최대 농도의 산소를 공급한다. 일단 신뢰할 수 있는 방법으로 감시장치가 부착되면 동맥혈 산소포화도를 감시하면서 흡입산소의 농도를 조절해야

한다. 한 환자등록체계 연구에서 자발순환회복 후 24시간 이내에 나타난 고산소혈증은 저산소혈증이나 정상산소혈증과 비교하여 나쁜 예후와 연관이 있음이 보고되었다<sup>17)</sup>. 또 다른 연구에서는 고산소혈증이 나쁜 예후에 대해 일정 수준의 임계점을 가진 게 아니라 용량 의존적인 관계를 가지는 것으로 분석되었다<sup>18)</sup>. 경도 저체온치료를 받은 심정지 환자군을 대상으로 한 연구에서도 고산소혈증은 나쁜 예후와 연관이 있는 것으로 보고되었다<sup>19)</sup>. 반면에 12,000여명의 심정지 환자를 대상으로 흡입산소농도, 병의 중증도를 보정하였더니 고산소혈증이 사망과 연관이 없었다고 보고한 연구도 있었다<sup>20)</sup>. 14개의 관찰연구들을 메타 분석한 결과에서도 고산소혈증과 예후와의 관계가 이질적임이 확인되었다<sup>21)</sup>. 이와 같이 적절한 흡입산소 농도나 동맥혈 산소포화도 목표범위를 정할 수 있는 결정적인 연구가 아직까지 없다. 따라서 저산소혈증을 피하고 불필요한 고농

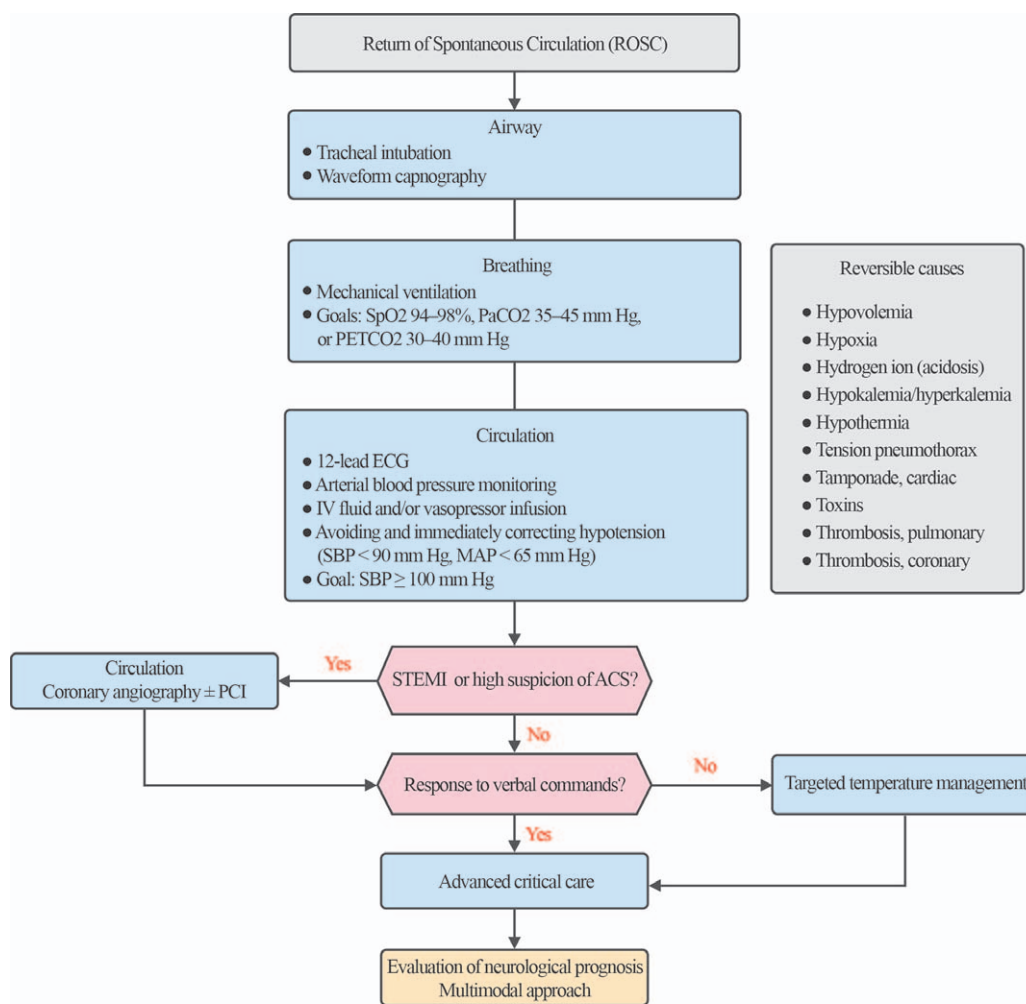


Fig. 1. Post-cardiac arrest care algorithm.

SpO2: oxygen saturation, PaCO2: arterial oxygen tension, PETCO2: partial pressure of end-tidal carbon dioxide, ECG: electrocardiography, IV: intravenous, SBP: systolic blood pressure, MAP: mean arterial pressure, PCI: percutaneous coronary intervention, STEMI: ST-elevation myocardial infarction, ACS: acute coronary syndrome

도의 산소투여에 의한 산소독성을 피하기 위해 동맥혈 산소포화도는 94-98% 정도로 유지할 것을 제안한다.

저탄산혈증은 뇌혈관을 수축시켜 뇌혈류를 감소시킨다<sup>22)</sup>. 심정지 환자 등록체계를 이용한 관찰연구들에서 저탄산혈증은 나쁜 신경학적 예후와의 연관이 있음이 보고되었다<sup>23,24)</sup>. 두 개의 관찰연구들에서 경도의 고탄산혈증이 중환자실에서 심정지 환자의 더 나은 신경학적 예후와 연관이 있음이 보고되었다<sup>23,25)</sup>. 하지만, 다른 여러 연구들에서는 고탄산혈증이 예후와 일관된 연관성을 보여주지 못했다<sup>23-26)</sup>. 따라서 정상탄산혈증(동맥혈 이산화탄소분압 35-45 mmHg 또는 호기말 이산화탄소분압 30-40 mmHg)을 목표로 환기를 조절할 것을 제안한다.

## 2. 순환 유지

### 1) 혈액학적 안정화

심정지로부터 회복되더라도 심근 기능부전과 전신 허혈/제관류 반응으로 인해 혈액학적으로 불안정한 상태가 흔히 동반된다<sup>2)</sup>. 따라서 자발순환 회복 직후 심전도 감시와 함께 신속히 동맥카테터를 삽입하여 동맥압을 지속적으로 감시한다. 만약 동맥카테터를 삽입할 수 없는 경우에는 혈액학적으로 안정될 때까지 비침습적 혈압을 자주 측정해야 한다. 심정지 후 심근 기능부전은 도부타민과 같은 수축촉진제가 도움이 될 수 있다<sup>27)</sup>. 또한 전신 염증반응으로 인해 혈관확장이 일어나므로 도파민이나 노르에피네프린이 필요할 수 있고, 때에 따라서는 수액 공급이 효과적인 처치가 될 수도 있다<sup>2)</sup>. 수액 공급이나 약물을 투여함에도 혈액학적으로 불안정한 상태가 지속되면 순환을 보조하는 장치를 사용해 볼 수도 있다<sup>28)</sup>.

심정지 환자를 대상으로 하여 혈압과 예후와의 관계를 평가한 관찰연구들은 있지만, 특정 혈압을 목표로 하는 대

조군 연구는 없다. 혈액학적 기준 없이 치료하는 것에 비해 특정 혈액학적 기준(평균 동맥압 > 65 mmHg)를 세우고 치료하는 것이 신경학적, 기능적인 예후를 향상시킬 수 있는 지에 대한 한 개의 관찰연구가 있다. 이 연구는 심폐소생술 후 수축기 혈압이 90 mmHg 이하인 군이 그렇지 않은 군에 비해서 사망률이 높았고, 기능적 회복이 감소하였다고 보고하였다<sup>29)</sup>. 생존율을 비교한 2개의 후향적 연구는 심폐소생술 후 수축기 혈압을 각각 90 mmHg 이하, 100 mmHg 이하로 유지한 경우, 생존율이 감소한다고 보고하였다<sup>30,31)</sup>. 묶음 치료(bundle of care)를 제공하기 전과 후를 비교한 연구들에서 혈압을 단독으로 떼어내어 그 효과를 판정할 수는 없다. 특히 특정 혈압 기준에 대해서는 연구마다 상이한 결과를 보여주어 임상적인 치료 목표 혈압을 결정하기에는 기존의 연구들의 근거 수준이 매우 낮다.

