

TERAPEUTISK HYPOTERMI ETTER HJERTESTANS – EN OPPDATERING

Kjetil Sunde, Avdeling for anesthesiologi, Akuttklinikken, Oslo universitetssykehus

Hjertestans rammer ca. 40-60 mennesker per 100000 per år. Av disse skjer ca. 70 % utenfor sykehus og av disse igjen ca. 70 % i hjemmene. Total sett er ca 70 % av dem som får hjertestans, menn, og ca 70-80 % har kardial årsak. Gjennomsnittsalderen i de fleste studiene er rundt 60-65 år (1-3). Overlevelsen er pga. den svært alvorlige tilstanden generelt dårlig, men gjennom bedre behandling i alle ledd i den såkalte redningskjeden (chain of survival, kjeden som redder liv) (figur 1) (4), har den i en rekke steder i verden blitt betydelig bedre de siste 10-15 årene (5-10). Kjeden som redder liv, består av tidlig identifisering og varsling, tidlig basal hjerte-lunge-redning (HLR), tidlig defibrillering og tidlig og god behandling på sykehus etter gjenopprettet spontansirkulasjon (4). I Oslo ble overlevelsen mer enn doblet etter målrettet og systematisk bedring av de to svakeste leddene i behandlingskjeden (7). Mens forskningen tidligere fokuserte på HLR og det å få pulsen tilbake, har forskningen de siste 10-15 årene dreiet veldig over på sykehusbehandlingen. Sentre som har målrettet og god sykehusbehandling, redder i dag opp mot 50-60 % av alle pasienter som legges inn etter primær vellykket resuscitering (11,12). Terapeutisk hypotermi, dvs. ett døgn nedkjøling av komatøse hjertestanspasienter, inngår i denne sykehusbehandlingen, og i lys av aktuell forskning skal dette diskuteres nærmere i denne artikkelen.

Patofysiologi ved hjertestans

Når hjertet stopper å slå, opphører all vital sirkulasjon. Hjernen er det mest utsatte organet for denne iskemien, og mer enn 5 minutter med cerebral anoksi (ved normal temperatur) fører raskt til irreversibel neurologisk skade. Det oppstår såkalte reperfusjonsskader, og tilstanden etter hjertestans er beskrevet som «the post cardiac arrest syndrome» (13). Mekanismene for hjerneskaden er komplekse og multifaktorielle og er relatert til høye konsentrasjoner av toksiske metabolitter pga. den globale iskemien og anaerobe metabolismen. Både under HLR og spesielt etter at hjertet slår igjen, sirkuleres disse slaggstoffene i kroppen og forårsaker sekundære iskemiske skader. Jo større omfang av iskemi, jo flere slaggstoffer, jo mer omfattende reperfusjonsskader og dårligere prognose. Spesielt dannelse av frie oksygenradikaler, eksitatoriske aminosyrer, laktatproduksjon, forstyrrelser i kalsiumbalansen og Na-K-pumpen, apoptose-utvikling samt koagulasjonsforstyrrelser og dermed redusert mikrosirkulasjon, skader nevronene og er assosiert med økt mortalitet (13).

Terapeutisk hypotermi

Terapeutisk hypotermi hos komatøse hjertestanspasienter ble første gang anbefalt av International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) i 2003 (14). Terapeutisk hypotermi har vært definert som 12-24 timers (24 timer har vært vanlig) nedkjøling av kroppstemperaturen til 32-34 °C, før langsom oppvarming til normotermi. Anbefalingen kom etter at to randomiserte, kontrollerte studier fra Europa og Australia i 2002 viste at terapeutisk hypotermi bedret overlevelse og neurologisk funksjon seks måneder etter hjertestans (15,16). Gjennomføringen av de to randomiserte studiene (15,16)

Kjeden som redder liv



Figur 1. Kjeden som redder liv

var basert på langvarig forskning. En rekke dyre-eksperimentelle studier hadde vist den beskyttende effekt av nedkjøling på reperfusjonsskadene som oppstår etter global iskemi ved hjertestans (13). Det er hjernen som er særlig utsatt for denne type skade, og irreversible hjerneskader er også hovedårsaken til at pasienter dør etter hjertestans (17-19). I tillegg reduseres metabolismen med 6 -10 % per °C (20), og kroppens totalbehov for oksygen reduseres betydelig (21). Dette er gunstig i en kritisk fase hvor oksygenmangel til vitalt vev truer sirkulasjonen. Tidligere studier hadde vist at tidlig hypotermi (dvs. temperatur over ca 37,5 °C) etter hjertestansen var assosiert med økt mortalitet (22,23). Tre ikke-randomiserte studier (24-26) hadde gitt en indikasjon på at funnene fra de dyre-eksperimentelle studiene virket relevante, med bedret overlevelse med god neurologisk funksjon etter nedkjølingsbehandling sammenlignet med historiske kontroller med tradisjonell behandling. Så, med publikasjonene i 2002 hadde man for første gang kunnet dokumentere en effektiv post-resusciterings-behandling, med «Numbers Needed to Treat» (NNT) på 6, dvs. man måtte behandle seks pasienter for å få en gevinst med én vellykket overlever (1,2).

I Norge ble terapeutisk hypotermi raskt anbefalt (27), og flere publikasjoner kom tidlig fra Norge vedrørende denne lovende behandlingsmetoden (11,28,29). Både American Heart Association (AHA) og European Resuscitation Council (ERC) forsterket også terapeutisk hypotermi-anbefalingen i sine retningslinjer fra 2010 (1,2,30) basert på ytterligere positive data. Internasjonale publikasjoner fra store registre viste betydelig bedret overlevelse spesielt mtp. neurologisk funksjon, og ingen negative studier har blitt publisert (31-37). Spesielt viktig er det at ingen alvorlige bivirkninger har vært rapportert i forbindelse med terapeutisk hypotermi, og behandlingen har derfor vært ansett som trygg og effektiv (1,2,11,15,16,30-39). ILCOR bemerket dog i 2010 at det fortsatt var en rekke ubesvarte spørsmål i forhold til terapeutisk hypotermi; hvilke pasientgrupper som profiterte mest på behandlingen, den optimale kjølemetoden, temperaturdybden,

kjølelengden samt oppvarmingstid for å nevne noen (1).

Det er viktig å presisere at terapeutisk hypotermi er en del av en standardisert målrettet behandlingsprotokoll som må iverksettes så raskt som mulig etter at pasienten ankommer sykehus. I akuttfasen og under intensivoppholdet er det viktig å tidlig optimalisere de vitale funksjoner hos disse kritisk syke pasientene. Det er viktig å finne årsaken til hjertestansen og behandle denne. Akutt koronarsykdom og/eller kronisk iskemi er de vanligste direkte årsakene til hjertestans, og dette må tidlig detekteres og behandles etter dagens retningslinjer. Med en standardisert behandlingsprotokoll sørger man for å optimalisere hemodynamikk med positiv væskebalanse første døgn, bruk av vasopressorer og/eller inotropi samt evt. aortaballong-pumpe hos dem med uttalt pumpevikt, i tillegg til normooksygenering, normoventilering og kontroll av metabolisme, blodsukker og eventuelle komplikasjoner som måtte oppstå (1,2,11,30). Med en slik tilnærming til post-resusciteringsbehandlingen på sykehuset, med terapeutisk hypotermi som en del av denne behandlingen, ble overlevelsen mer enn doblet (fra 26 % til 56 % med god neurologisk funksjon) blant innlagte hjertestanspasienter i en norsk studie (11), og den samme gode overlevelsen har vedvart siden (12).

Kjølemetoder

Det er flere måter å kjøle ned pasienten på. Den enkleste og billigste metoden er å kombinere kalde infusjoner (30-40 ml/kg med 0,9 % NaCl eller Ringer-acetat) med ispakker (f.eks. sportsis) i lyske, armhule og på hals/nakke (11,12,14,28,32-34,40-42). Ekstern kjøling kan også gjøres med diverse utstyr av forskjellige kjøleelementer som plasseres på kroppen, og som i dag stort sett har gjennomstrømning av vann med regulert temperatur (ekstern kjøling). Man kan også bruke mer invasive metoder med endovaskulære kjøling, hvor væskefylte spesialkatetre legges inn i store vener (med standard seldinger-teknikk), koplet til maskiner som kan regulerer temperaturen (intern varmeutveksling). Det finnes også andre mer eller mindre invasive metoder, og stadig flere metoder kommer på markedet.