묶음 치료 적용이 심폐소생술 후 신경학적인 예후에 미치는 영향에 대한 연구는 총 7개가 있으며 연구마다 결과가 상이하다. 특정 목표 혈압이 신경학적 예후와 관련이 없다는 연구가 있다. 목표 평균 동맥압을 80 mmHg 이상으로 설정한 연구와 평균 동맥압이 75 mmHg 이하로 감소할 때 증재를 한 연구가 있으며, 두 연구 모두 혈액학적 기준을 포함한 묶음치료 적용과 신경학적 예후는 상관이 없었다고 보고하였다<sup>32,33)</sup>. 하지만 목표 혈압기준을 포함하는 묶음 치료 적용이 신경학적인 예후를 향상시킨다는 상반된 연구들도 있다. 두 개의 전향적 관찰연구에서 평균 동맥압을 65 mmHg 이상 유지하는 것이 신경학적 예후가 향상되었다고 보고되었으며, 자발순환회복 후 2시간째 평균 동맥압을 100 mmHg 이상 유지한 군에서 신경학적 양호하였으며 평균 동맥압과 신경학적 회복이 직접적인 연관이 있다고 발표한 연구도 있다<sup>34-36)</sup>. 또 다른 연구에서도 신경학적으로 예후가 좋았던 대상자에서 시간가중 평균 동맥압이

**Table 1.** ABCs in adult immediate post-cardiac arrest care

Strategy	Doses/Details
Airway	Consider tracheal intubation and waveform capnography.
Breathing - Oxygenation	Avoid hypoxemia. Goal: Titrate FiO <sub>2</sub> to achieve SpO <sub>2</sub> 94-98%
Breathing - Ventilation	Avoid excessive ventilation. Goal: Titrate to target PaCO <sub>2</sub> 35-45 mm Hg or ETCO <sub>2</sub> 30-40 mm Hg
Circulation - Hemodynamics	Avoiding and immediately correcting hypotension. (systolic blood pressure < 90 mm Hg; mean arterial pressure < 65 mm Hg) Goal: Systolic blood pressure ≥ 100 mm Hg
Circulation - Vasoactive drugs	Norepinephrine: 0.1-0.5 mcg/kg/min Dopamine: 5-10 mcg/kg/min Epinephrine: 0.1-0.5 mcg/kg/min
Correct the reversible causes	Hypovolemia, Hypoxia, Hydrogen ion (acidosis), Hypokalemia/hyperkalemia, Hypothermia, Tension pneumothorax, Tamponade (cardiac), Toxins, Thrombosis, (pulmonary), Thrombosis (coronary)

FiO<sub>2</sub>: fraction of inspired oxygen, SpO<sub>2</sub>: oxygen saturation, PaCO<sub>2</sub>: arterial oxygen tension, PETCO<sub>2</sub>: partial pressure of end-tidal carbon dioxide

70 mmHg 이상으로 유지되는 것이 신경학적 예후와 높은 상관성이 있다고 보고한 바 있다<sup>37)</sup>. 묶음 치료 적용이 심폐소생술 후 생존율에 미치는 영향에 대한 연구는 총 2개의 전후 관찰연구가 있으며, 각 연구에서 각각 목표 평균 동맥압 80 mmHg 이상, 65 mmHg 이상을 포함하는 묶음 치료 적용 시 생존율에 유의한 차이를 보이지 않았다<sup>32,34)</sup>.

따라서 소생술 후 치료에 있어서 특정 혈액학적 기준을 결정하기에는 아직 근거가 부족하다. 자발순환회복 후 저혈압(수축기혈압 90 mmHg 이하 또는 평균 동맥압 65 mmHg 이하)은 빨리 교정하도록 하고 혈액학적 기준은 개별 환자에 맞추어 결정하도록 하는데 수축기혈압을 100 mmHg 이상으로 유지할 것을 제안한다.

## 2) 심정지 원인 조사 및 치료

전문소생술 동안과 마찬가지로 자발순환 회복 후에도 소생술팀은 심정지의 원인들 중 가역적인 원인들(저혈량혈증, 저산소증, 대사성산증, 저/고칼륨혈증, 저체온, 폐색전증, 심근경색, 긴장성 기흉, 심장눌림증, 약물중독 등)을 조사하고 치료하기 위해 노력해야 한다.

### (1) 급성관상동맥중후군의 중재

급성관상동맥중후군은 심인성 심정지의 가장 흔한 원인이다<sup>38,39)</sup>. 따라서 자발순환회복 즉시 12유도 심전도 검사와 심장 표지자 검사를 시행해서 급성관상동맥중후군 여부를 확인해야 한다<sup>40,41)</sup>. 심인성 심정지이면서 자발순환회복 후 심전도에서 ST 분절 상승이 있는 환자는 의식상태와 상관없이 응급 관상동맥조영술을 시행해야 한다<sup>42-49)</sup>. 심인성 심정지이면서 자발순환회복 후 심전도에서 ST 분절 상승이 없는 환자 중 급성관상동맥중후군이 강력히 의심되는 경우는 의식상태와 상관없이 조기에 관상동맥조영술 시행을 고려한다<sup>50,51)</sup>.

### (2) 폐색전증의 치료

폐색전증에 의한 심정지가 강력히 의심되는 경우 가능하다면 흉부 전산화단층촬영을 시행한다. 폐색전증이 심정지 원인으로 밝혀진 경우 혈전용해제 투여, 수술적 또는 경피적 혈전 제거술을 시행할 수 있다<sup>52-54)</sup>.

## 3. 신경학적 회복을 위한 치료

### 1) 체온 조절

#### (1) 고체온 예방 및 치료

목표체온유지치료를 받지 않은 환자에서 자발순환회복 후 발열이 불량한 예후와 연관이 있다는 관찰연구들이 보고되어 왔다<sup>55-59)</sup>. 목표체온유지치료 후에도 상당수에서 고체온이 발생하지만 예후와의 연관성은 연구들간에 결론이 상충된다<sup>59-65)</sup>. 그러나 뇌출혈, 뇌경색 등 다른 원인으로 뇌손

상이 발생한 혼수환자에서 고체온이 불량한 예후와 연관이 있음이 알려져 있고 고체온을 예방하거나 치료하는 방법은 비교적 용이하다<sup>66,67)</sup>. 따라서, 심정지 발생 후 자발순환이 회복된 성인 혼수 환자에서 목표체온유지치료 여부에 상관없이 지속적으로 열을 예방하거나 치료할 것을 제안한다.

### (2) 목표체온유지치료

#### ① 적응증 및 목표온도

제세동필요 리듬의 병원밖 심정지 성인환자를 대상으로 한 무작위대조시험들에서 32-34°C의 목표체온유지치료가 체온 조절을 하지 않는 것에 비해 신경학적 예후를 향상시키는 것으로 보고되었으므로, 제세동필요 리듬의 병원밖 심정지환자는 대표적인 목표체온유지치료의 적응증으로 권고된다<sup>68,69)</sup>. 제세동불필요 리듬을 동반한 병원밖 심정지 성인환자를 대상으로 32-34°C의 목표체온유지치료를 시행하는 것과 체온 조절을 하지 않는 것을 비교한 무작위대조 시험은 없다. 제세동불필요 리듬을 동반한 병원밖 심정지 성인환자를 대상으로 시행된 매우 낮은 근거 수준의 한 코호트 연구에서 32-34°C의 목표체온유지치료는 퇴원 6개월 사망률의 감소와는 연관이 있었지만, 다른 2개 코호트 연구들과 함께 시행한 메타 분석에서는 32-34°C의 목표체온유지치료가 신경학적 결과의 개선과 연관이 없었다<sup>70-73)</sup>. 한편 병원내 심정지 환자를 대상으로 목표체온유지치료를 시행한 군과 체온 조절을 하지 않은 군을 비교한 무작위대조시험은 또한 없다. 1836명의 환자가 포함된 매우 낮은 근거수준의 한 후향적 코호트 연구에서 생존율과 신경학적 예후를 비교한 결과, 32-34°C의 목표체온유지치료와 적극적인 체온조절을 하지 않은 경우에 차이가 없었다<sup>74)</sup>. 하지만 이 연구에서 목표체온유지치료의 시행률이 매우 낮았고 시행받지 않은 환자들의 예후가 전반적으로 좋지 않아 적극적인 적용의 필요성이 제기되었다. 한편 32-34°C와 36°C의 목표온도를 비교한 중간근거수준의 대규모 무작위임상시험이 시행됨으로써, 초경도 저체온(36°C)이 또 다른 목표 온도로 대두되었다. 이 연구에는 목격되지 않은 무수축을 제외한 모든 리듬의 심인성 병원밖 심정지 환자 939명이 포함되었으며, 33°C의 목표체온유지치료와 36°C의 목표체온유지치료를 받은 군 사이에 6개월 사망 및 나쁜 신경학적 예후가 차이가 없었고 부작용도 차이가 없었다<sup>75)</sup>.

이러한 과학적 근거들을 바탕으로 초기 리듬에 상관없이 자발순환이 회복된 심정지 환자 중 구두지시에 의미있는 반응을 보이지 않는 환자들에게는 32°C에서 36°C 사이의 목표 온도를 설정하여 중심체온을 일정하게 유지하는 목표체온유지치료를 시행할 것을 권고한다. 이 권고에는 심정지 후 치료를 시행받는 국내 환자들의 초기 심정지 리듬이 무맥성 전기활동이나 무수축(제세동불필요 리듬)이 상대적으로 많은 점이 고려되었다. 하지만 특정 심정지 환자군에 대해 경도(32-34°C) 또는 초경도(36°C) 목표체온유

지치료가 도움이 되는지는 아직 모르며, 이를 설명해 줄 추가 연구가 필요하다.

### ② 목표체온유지치료 시작 시기 및 기간

일시적인 전뇌 허혈/재관류에 따른 신경세포손상은 뇌 허혈 직후부터 수 일에 걸쳐 복잡한 연쇄반응으로 계속 진행되는데, 경도의 저체온이 이러한 손상과정의 여러 단계에 작용할 수 있는 것으로 알려져 왔다<sup>76,77</sup>. 특히 산화 스트레스와 흥분성 아미노산의 증가 및 에너지 고갈 등 심정지 후 뇌손상의 원인 요소는 심정지 동안이나 자발순환회복 직후부터 발생하므로, 이론적으로는 심정지 환자에게 가능한 빨리 경도의 저체온 유도를 시작하는 것이 도움이 될 수 있다<sup>78,79</sup>. 이러한 이유로 그 동안 저체온을 병원밖에서부터 빨리 유도를 시작하는 것과 병원에서 유도를 시작하는 것을 비교한 연구들이 많이 진행되었다. 중간 정도의 근거 수준을 가진 7개 임상시험들 모두에서 나쁜 신경학적 예후나 사망에 있어 두 군간의 유의한 차이가 없었다<sup>80-86</sup>. 7개 임상시험들에 포함된 환자들에 대한 메타 분석에서도 두 군간의 퇴원 시 사망률이나 나쁜 신경학적 예후는 차이가 없었다<sup>73</sup>. 따라서 현재까지의 과학적 근거로는 병원밖에서 목표체온유지치료를 시작하는 것이 병원에서 시작하는 것보다 우수한 결과를 보였다고 판단할 수 없으며, 보다 결정적인 추가연구가 필요하다.