Det er i dag ingen spesiell metode som anbefales for å oppnå terapeutisk hypotermi (1,2,30). Avdelingen bør bruke den metoden den har erfaring med og som er tilpasset intern logistikk og finansielle situasjon. En norsk studie sammenlignet endovaskulær kjøling med ekstern kjøling, men fant ingen store forskjeller i temperaturrelaterede data, bivirkninger eller overlevelse (43).

Selv om det anbefales hurtig nedkjøling, vet vi imidlertid ikke sikkert den kliniske gevinsten ved hurtig kjøling, hva som er optimal temperatur og hva som er optimal varighet av kjøling og oppvarming (1,2,30). Noen dyreforsøk har vist at hypotermi rett etter gjenopprettet spontant sirkulasjon (ROSC) er assosiert med bedret overlevelse (44,45), mens andre har vist at det synes å være et terapeutisk vindu (46,47). Gevinsten av tidlig nedkjøling er ikke bekreftet i store kliniske studier (1,2,34), men dette påvirkes også av at de som er kaldest ved innkomst, og lettest å kjøle raskt, er de med dårligst prognose (48,49). En nylig randomisert studie fra USA viste at prehospital infusjon av stort volum kalde væsker etter primært vellykket resuscitering riktignok førte til at pasientene var kaldere ved innleggelse, men det var ingen forskjell i overlevelse. Imidlertid var det flere episoder av gjenoppstått hjertestans i intervensjonsgruppen, slik at ukontrollert infusjon av store volum kalde væsker prehospitalt ikke er å anbefale (50).

Optimal temperturdybde

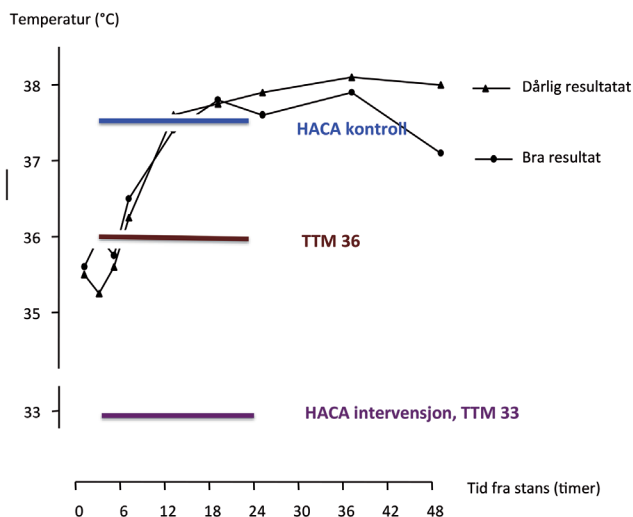
De seneste årene har det pågått en diskusjon om evidensgrunnlaget for terapeutisk hypotermi og eventuelt behov for en ny studie (51,52). Niklas Nielsen og medarbeidere gjennomførte derfor en multisenterstudie (Target Temperature Management (TTM)) i 12 land (53). Norge har vært representert med Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, og Haukeland universitetssjukehus. I den meget vel planlagte og gjennomførte TTM-studien ble pasientene randomisert til aktivt temperaturkontroll til enten 33 eller 36 °C i 24 timer. Utover terapeutisk hypotermi til to forskjellige nivåer var behandlingen ellers lik mellom gruppene. Det forelå også standardiserte predefinerte mål for prognostisering og eventuell terminering av behandling. Med sine 950 inkluderte pasienter er der-

med dette den største randomiserte studien gjennomført med terapeutisk hypotermi ved hjertestans. Studien fant en svært god overlevelse (rundt 50 %) i begge gruppene, altså ingen forskjell om man ble kjølt til 33 eller 36 °C. I de predefinerte subgruppeanalysene fant man heller ingen signifikante forskjeller. Det var heller ingen signifikante forskjeller i alvorlige bivirkninger mellom de to gruppene (53).