심정지 후 목표체온유지치료의 적정 유지시간을 결정할 만한 적절한 중재 연구는 아직까지 없다. 따라서 앞서 지금까지 보고된 대규모 임상시험들에서 사용된 기간을 바탕으로 목표체온유지치료는 적어도 24시간 이상 시행할 것을 제안한다<sup>68,75</sup>.

### ③ 목표체온유지치료 방법

목표체온을 유도하는데 다양한 냉각방법들이 사용되고 있지만 이상적인 단일 방법은 아직까지 없다. 과거 많이 사용되었던 외부 표면 냉각방법(예, 냉각요, 얼음주머니, 젖은 수건)은 사용하기 쉽고 적용하기 편리한 장점이 있지만, 중심체온을 떨어뜨리는 속도가 느리고 체온을 일정하게 유지하기가 어려워 의료진의 업무 부담이 크다는 단점이 있다. 최근 혈관내 카테터를 이용한 냉각장비나 정밀한 자동 되먹임 온도조절 장치를 갖춘 체외냉각장비들이 등장하면서 체온조절이 용이해졌으나 고가인 단점이 있다. 따라서 목표체온유지치료를 시행하고자 하는 의료진은 여러 가지 요소들-시작하는 장소, 의료진의 능력과 경험, 저체온 유도의 신속성, 유지 및 재가온 시의 안정성, 장비의 이동성, 특정 장비나 방법들의 부작용, 장비의 사용 편리성 및 비용 등-을 적절히 고려하여 개별 환자에게 최적의 냉각방법을 선택하도록 한다<sup>87</sup>.

비교적 사용이 용이하여 저체온 유도 방법으로 함께 많이 사용되고 있는 냉정질액 급속정주법은 그 편리성으로 인해 병원 밖에서나 소생술 동안에도 이용되어 왔다. 하지만 4개의 무작위비교임상시험들에 대한 메타 분석에서 병원밖에서 냉정질액 급속정주법으로 목표체온유지치료를

시작한 경우 심정지가 다시 발생할 위험이 증가하였다<sup>73,80,81,84,85</sup>. 또한 폐부종 발생이 보고된 3개의 임상시험들에 대한 메타 분석에서도 한 대규모 임상시험의 영향으로 폐부종 발생이 증가하는 것으로 나타났다<sup>73,80,85,86</sup>. 따라서 병원 밖에서 자발순환 회복 직후에 많은 양의 차가운 수액을 정맥 내로 급속 주입하여 저체온을 유도하는 것은 더 이상 권고되지 않는다.

목표체온유지치료를 시행할 때에는 환자의 중심체온을 식도, 방광 혹은 폐동맥에서 지속적으로 감시해야 한다. 폐동맥이 가장 유용하나 침습적이라는 제한이 있고, 액와 또는 구강 체온은 중심체온의 변화를 확인하기에 적절하지 않으며, 고막온도 탐색자는 장기간 사용하기 어렵고 종종 부정확하다. 직장 온도는 흔히 이용되고 있지만 빠른 저체온 유도 시에 중심체온과 온도차이가 있을 수 있으므로 주의가 필요하다<sup>88</sup>.

적정 재가온 속도에 대한 연구 역시 부족하다. 따라서 현실시점에서는 이전 연구들에서 많이 적용된 시간당 0.25-0.5°C의 속도를 적용하도록 하고, 정상 체온(36.5-37.5°C)에 도달한 후에도 지속적으로 혼수상태가 지속되는 환자는 자발순환회복 후 72시간까지는 정상체온을 유지할 것을 제안한다.

### 2) 혈당 조절

고혈당은 심정지로부터 소생된 환자들의 사망률과 나쁜 신경학적 예후와 연관이 있는 것으로 알려져 있기 때문에 고혈당은 적절히 조절해야 한다. 특정 혈당을 목표로 심정지 환자들의 예후를 향상시키는 혈당조절법에 대한 근거는 거의 없다. 심정지 환자를 대상으로 목표혈당치를 72-108 mg/dL와 108-144 mg/dL의 두 군으로 설정한 무작위비교임상시험 결과 30일째 사망률이 두 군간에 차이가 없었다<sup>89</sup>. 목표혈당치를 90-144 mg/dL 정한 묶음 치료를 제공하기 전과 후를 비교한 한 연구에서는 퇴원 시 신경학적 예후가 적용 전에 비해 향상되었지만, 혈당조절의 단독 효과로 판정할 수는 없었다<sup>90</sup>. 중환자를 대상으로 한 혈당조절법에 관한 연구결과를 심정지 환자에게 적용하는 것도 적절치 않을 수 있다<sup>91-93</sup>. 중환자를 대상으로 혈당조절을 하는 방법은 여전히 논란의 여지가 있지만, 낮은 혈당범위를 목표로 하는 엄격한 혈당조절법은 저혈당의 발생을 높이는 것과 연관이 있었다<sup>89</sup>. 따라서 아직까지 근거는 불충분하지만 저혈당을 예방하기 위해 144-180 mmHg를 혈당 조절의 목표 범위로 적용할 것을 제안한다. 180 mmHg 이상의 고혈당은 병원별 프로토콜에 따라 인슐린 점적주사로 치료하고, 저혈당(<80 mg/dL)이 발생되지 않도록 주의하는데 만약 저혈당이 발생되면 즉시 포도당액으로 교정한다. 특히 목표체온을 경도 저체온으로 유도하거나 재가온하는 동안에는 혈당 변화가 심하므로 자주 혈당 검사를 시행하는 것이 바람직하다.

### 3) 발작 조절

심정지 후 혼수 환자에서 발작, 비발작성 경련지속증(nonconvulsive status epilepticus), 그리고 기타 유사발작의 유병률은 약 12-22%로 추정된다<sup>90,94,95</sup>. 다른 질환에서는 지속적이고 치료에 반응하지 않는 발작이 이차적인 뇌손상과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 심정지 후 혼수환자에서 발작을 치료한 경우와 하지 않은 경우를 직접 비교한 연구는 없으며 특정 항경련제나 항경련제들의 복합 사용이 치료에 도움이 된다는 근거도 아직까지 없다.

따라서 발작이 발생하거나 의심될 경우 즉시 뇌파검사를 시행하여 경련과 발생하고 있는지 확인해야 한다. 신경근차단제를 사용하여 목표체온유지치료를 시행하는 동안에는 비발작성 경련이 동반될 수 있으므로 가능하면 지속적인 뇌파검사를 시행하고 동맥혈 검사나 활력 징후의 변화(설명되지 않는 빈맥)가 있는지 주의 깊게 관찰해야 한다<sup>95</sup>. 발작조절을 위해서는 일반적으로 사용하는 항경련제들을 신속하게 주사한다. 전신성 발작인 경우 벤조디아제핀, 페니토인, 발프로산 나트륨, 프로포폴, 레비티라세탐, 혹은 페노바비탈 등을 사용할 수 있으며 약제를 병합하여 사용할 수도 있다. 근간대경련(myoclonus)인 경우에는 클로나제팜, 발프로산 나트륨, 레비티라세탐, 프로포폴 등을 사용할 수 있으며 병합 사용할 수 있다<sup>96</sup>. 심정지 후 근간대경련 지속상태(postanoxic myoclonic status epilepticus)는 항경련제에 잘 반응하지 않을 수 있다<sup>97-99</sup>. 한편 예방적 목적의 발작 치료는 아직 지지해줄 수 있는 연구가 부족하므로, 심정지 후 소생한 환자에서 예방적 목적으로 항경련제를 사용하는 것은 권장되지 않는다.

### 4) 진정요법

자발순환 회복 직후에는 기계환기를 유지해야 할 경우가 많으므로, 일시적 혹은 지속적으로 진정제나 진통제를 주사해야 할 경우가 있다. 또한, 심정지 후 자발순환이 회복된 후 의식이 완전히 회복되지 않은 상태에서 인지 장애로 섬망이나 과다행동이 발생하면 손상이 발생할 가능성도 높아진다. 따라서 진정제, 진통제 등을 효과적으로 선택하여 사용하면 환자-기계환기 사이의 저항도 줄고, 스트레스에 의한 내인성 카테콜라민 분비도 줄일 수 있으며 산소소모량도 감소시킬 수 있다. 또한 목표체온유지치료 동안에 진정을 하면 떨림을 예방하거나 감소시켜 목표 체온에 도달하는 시간을 줄일 수 있다. 이러한 경우에는 진정 프로토콜을 사용하는 것이 도움이 될 수 있다.

자발순환회복 후 진정요법은 일상적으로 사용하는 치료법이지만, 심정지 환자를 대상으로 진정 및 신경근차단제의 투여 기간을 권고하는 데 필요한 수준 높은 근거는 없다. 여러 나라의 68개 중환자실에서 저체온치료 동안 사용된 진정약물을 보고한 44개 연구들을 메타 분석한 결과 매우 다양한 약물이 사용됨을 알 수 있었다<sup>100</sup>. 이 분석에서

예후와 관련이 있을 만한 약물은 알 수 없었지만, 아편유사제와 진정제의 병합요법이 주로 사용되었다. 가급적 작용기간이 짧은 약물로 진정효과를 유지하는 것이 권장되지만, 심정지 후 환자의 진정제 사용에 대한 효과를 분석하거나 치료 방침을 제공한 연구는 아직 없다. 심정지 후 치료를 받는 환자에게 신경근차단제를 지속적으로 투여하는 것이 낮은 사망률과 관련이 있음을 제시한 연구가 있다<sup>101</sup>. 하지만 신경근차단제의 투여는 신경학적 검사를 방해하고 발작의 발생을 알 수 없게 한다. 따라서 신경근차단제를 지속적으로 투여할 때는 뇌파를 지속적으로 감시한다.

## 신경학적 예후 예측

2011년 한국심폐소생술 가이드라인에서 신경학적 예후 예측은 목표체온유지치료를 받지 않은 환자에게 활용되는 지표만으로 목표체온유지치료가 시행되고 있는 환자의 신경학적 예후를 예측하는 것을 권장하지 않았다. 또한 목표체온유지치료가 종료되고 자발순환의 회복으로부터 72시간이 경과한 후에 신경학적 예후를 예측하기 위한 검사를 하도록 권고하였다. 2015년 가이드라인에서는 목표체온유지치료를 받지 않은 환자뿐만 아니라 목표체온유지치료를 받은 환자들을 대상으로 한 연구들이 검토되었다. 이 연구들은 신경학적 진찰, 전기생리학 검사, 생물학적 표지자, 신경 영상검사들의 나쁜 신경학적 예후를 예측하기 위한 진단적 정확도를 평가하였는데, 나쁜 신경학적 예후를 예측하는데 0%에 가까운 위양성율(false positive rate, FPR)과 좁은 95% 신뢰구간[confidence interval; 0-10%]을 가지는 진단검사를 예측인자로 추천하였다.

특히 대부분의 심정지 후 혼수환자가 목표체온유지치료를 받는 동안 진정제와 신경근차단제를 투여받기 때문에 자발순환회복 후 적어도 72시간이 지난 이후에 신경학적 예후를 예측하도록 제안한다. 또한 단일 검사나 소견에 의존하지 말고 다음에 추천되는 여러 가지 검사들을 함께 사용하도록 제안한다.

### 1. 신경학적 진찰

심정지 후 혼수 환자에서 자발순환회복 후 72시간 이후에 나쁜 신경학적 예후를 예측하기 위한 신경학적 진찰로서, 목표체온유지치료를 받은 경우(FPR 0 [0-3%])나 받지 않은 경우(FPR 0 [0-8%]) 모두에서 양측 동공반사 소실, 또는 동공반사 소실과 각막반사의 소실을 결합하여 사용하는 것을 권고한다<sup>102-112</sup>.

목표체온유지치료를 받지 않은 심정지 후 혼수 환자에서 통증에 대한 운동반응의 소실(M1) 또는 신전(M2)은 나쁜 신경학적 예후를 예측하는데 높은 위양성율(FPR 27% [12-48%])을 보이며 목표체온유지치료를 받은 환자에서

도 비슷한 결과가 관찰되었다<sup>102,105-108,110-115</sup>. 따라서 나쁜 신경학적 예후를 예측하기 위해 통증에 대한 운동반응을 단독으로 사용하지 않을 것을 제안한다. 하지만 이는 높은 민감도(74% [68-79%])를 보이기 때문에 불량한 신경학적 상태의 환자를 확인하거나 다른 확실한 예측인자와 결합하여 나쁜 신경학적 예후를 예측하기 위해 사용될 수 있다.

심정지 후 72시간 이내의 근간대경련은 혼수 환자에서 나쁜 신경학적 예후를 예측하는데 높은 위양성율(FPR 10-15%)을 보이기 때문에 단독으로 사용하지 않을 것을 제안한다. 이에 비해서 심정지 후 72시간 이내에 발생하는 근간대경련 지속증은 목표체온유지치료를 받은 경우(FPR 0 [0-4%])<sup>95,102,116</sup>나 받지 않은 경우(FPR 0 [0-5%])<sup>104,117,118</sup> 모두에서 높은 정확도로 나쁜 신경학적 예후를 예측하며 다른 예후 인자와 결합하여 사용하면 유용할 수 있다. 진정과 근 마비 증상이 남아 있다고 의심될 때에는 위양성의 가능성을 최소화하기 위해 신경학적 검사 시점을 연장하여 시행할 수 있다. 나쁜 신경학적 예후를 예측하기 위한 가장 이른 시점으로 자발순환회복 후 72시간을 제안한다.

## 2. 전기생리학 검사

심정지 후 혼수 환자에서 목표체온유지치료의 적용에 관계없이 나쁜 신경학적 예후를 예측하기 위해 심정지 후 24-72시간 또는 재가온 후에 체성감각유발전위검사(somatosensory evoked potential)의 양측성 N20 소실을 사용할 것을 권고한다(FPR 1 [0-3%])<sup>104-107,113-115,119-123</sup>. 체성감각유발전위검사는 적절한 기술과 경험이 필요하며 근육 잡파(muscle artifacts)나 응급실이나 중환자실 환경에서 오는 전기적 간섭을 피하도록 최선의 노력을 해야 한다.

배경 뇌파의 반응성(EEG background reactivity)의 소실은 심정지 후 혼수 환자에서 목표체온유지치료 동안(FPR 2 [1-7%])<sup>115,124,125</sup>과 자발순환회복 후 72시간 이내(FPR 0 [0-3%])<sup>113,115,124</sup>에 정확하게 나쁜 신경학적 예후를 예측할 수 있다. 그러나 뇌파 반응성 배경 파형은 조작자 의존성, 비정량성, 그리고 표준화를 할 수 없다는 제한점이 있다. 간질지속증(status epilepticus) (72시간 이상 지속됨)은 목표체온유지치료를 받은 환자에서 저체온 동안 또는 재가온 후에 발생하는 경우, 거의 항상 나쁜 신경학적 예후와 연관성이 있다(FPR 0-6%)<sup>95,126</sup>. 목표체온유지치료를 받지 않은 환자에서 자발순환회복 후 24-48시간 동안 또는 목표체온유지치료를 받은 환자에서 저체온 동안에 발생하는 돌발-억제 현상(burst-suppression)은 의식의 회복을 보일 수도 있지만<sup>115,127</sup> 자발순환회복 후 72시간 이후에 발생하는 지속적인 돌발-억제 현상은 항상 나쁜 신경학적 예후와 연관성이 있다<sup>104,128</sup>. 따라서 목표체온유지치료의 적용에 관계없이 심정지 후 혼수 환자에서 나쁜 신경학적 예후를 예측하기 위해 다른 예후 인자들과

결합하여서 자발순환회복 후 72시간 이후의 뇌파 예후 인자들(외부자극에 대한 뇌파 반응성 소실, 재가온 후의 돌발-억제 현상, 간질지속증)을 사용하지 않을 것을 제안한다.

목표체온유지치료를 받은 환자에서 나쁜 신경학적 예후를 예측하기 위해 다른 예후 인자들과 결합하여 지속 진폭 통합뇌파(continuous amplitude-integrated EEG)상 관찰되는 돌발-억제 현상, 간질지속증, 36시간 이상의 감시 중 정상 파형이 발견되지 않는 것(lack of time to normal trace)를 사용할 수 있다<sup>129</sup>.

## 3. 생물학적 표지자

심정지 후 목표체온유지치료를 받은 혼수 환자에서 자발순환회복 후 48-72시간에 측정된 신경특이에놀라아제(neuron specific enolase)의 고농도 또는 증가하는 농도는 다른 예후 인자와 결합하여 나쁜 신경학적 예후를 예측하는데 사용될 수 있다<sup>130-132</sup>. 신경특이에놀라아제를 검사할 때 용혈 때문에 발생하는 위양성 결과를 피하기 위해 세심한 주의를 해야 하며, 되도록이면 여러 시점에서 샘플링할 것을 제안한다. 0% 위양성율을 가지도록 나쁜 신경학적 예후를 예측하는 특정 임계값(threshold)은 연구들 간에 다양하기 때문에 신경특이에놀라아제와 S-100B 혈청값을 단독으로 사용하지 않을 것을 제안한다.

## 4. 신경 영상 검사

심정지 후 목표체온유지치료를 받은 혼수 환자에서 전뇌 부종(global cerebral edema)과 자발순환회복 후 2시간 이내 촬영한 뇌 전산화단층촬영에서 감소된 회백질/백질 밀도비(gray matter/white matter ratio)는 0% 위양성율로 나쁜 신경학적 예후를 예측할 수 있다. 그러나 0% 위양성율을 갖는 회백질/백질 밀도 비의 임계값은 측정기술과 연구된 뇌 영역에 따라서 연구들 간에 달랐다<sup>109,132,133</sup>. 심정지 후 목표체온유지치료를 받은 혼수 환자에서 자발순환회복 후 2-6일의 뇌 자기공명영상에서 확산 제한에 의해 감지되고 현성확산계수(apparent diffusion coefficient) 값에 의해 정량적으로 측정된 미만성 저산소성 허혈손상(diffuse hypoxic-ischemic injury)은 0% 위양성율을 가지며 나쁜 신경학적 예후를 할 수 있다<sup>134,135</sup>. 하지만 0% 위양성율을 갖는 현성확산계수의 임계값은 연구된 뇌 영역과 측정기술에 따라서 연구들 간에 달랐다.

따라서 심정지 후 목표체온유지치료를 받은 혼수 환자에서 자발순환회복 후 2시간 이내 촬영한 뇌 전산화단층촬영에서 현저히 감소된 회백질/백질 밀도비나 자발순환회복 후 2-6일에 촬영한 뇌 자기공명영상에서 광범위한 확산 제한을 다른 예후인자들과 결합하여 나쁜 신경학적 예후를 예측하는데 사용하도록 제안한다.

## 5. 신경학적 예후 예측 흐름도(Fig. 2)

심정지 후에 혼수상태에서 뇌기능 회복은 대부분의 환자에서 자발순환회복 후 72시간 이내에 일어난다<sup>118,136</sup>. 그러나 목표체온유지치료를 하는 동안 투여된 진정제와 신경근 차단제의 영향 때문에 신경학적 진찰의 정확성이 낮아질 가능성이 있다.

- ① 목표체온유지치료가 끝나고 자발순환회복 후 72시간 이후에 신경학적 진찰에 영향을 줄 수 있는 방해인자(진정제, 신경근차단제)를 우선 배제하는 것이 중요하다<sup>137,138</sup>.
- ② 자발순환회복 후 72시간 이후에 예후 예측 흐름도를 통증에 대한 운동반응의 소실 또는 신전을 보이는 혼수환자를 감별해내는 데 적용한다.
- ③ 위양성율이 낮고 정확도가 높은 양측 동공반사 소실과 체성감각유발전위검사의 양측 N20 소실의 유무를

확인한다<sup>111,112</sup>. 상기 세 조건을 모두 만족하면 나쁜 신경학적 예후를 정확하게 예측할 수 있다(FPR <5%. 좁은 95%CI).

그렇지 않으면 환자를 적어도 24시간 이상을 관찰한 후 아래의 나쁜 예후 인자들이 있는지 평가 한다. ① 자발순환회복 후 2시간 이내 촬영한 뇌 전산화단층촬영에서 현저히 감소된 회백질/백질 밀도비, ② 36시간 이상의 진폭통합뇌파 감시 중에 정상 파형이 발견되지 않는 것, ③ 자발순환회복 후 72시간 이내에 발생하는 근간대경련 지속증, ④ 자발순환회복 후 48-72시간에 측정된 신경특이아놀라아제의 고농도 혈청 값, ⑤ 자발순환회복 후 72시간 이후 뇌파상 외부자극에 대한 무반응성, 돌발-억제 현상 혹은 간질지속증 ⑥ 자발순환회복 후 2-6일에 촬영한 뇌 자기공명영상에서 광범위한 확산 제한.

Recommended timing of prognostic tests

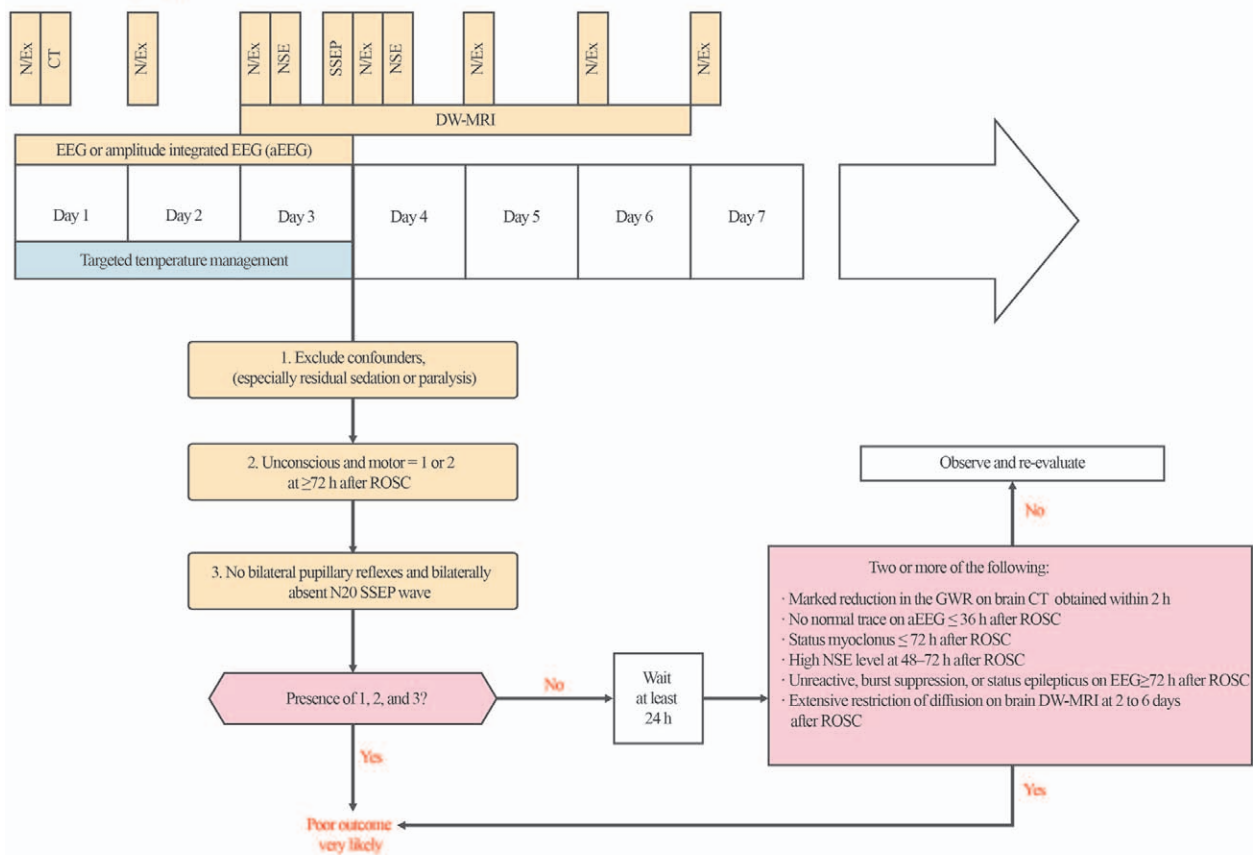


Fig. 2. Neurological prognostication algorithm.

N/Ex: neurological examination, CT: computed tomography, NSE: neuron specific enolase, SSEP: somatosensory evoked potential, DW-MRI: diffusion-weighted magnetic resonance imaging, EEG: electroencephalography, ROSC: return of spontaneous circulation, GWR: gray matter/white matter ratio, CT: computed tomography, aEEG: amplitude-integrated electroencephalography



6가지의 인자 중에 2개 이상이면 나쁜 신경학적 예후를 예측할 수 있으며 그렇지 않은 경우 추가적인 관찰 후 여러 가지 소견을 종합적으로 판단하여 예후를 결정한다.

## 심정지 후 장기기증

심정지 후 심폐소생술을 받은 기증자부터의 장기 기증이 심폐소생술을 받지 않은 기증자로부터의 장기기증 경우와 비교하여, 이식 장기의 예후차이가 있다고 할 수 있는 근거는 매우 낮다.

이식 직후 이식 장기의 생존율<sup>34,139-147</sup>과 1년<sup>34,139,141-147</sup>, 5년 장기 생존율<sup>34,139,141-146</sup> 모두 심폐소생술을 받은 기증자로부터 장기 기증 받은 경우가 심폐소생술을 받지 않은 뇌사자 장기 기증에 비교하여 예후가 좋지 않다고 말할 수 있는 근거는 매우 낮다.

따라서 심폐소생술 후 자발순환 회복이 된 환자 중 자발 호흡이 없고, 인공 호흡기로 호흡이 유지되면서, 원인질환이 확실하고 치료될 가능성이 없는 뇌병변이 증명되었거나, 7가지 뇌간 반사 중 5개 이상의 반사가 없으며, 일산화탄소중독, 대사성 장애, 자살 시도 등의 발생 원인으로 의학적 관찰이 필요한 경우가 아니면, 뇌사로 추정할 수 있다. 뇌사 추정자를 진료한 의료진은 장기 기증을 위한 뇌사 추정자 신고를 할 것을 권고 한다<sup>148</sup>.

심폐소생술 후 뇌사 추정자 통보 시 장기기증 동의 여부 확인을 위해 의료진이 보호자에게 뇌사 추정 상태와 뇌사 추정자 통보제 설명 여부를 확인해야 한다. 장기기증 평가에 앞서, 뇌사 추정 상태에 대한 보호자 인지 정도와 기증자 가족 정보 확인이 선행되어야 한다. 기증자 가족 정보 확인은 장기기증 동의 여부 확인, 기증자와의 관계/연락처, 선 순위 보호자 확인을 포함한다<sup>148</sup>.

## 심정지 후 치료 병원

심정지 후 통합치료가 잘 이루어지는 병원으로의 환자 이송은 생존 및 신경학적으로 온전한 생존과 연관이 있다<sup>149-171</sup>. 따라서, 전문소생술이 주로 병원에서 이루어지는 우리나라 상황을 고려하여 병원 밖 심정지 환자들 중 병원 전 단계에서 자발순환이 회복이 되지 않는 환자는 전문소생술이 가능한 가장 가까운 병원으로 이송하고, 자발순환이 회복된 심정지 환자는 적어도 24시간 목표체온 유지치료와 관상동맥중재술이 가능한 병원으로 치료받을 것을 권고한다.

## 감사의 글

이 가이드라인의 토대가 된 심폐소생술에 관한 한국임상 진료지침 (Korean Consensus of Science and Treatment Recommendation) 개발에 참여해주신 서울대병원 응급의

학과 김경수, 서울아산병원 응급의학과 김원영, 가천길병원 응급의학과 김진주, 삼성서울병원 응급의학과 심민섭, 충남대병원 응급의학과 유연호, 명지병원 응급의학과 이승준, 한림대평촌성심병원 응급의학과 이영환, 전남대병원 응급의학과 정경운, 분당서울대병원 신경과 한문규, 이대목동병원 응급의학과 한 철 교수님과 가톨릭대학교 서울성모병원 간호부 이주영 간호사께 감사드립니다.

## References

1. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Bottiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: a consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); 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; and the Stroke Council. *Circulation*. 2008;118:2452-83.
2. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois B, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2110-6.
3. Ruiz-Bailen M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S, Díaz-Castellanos MA, Rucabado-Aguilar L, Gómez-Jiménez FJ, et al. Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2005;66:175-81.
4. Chalkias A, Xanthos T. Pathophysiology and pathogenesis of post-resuscitation myocardial stunning. *Heart Fail Rev*. 2012;17:117-28.
5. Adrie C, Monchi M, Laurent I, Um S, Yan SB, Thuong M, et al. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:21-8.
6. Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N, Fichet J, Péne F, Marx JS, et al. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation*. 2013;84:60-5.
7. Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, Mittal N, Wooden J, Parrillo JE, et al. Multiple organ dysfunction after return of spontaneous circulation in post-cardiac arrest syndrome. *Crit Care Med*. 2013;41:1492-501.
8. Bottiger BW, Motsch J, Braun V, Martin E, Kirschfink M.

- Marked activation of complement and leukocytes and an increase in the concentrations of soluble endothelial adhesion molecules during cardiopulmonary resuscitation and early reperfusion after cardiac arrest in humans. *Crit Care Med.* 2002;30:2473-80.
9. Bottiger BW, Motsch J, Bohrer H, Böker T, Aulmann M, Nawroth PP, et al. Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation.* 1995;92:2572-8.
  10. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a “sepsis-like” syndrome. *Circulation.* 2002;106:562-8.
  11. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care.* 2004;10:208-12.
  12. Huet O, Dupic L, Batteux F, Matar C, Conti M, Chereau C, et al. Postresuscitation syndrome: potential role of hydroxyl radical-induced endothelial cell damage. *Crit Care Med.* 2011;39:1712-20.
  13. Fink K, Schwarz M, Feldbrugge L, Sunkomat JN, Schwab T, Bourgeois N, et al. Severe endothelial injury and subsequent repair in patients after successful cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care.* 2010;14:R104.
  14. van Genderen ME, Lima A, Akkerhuis M, Bakker J, van Bommel J. Persistent peripheral and microcirculatory perfusion alterations after out-of-hospital cardiac arrest are associated with poor survival. *Crit Care Med.* 2012;40:2287-94.
  15. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M, Nielsen N, Friberg H, Bjerre M, et al. Systemic inflammatory response and potential prognostic implications after out-of-hospital cardiac arrest: a substudy of the target temperature management trial. *Crit Care Med.* 2015;43:1223-32.
  16. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010;122 (18 Suppl 3): S768-86.
  17. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K, et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA.* 2010;303:2165-71.
  18. Kilgannon JH, Jones AE, Parrillo JE, Dellinger RP, Milcarek B, Hunter K, et al. Relationship between supra-normal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Circulation.* 2011;123:2717-22.
  19. Janz DR, Hollenbeck RD, Pollock JS, McPherson JA, Rice TW. Hyperoxia is associated with increased mortality in patients treated with mild therapeutic hypothermia after sudden cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2012;40:3135-9.
  20. Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM, Nichol A, Pilcher D, Hart GK, et al. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care.* 2011;15:R90.
  21. Wang CH, Chang WT, Huang CH, Tsai MS, Yu PH, Wang AY, et al. The effect of hyperoxia on survival following adult cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Resuscitation.* 2014;85:1142-8.
  22. Menon DK, Coles JP, Gupta AK, Fryer TD, Smielewski P, Chatfield DA, et al. Diffusion limited oxygen delivery following head injury. *Crit Care Med.* 2004;32:1384-90.
  23. Schneider AG, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Lipcsey M, Pilcher D, et al. Arterial carbon dioxide tension and outcome in patients admitted to the intensive care unit after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2013;84:927-34.
  24. Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, Mittal N, Wooden J, Trzeciak S. Association between postresuscitation partial pressure of arterial carbon dioxide and neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome. *Circulation.* 2013;127:2107-13.
  25. Vaahersalo J, Bendel S, Reinikainen M, Kurolo J, Tiainen M, Raj R, et al. Arterial blood gas tensions after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: associations with long-term neurologic outcome. *Crit Care Med.* 2014;42:1463-70.
  26. Lee BK, Jeung KW, Lee HY, Lee SJ, Jung YH, Lee WK, et al. Association between mean arterial blood gas tension and outcome in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Am J Emerg Med.* 2014;32:55-60.
  27. Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, Rhee KH, Sanders AB, Otto CW, et al. Postresuscitation left ventricular systolic and diastolic dysfunction. Treatment with dobutamine. *Circulation.* 1997;95:2610-3.
  28. Manzo-Silberman S, Fichet J, Mathonnet A, Varenne O, Ricome S, Chaib A, et al. Percutaneous left ventricular assistance in post cardiac arrest shock: comparison of intra aortic blood pump and IMPELLA Recover LP2.5. *Resuscitation.* 2013;84:609-15.
  29. Trzeciak S, Jones AE, Kilgannon JH, Milcarek B, Hunter K, Shapiro NI, et al. Significance of arterial hypotension after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2009;37:2895-903.
  30. Bray JE, Bernard S, Cantwell K, Stephenson M, Smith K. The association between systolic blood pressure on arrival at hospital and outcome in adults surviving from out-of-hospital cardiac arrests of presumed cardiac aetiology. *Resuscitation.* 2014;85:509-15.
  31. Kilgannon JH, Roberts BW, Reihl LR, Chansky ME,

- Jones AE, Dellinger RP, et al. Early arterial hypotension is common in the post-cardiac arrest syndrome and associated with increased in-hospital mortality. *Resuscitation*. 2008;79:410-6.
32. Gaieski DF, Band RA, Abella BS, Neumar RW, Fuchs BD, Kolansky DM, et al. Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2009;80:418-24.
  33. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:29-39.
  34. Orioles A, Morrison WE, Rossano JW, Shore PM, Hasz RD, Martiner AC, et al. An under-recognized benefit of cardiopulmonary resuscitation: organ transplantation. *Crit Care Med*. 2013;41:2794-9.
  35. Walters EL, Morawski K, Dorotta I, Ramsingh D, Lumen K, Bland D, et al. Implementation of a post-cardiac arrest care bundle including therapeutic hypothermia and hemodynamic optimization in comatose patients with return of spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest: a feasibility study. *Shock*. 2011;35:360-6.
  36. Mullner M, Sterz F, Binder M, Hellwagner K, Meron G, Herkner H, et al. Arterial blood pressure after human cardiac arrest and neurological recovery. *Stroke*. 1996;27:59-62.
  37. Kilgannon JH, Roberts BW, Jones AE, Mittal N, Cohen E, Mitchell J, et al. Arterial blood pressure and neurologic outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2014;42:2083-91.
  38. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med*. 1993;119:1187-97.
  39. Adabag AS, Therneau TM, Gersh BJ, Weston SA, Roger VL. Sudden death after myocardial infarction. *JAMA*. 2008;300:2022-9.
  40. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 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). *Europace*. 2015;17:1601-87.
  41. Jacobs AK. Regional systems of care for patients with ST-elevation myocardial infarction: being at the right place at the right time. *Circulation*. 2007;116:689-92.
  42. Strote JA, Maynard C, Olsufka M, Nichol G, Copass MK, Cobb LA, et al. Comparison of role of early (less than six hours) to later (more than six hours) or no cardiac catheterization after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol*. 2012;109:451-4.
  43. Nanjayya VB, Nayyar V. Immediate coronary angiogram in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest-an Australian study. *Resuscitation*. 2012;83:699-704.
  44. Zanuttini D, Armellini I, Nucifora G, Carchietti E, Trilló G, Spedicato L, et al. Impact of emergency coronary angiography on in-hospital outcome of unconscious survivors after out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol*. 2012;110:1723-8.
  45. Cronier P, Vignon P, Bouferrache K, Aegerter P, Charron C, Templier F, et al. Impact of routine percutaneous coronary intervention after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Crit Care*. 2011;15:R122.
  46. Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, Rubertsson S, Stammet P, Sunde K, et al. Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53:926-34.
  47. Gräsner JT, Meybohm P, Caliebe M, Böttiger BW, Wnent J, Messelken M, et al. Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. *Crit Care*. 2011;15:R61.
  48. Reynolds JC, Callaway CW, El Khoudary SR, Moore CG, Alvarez RJ, Rittenberger JC. Coronary angiography predicts improved outcome following cardiac arrest: propensity-adjusted analysis. *J Intensive Care Med*. 2009;24:179-86.
  49. Waldo S, Armstrong EJ, Kulkarni A, Hoffmayer K, Kinlay S, Hsue P, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of cardiac arrest survivors having versus not having coronary angiography. *Am J Cardiol*. 2013;111:1253-8.
  50. Hollenbeck RD, McPherson JA, Mooney MR, Unger BT, Patel NC, McMullan PW, et al. Early cardiac catheterization is associated with improved survival in comatose survivors of cardiac arrest without STEMI. *Resuscitation*. 2014;85:88-95.
  51. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M, Pedersen F, Holmvang L, Lippert FK, et al. Emergency coronary angiography in comatose cardiac arrest patients: do real-life experiences support the guidelines? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1:291-301.
  52. Scholz KH, Hilmer T, Schuster S, Wojcik J, Kreuzer H, Tebbe U. Thrombolysis in resuscitated patients with pulmonary embolism. *Dtsch Med Wochenschr*. 1990;115:930-5.
  53. Ullmann M, Hemmer W, Hannekum A. The urgent pulmonary embolectomy: mechanical resuscitation in the operating theatre determines the outcome. *Thorac*

- Cardiovasc Surg. 1999;47:5-8.
54. Konstantinov IE, Saxena P, Koniuszko MD, Alvarez J, Newman MA. Acute massive pulmonary embolism with cardiopulmonary resuscitation: management and results. *Tex Heart Inst J.* 2007;34:41-5.
  55. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schorkhuber W, Eisenburger P, Havel C, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med.* 2001;161:2007-12.
  56. Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, Hapnes SA, Sunde K, Steen PA. In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. *Resuscitation.* 2003;56:247-63.
  57. Nolan JP, Laver SR, Welch CA, Harrison DA, Gupta V, Rowan K. Outcome following admission to UK intensive care units after cardiac arrest: A secondary analysis of the ICNARC case mix programme database. *Anaesthesia.* 2007;62:1207-16.
  58. Suffoletto B, Peberdy MA, van der Hoek T, Callaway C. Body temperature changes are associated with outcomes following in-hospital cardiac arrest and return of spontaneous circulation. *Resuscitation.* 2009;80:1365-70.
  59. Gebhardt K, Guyette FX, Doshi AA, Callaway CW, Rittenberger JC. Prevalence and effect of fever on outcome following resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation.* 2013;84:1062-7.
  60. Benz-Woerner J, Delodder F, Benz R, Cueni-Villoz N, Feihl F, Rossetti AO, et al. Body temperature regulation and outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2012;83:338-42.
  61. Bouwes A, Robillard LB, Binnekade JM, de Pont AC, Wieske L, Hartog AW, et al. The influence of rewarming after therapeutic hypothermia on outcome after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2012;83:996-1000.
  62. Leary M, Grossestreuer AV, Iannacone S, Gonzalez M, Shofer FS, Povey C, et al. Pyrexia and neurologic outcomes after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation.* 2013;84:1056-61.
  63. Cocchi MN, Boone MD, Giberson B, Giberson T, Farrell E, Saliccioli JD, et al. Fever after rewarming: Incidence of pyrexia in postcardiac arrest patients who have undergone mild therapeutic hypothermia. *J Intensive Care Med.* 2014;29:365-9.
  64. Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, Soholm H, Thomsen JH, Lippert FK, et al. Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2013;84:1734-40.
  65. Winters SA, Wolf KH, Kettinger SA, Seif EK, Jones JS, Bacon-Baguley T. Assessment of risk factors for post-rewarming "rebound hyperthermia" in cardiac arrest patients undergoing therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2013;84:1245-9.
  66. Badjatia N. Hyperthermia and fever control in brain injury. *Crit Care Med.* 2009;37: S250-7.
  67. Bohman LE, Levine JM. Fever and therapeutic normothermia in severe brain injury: An update. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20:182-8.
  68. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002; 346:549-56.
  69. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346:557-63.
  70. Testori C, Sterz F, Behringer W, Haugk M, Uray T, Zeiner A, et al. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation.* 2011;82:1162-7.
  71. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Péne F, et al. Is Hypothermia After Cardiac Arrest Effective in Both Shockable and Nonshockable Patients?: Insights From a Large Registry. *Circulation.* 2011; 123:877-86.
  72. Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiainen M, Oksanen T, Kaukonen KM, Kurola J, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Med.* 2013;39:826-37.
  73. Donnino MW, Andersen LW, Berg KM, Reynolds JC, Nolan JP, Morley PT, et al. 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.* 2015;132:2448-56.
  74. Nichol G, Huszti E, Kim F, Fly D, Parnia S, Donnino M, et al. Does induction of hypothermia improve outcomes after in-hospital cardiac arrest? *Resuscitation.* 2013;84: 620-5.
  75. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013;369:2197-206.
  76. Ginsberg MDM, Belayev L. Biological and molecular mechanisms of hypothermic neuroprotection. In: Mayer SA, Sessler DI. *Therapeutic hypothermia.* New York: Marcel Dekker, 2005;85-140.
  77. Liu L, Yenari A. Therapeutic hypothermia: neuroprotec-

- tive mechanisms. *Fron Biosci.* 2007;12:816-25.
78. Angelos MG, Menegazzi JJ, Callaway CW. Bench to bedside: Resuscitation from prolonged ventricular fibrillation. *Acad Emerg Med.* 2001;8:909-24.
  79. Van Zanten AR, Polderman KH. Early induction of hypothermia: Will sooner be better? *Crit Care Med.* 2005;33:1449-52.
  80. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr, Maynard C, Carlbom D, Deem S, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation.* 2007;115:3064-70.
  81. Kämäräinen A, Virkkunen I, Tenhunen J, Yli-Hankala A, Silfvast T. Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53:900-7.
  82. Bernard SA, Smith K, Cameron P, Masci K, Taylor DM, Cooper DJ, et al. Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation.* 2010;122:737-42.
  83. Castrén M, Nordberg P, Svensson L, Taccone F, Vincent JL, Desruelles D, et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation.* 2010;122:729-36.
  84. Bernard SA, Smith K, Cameron P, Masci K, Taylor DM, Cooper DJ, et al. Rapid Infusion of Cold Hartmanns Investigators. Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2012;40:747-53.
  85. Kim F, Nichol G, Maynard C, Hallstrom A, Kudenchuk PJ, Rea T, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:45-52.
  86. Debaty G, Maignan M, Savary D, Koch FX, Ruckly S, Durand M, et al. Impact of intra-arrest therapeutic hypothermia in outcomes of prehospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014;40:1832-42.
  87. Geocadin RG, Koenig MA, Jia X, Stevens RD, Peberdy MA. Management of brain injury after resuscitation from cardiac arrest. *Neurol Clin.* 2008;26:487-506.
  88. Shin J, Kim J, Song K, Kwak Y. Core temperature measurement in therapeutic hypothermia according to different phases: comparison of bladder, rectal, and tympanic versus pulmonary artery methods. *Resuscitation.* 2013;84:810-7.
  89. Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T, Kuitunen A, Pettila V, Nurmi J, et al. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med.* 2007;33:2093-100.
  90. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2007;73:29-39.
  91. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2010;137:544-51.
  92. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009;32:1119-31.
  93. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:933-44.
  94. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1986;314:397-403.
  95. Rittenberger JC, Popescu A, Brenner RP, Guyette FX, Callaway CW. Frequency and timing of nonconvulsive status epilepticus in comatose post-cardiac arrest subjects treated with hypothermia. *Neurocrit Care.* 2012;16:114-22.
  96. Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol.* 2004;3:598-607.
  97. Krumholz A, Stern BJ, Weiss HD. Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures and myoclonus. *Neurology.* 1988;38:401-5.
  98. Wijdicks EF, Parisi JE, Sharbrough FW. Prognostic value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. *Ann Neurol.* 1994;35: 239-43.
  99. Hui AC, Cheng C, Lam A, Mok V, Joynt GM. Prognosis following Postanoxic Myoclonus Status epilepticus. *Eur Neurol.* 2005;54:10-3.
  100. Chamorro C, Borralló JM, Romera MA, Silva JA, Balandin B. Anesthesia and analgesia protocol during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a systematic review. *Anesth Analg.* 2010;110:1328-35.
  101. Saliccioli JD, Cocchi MN, Rittenberger JC, Peberdy MA, Ornato JP, Abella BS, et al. Continuous neuromuscular blockade is associated with decreased mortality in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation.* 2013;84:1728-33.
  102. Samaniego EA, Mlynash M, Caulfield AF, Eyngorn I, Wijman CA. Sedation confounds outcome prediction in cardiac arrest survivors treated with hypothermia. *Neurocrit Care.* 2011;15:113-9.
  103. Bertini G, Margheri M, Giglioli C, Cricelli F, De Simone L, Taddei T, et al. Prognostic significance of early clinical

- manifestations in postanoxic coma: a retrospective study of 58 patients resuscitated after prehospital cardiac arrest. *Crit Care Med.* 1989;17:627-33.
104. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, Hart AA, Vos PE, Verbeek MM, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology.* 2006;66:62-8.
  105. Bisschops LL, van Alfen N, Bons S, van der Hoeven JG, Hoedemaekers CW. Predictors of poor neurologic outcome in patients after cardiac arrest treated with hypothermia: a retrospective study. *Resuscitation.* 2011;82:696-701.
  106. Bouwes A, Binnekade JM, Zandstra DF, Koelman JH, van Schaik IN, Hijdra A, et al. Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Neurology.* 2009;73:1457-61.
  107. Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, Bosch FH, Zandstra DF, Toornvliet AC, et al. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann Neurol.* 2012;71:206-12.
  108. Fugate JE, Wijdicks EF, Mandrekar J, Claassen DO, Manno EM, White RD, et al. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol.* 2010;68:907-14.
  109. Choi SP, Youn CS, Park KN, Wee JH, Park JH, Oh SH, et al. Therapeutic hypothermia in adult cardiac arrest because of drowning. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56:116-23.
  110. Wu OB, Lima LM, Vangel FO, Furie MG, Greer KLDM. Predicting clinical outcome in comatose cardiac arrest patients using early noncontrast computed tomography. *Stroke.* 2011;42:985-92.
  111. Greer DM, Yang J, Scripko PD, Sims JR, Cash S, Wu O, et al. Clinical examination for prognostication in comatose cardiac arrest patients. *Resuscitation.* 2013;84:1546-51.
  112. Dragancea I, Horn J, Kuiper M, Friberg H, Ullén S, Wetterslev J, et al. Neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management 33 degrees C versus 36 degrees C: results from a randomised controlled clinical trial. *Resuscitation.* 2015;93:164-70.
  113. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol.* 2010;67:301-7.
  114. Rossetti AO, Urbano LA, Delodder F, Kaplan PW, Oddo M. Prognostic value of continuous EEG monitoring during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care.* 2010;14:R173.
  115. Rossetti AO, Carrera E, Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology.* 2012;78:796-802.
  116. Bouwes A, van Poppelen D, Koelman JH, Kuiper MA, Zandstra DF, Weinstein HC, et al. Acute posthypoxic myoclonus after cardiopulmonary resuscitation. *BMC Neurol.* 2012;12:63.
  117. Krumholz A, Stern BJ, Weiss HD. Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures and myoclonus. *Neurology.* 1988;38:401-5.
  118. Wijdicks EF, Young GB. Myoclonus status in comatose patients after cardiac arrest. *Lancet.* 1994;343:1642-3.
  119. Stelzl T, von Bose MJ, Hogl B, Fuchs HH, Flugel KA. A comparison of the prognostic value of neuron-specific enolase serum levels and somatosensory evoked potentials in 13 reanimated patients. *Eur J Emerg Med.* 1995;2:24-7.
  120. Tiainen M, Kovala TT, Takkunen OS, Roine RO. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit Care Med.* 2005;33:1736-40.
  121. Zingler VC, Krumm B, Bertsch T, Fassbender K, Pohlmann-Eden B. Early prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: a multimodal approach combining neurobiochemical and electrophysiological investigations may provide high prognostic certainty in patients after cardiac arrest. *Eur Neurol.* 2003;49:79-84.
  122. Rothstein TL. The role of evoked potentials in anoxic-ischemic coma and severe brain trauma. *J Clin Neurophysiol.* 2000;17:486-97.
  123. Zanatta P, Messerotti Benvenuti S, Baldanzi F, Bosco E. Pain-related middle-latency somatosensory evoked potentials in the prognosis of post anoxic coma: a preliminary report. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:749-56.
  124. Crepeau AZ, Rabinstein AA, Fugate JE, Mandrekar J, Wijdicks EF, White RD, et al. Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: prognostic and clinical value. *Neurology.* 2013;80:339-44.
  125. Oddo M, Rossetti AO. Early multimodal outcome prediction after cardiac arrest in patients treated with hypothermia. *Crit Care Med.* 2014;42:1340-7.
  126. Wennervirta JE, Ermes MJ, Tiainen SM, Salmi TK, Hynninen MS, S'rkel? MO, et al. Hypothermia-treated cardiac arrest patients with good neurological outcome differ early in quantitative variables of EEG suppression and epileptiform activity. *Crit Care Med.* 2009;37:2427-35.
  127. Kawai M, Thapalia U, Verma A. Outcome from therapeutic hypothermia and EEG. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28:483-8.
  128. Oh SH, Park KN, Kim YM, Kim HJ, Youn CS, Kim SH, et al. The prognostic value of continuous amplitude-integrated electroencephalogram applied immediately after return of spontaneous circulation in therapeutic hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Resuscitation.* 2012;84:200-5.

129. Oh SH, Park KN, Shon YM, Kim YM, Kim HJ, Youn CS, et al. Continuous Amplitude-Integrated Electroencephalographic Monitoring Is a Useful Prognostic Tool for Hypothermia-Treated Cardiac Arrest Patients. *Circulation*. 2015;132:1094-103.
130. Oksanen T, Tiainen M, Skrifvars MB, Varpula T, Kuitunen A, Castrén M, et al. Predictive power of serum NSE and OHCA score regarding 6-month neurologic outcome after out-of-hospital ventricular fibrillation and therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2009;80:165-70.
131. Rundgren M, Karlsson T, Nielsen N, Cronberg T, Johnsson P, Friberg H. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation*. 2009;80:784-9.
132. Lee BK, Jeung KW, Lee HY, Jung YH, Lee DH. Combining brain computed tomography and serum neuron specific enolase improves the prognostic performance compared to either alone in comatose cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2013;84:1387-92.
133. Kim SH, Choi SP, Park KN, Youn CS, Oh SH, Choi SM. Early brain computed tomography findings are associated with outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013;21:57.
134. Els T, Kassubek J, Kubalek R, Klisch J. Diffusion-weighted MRI during early global cerebral hypoxia: a predictor for clinical outcome? *Acta Neurol Scand*. 2004;110:361-7.
135. Mlynash M, Campbell DM, Leproust EM, Fischbein NJ, Bammer R, Eyngorn I, et al. Temporal and spatial profile of brain diffusion-weighted MRI after cardiac arrest. *Stroke*. 2010;41:1665-72.
136. Jorgensen EO, Holm S. The natural course of neurological recovery following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 1998;36:111-22.
137. Cronberg T, Brizzi M, Liedholm LJ, Rosén I, Rubertsson S, Rylander C, et al. Neurological prognostication after cardiac arrest—recommendations from the Swedish Resuscitation Council. *Resuscitation*. 2013;84:867-72.
138. Taccone FS, Cronberg T, Friberg H, Greer D, Horn J, Oddo M, et al. How to assess prognosis after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Crit Care*. 2014;18:202.
139. Ali AA, Lim E, Thanikachalam M, Sudarshan C, White P, Parameshwar J, et al. Cardiac arrest in the organ donor does not negatively influence recipient survival after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:929-33.
140. Hsu RB, Chu SH, Chien CY, Chou NK, Chen YS, Ko WJ, et al. Heart transplantation with marginal recipients and donors. *J Formos Med Assoc*. 1999;98:663-7.
141. Sanchez-Lazaro JJ, Almenar-Bonet L, Martinez-Dolz L, Buendia-Fuentes F, Aguero J, Navarro-Manchon J, et al. Can we accept donors who have suffered a resuscitated cardiac arrest? *Transplant Proc*. 2010;42:3091-2.
142. Quader MA, Wolfe LG, Kasirajan V. Heart transplantation outcomes from cardiac arrest-resuscitated donors. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:1090-5.
143. Southerland KW, Castleberry AW, Williams JB, Daneshmand MA, Ali AA, Milano CA. Impact of donor cardiac arrest on heart transplantation. *Surgery*. 2013;154:312-9.
144. Pilarczyk K, Osswald BR, Pizanis N, Tsagakis K, Massoudy P, Heckmann J, et al. Use of donors who have suffered cardiopulmonary arrest and resuscitation in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39:342-7.
145. Castleberry AW, Worni M, Osho AA, Snyder LD, Palmer SM, Pietrobon R, et al. Use of lung allografts from brain-dead donors after cardiopulmonary arrest and resuscitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:466-73.
146. Adrie C, Haouache H, Saleh M, Memain N, Laurent I, Thuong M, et al. An underrecognized source of organ donors: patients with brain death after successfully resuscitated cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2008;34:132-7.
147. Matsumoto CS, Kaufman SS, Girlanda R, Little CM, Rekhtman Y, Raofi V, et al. Utilization of donors who have suffered cardiopulmonary arrest and resuscitation in intestinal transplantation. *Transplantation*. 2008;86:941-6.
148. INTERNAL ORGANS, ETC. TRANSPLANT ACT, article 17, paragraph 1.
149. Engdahl J, Abrahamsson P, Bang A, Lindqvist J, Karlsson T, Herlitz J. Is hospital care of major importance for outcome after out-of-hospital cardiac arrest? Experience acquired from patients with out-of-hospital cardiac arrest resuscitated by the same emergency medical service and admitted to one of two hospitals over a 16-year period in the municipality of Goteborg. *Resuscitation*. 2000;43:201-11.
150. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Angquist KA, Silfverstolpe J, Holmberg S. Major differences in 1-month survival between hospitals in Sweden among initial survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2006;70:404-9.
151. Kang MJ, Lee TR, Shin TG, Sim MS, Jo IJ, Song KJ, et al. Survival and neurologic outcomes of out-of-hospital cardiac arrest patients who were transferred after return of spontaneous circulation for integrated post-cardiac arrest syndrome care: The another feasibility of the cardiac arrest center. *J Korean Med Sci*. 2014;29:1301-7.
152. Callaway CW, Schmicker R, Kampmeyer M, Powell J, Rea TD, Daya MR, et al. Receiving hospital characteristics associated with survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2010;81:524-9.
153. Carr BG, Goyal M, Band RA, Gaijeski DF, Abella BS,

- Merchant RM, et al. A national analysis of the relationship between hospital factors and post-cardiac arrest mortality. *Intensive Care Med.* 2009;35:505-11.
154. Carr BG, Kahn JM, Merchant RM, Kramer AA, Neumar RW. Inter-hospital variability in post-cardiac arrest mortality. *Resuscitation.* 2009;80:30-4.
155. Cudnik MT, Sasson C, Rea TD, Sayre MR, Zhang J, Bobrow BJ, et al. Increasing hospital volume is not associated with improved survival in out of hospital cardiac arrest of cardiac etiology. *Resuscitation.* 2012;83:862-8.
156. Davis DP, Fisher R, Aguilar S, Metz M, Ochs G, McCallum-Brown L, et al. The feasibility of a regional cardiac arrest receiving system. *Resuscitation.* 2007;74:44-51.
157. Fothergill RT, Watson LR, Viridi GK, Moore FP, Whitbread M. Survival of resuscitated cardiac arrest patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) conveyed directly to a heart attack centre by ambulance clinicians. *Resuscitation.* 2014;85:96-8.
158. Hansen M, Fleischman R, Meckler G, Newgard CD. The association between hospital type and mortality among critically ill children in us eds. *Resuscitation.* 2013;84:488-91.
159. Heffner AC, Pearson DA, Nussbaum ML, Jones AE. Regionalization of post-cardiac arrest care: Implementation of a cardiac resuscitation center. *Am Heart J.* 2012;164:493-501.
160. Lee SJ, Jeung KW, Lee BK, Min YI, Park KN, Suh GJ, et al. Impact of case volume on outcome and performance of targeted temperature management in out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Am J Emerg Med.* 2015;33:31-6.
161. Lund-Kordahl I, Olasveengen TM, Lorem T, Samdal M, Wik L, Sunde K. Improving outcome after out-of-hospital cardiac arrest by strengthening weak links of the local chain of survival; quality of advanced life support and post-resuscitation care. *Resuscitation.* 2010;81:422-6.
162. Mooney MR, Unger BT, Boland LL, Burke MN, Kebed KY, Graham KJ, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: Evaluation of a regional system to increase access to cooling. *Circulation.* 2011;124:206-14.
163. Spaite DW, Bobrow BJ, Stolz U, Berg RA, Sanders AB, Kern KB, et al. Statewide regionalization of postarrest care for out-of-hospital cardiac arrest: Association with 0survival and neurologic outcome. *Ann Emerg Med.* 2014; 64:496-506.
164. Spaite DW, Bobrow BJ, Vadeboncoeur TF, Chikani V, Clark L, Mullins T, et al. The impact of prehospital transport interval on survival in out-of-hospital cardiac arrest: Implications for regionalization of post-resuscitation care. *Resuscitation.* 2008;79:61-6.
165. Spaite DW, Stiell IG, Bobrow BJ, de Boer M, Maloney J, Denninghoff K, et al. Effect of transport interval on out-of-hospital cardiac arrest survival in the OPALS study: Implications for triaging patients to specialized cardiac arrest centers. *Ann Emerg Med.* 2009;54:248-55.
166. Stub D, Smith K, Bray JE, Bernard S, Duffy SJ, Kaye DM. Hospital characteristics are associated with patient outcomes following out-of-hospital cardiac arrest. *Heart.* 2011;97:1489-94.
167. Tagami T, Hirata K, Takeshige T, Matsui J, Takinami M, Satake M, et al. Implementation of the fifth link of the chain of survival concept for out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation.* 2012;126:589-97.
168. Kajino K, Iwami T, Daya M, Nishiuchi T, Hayashi Y, Kitamura T, et al. Impact of transport to critical care medical centers on outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2010;81:549-54.
169. Bosson N, Kaji AH, Niemann JT, Eckstein M, Rashi P, Tadeo R, et al. Survival and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest: Results one year after regionalization of post-cardiac arrest care in a large metropolitan area. *Prehosp Emerg Care.* 2014;18:217-23.
170. Lick CJ, Aufderheide TP, Niskanen RA, Steinkamp JE, Davis SP, Nygaard SD, et al. Take heart america: A comprehensive, community-wide, systems-based approach to the treatment of cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2011;39:26-33.
171. Callaway CW, Schmicker RH, Brown SP, Albrich JM, Andrusiek DL, Aufderheide TP, et al. Early coronary angiography and induced hypothermia are associated with survival and functional recovery after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2014;85:657-63.