TTM-studien sammenlignet to forskjellige nivåer av terapeutisk hypotermi, eller målrettet temperaturkontroll, som vi også kan kalle det. Således er det ikke en naturlig konklusjon av TTM-studien å stoppe med all form for nedkjøling. Uten temperaturkontroll vil temperaturen stige, og dette vet vi øker sjansen for død og hjerneskade (1,13,22,23) (figur 2). Senere studier har også vist at hypertermi etter nedkjølingsperioden er assosiert med økt mortalitet (54,55). Temperaturkontroll er derfor fortsatt nødvendig etter hjertestans, og dette krever aktive tiltak for å holde temperaturen nede med en sedert pasient koplet til respirator. Men dybdenivået av nedkjølingen er på bakgrunn av TTM-studien under internasjonal og nasjonal debatt. ILCOR har nylig anbefalt at man fortsatt bør gjøre det man er vant til å gjøre, dvs. har man de siste årene kjølt til 33 °C, så bør man fortsette med det inntil mer data foreligger; spesielt langtids kognitiv funksjon i de to gruppene. ILCOR presiserte imidlertid, basert på resultatene fra TTM-studien, at man nå synes å ha et større temperaturvindu enn det til nå anbefalte 32-34 °C-nivået. Sentre som vil kjøle til 36 °C kan derfor gjøre det, dersom de mener det gagnar deres pasienter bedre (56).

33 eller 36 grader?

Jeg støtter ILCORs anbefaling og mener at man basert på en nøytral studie uten forskjeller i alvorlige bivirkninger skal være forsiktig med å endre en praksis som har vist seg svært vellykket over mange år, og som har solid dyreeksperimentell og klinisk dokumentasjon (1,2,13,30). Riktignok er TTM-studien den til nå største innen terapeutisk hypotermi og uten tvil den best gjennomførte, men det er en rekke spørsmål som kan diskuteres og bør grundigere evalu-



Figur 2. Temperaturutvikling etter hjertestans dersom man ikke manipulerer med temperaturen (svarte linjer, fra Zeiner et al, referanse 22). Bemerk den initiale lave temperaturen som raskt stiger de neste 48 timene og er signifikant forskjellig mellom de som har godt eller dårlig resultat.

De forskjellige fargede strekene indikerer de forskjellige temperaturnivåene brukt i de to mest sentrale randomiserte studiene: HACA - den europeiske multisenterstudien fra *N Engl J Med* 2002 (referanse 15) og TTM - 33 vs 36 °C multisenterstudien fra *N Engl J Med* 2013 (referanse 53).

Viktig å bemerke at det er betydelig bedret overlevelse med god neurologisk funksjon i TTM 33 og 36 °C samt HACA 33 °C versus HACA kontroll og ingen temperaturmanipulasjon. Man vil ha overlevende også uten temperaturmanipulasjon, men antallet med god neurologisk funksjon vil være lavere. Hypertermien er skadelig.

eres før man anbefaler en endring av dagens kliniske praksis. De to viktigste aspektene kan oppsummeres slik:

Kognitiv funksjon hos overlevende

Vellykket overlevelse var i TTM-studien definert som det anbefalt brukte Cerebral Performance Kategori (CPC) 1 og 2, hvor 1 er normal og 2 er tilnærmet normal (1). Men det er stor forskjell for både pasient og pårørende om man er en god CPC 1 eller en dårlig CPC 2. I denne studien var 42 % av pasientene i 33 °C-gruppen CPC 1 vs 39 % i 36 °C-gruppen (ikke signifikant), mens 5 % og 8 % var i CPC 2 i henholdsvis 33 °C- og 36 °C-gruppen (igjen ikke signifikant). CPC-scoringen er relativt overfladisk og sier ingen ting om kognitiv funksjon eller psykososialt funksjonsnivå. Terapeutisk hypotermi påvirker en rekke neurologiske prosesser, og i henhold til dyre-eksperimentelle data kan

nivået av terapeutisk hypotermi ha en påvirkning på dette (1,13,44-47). Mange pasienter har kognitive funksjonsforstyrrelser etter hjertestans (57), men vi vet av erfaring de siste 10-15 årene, at funksjonen til mange bedrer seg over tid. I TTM-studien var det signifikant flere pasienter som gikk fra CPC 2 til CPC 1 i 33 °C-gruppen vs 36 °C-gruppen fra utskrivelse av sykehus til et-halvtårs kontrollen (62 vs 40 pasienter, $p = 0,01$) (58). Etter min mening bør vi vite mer om langtids (dvs. 1-2 år) livskvalitet og kognitiv funksjon før man eventuelt skulle bytte terapeutisk hypotermidrybde.

Prognostisering

TTM-studien hadde en grundig og velfundert prognostiseringsplan som alle deltagende sentre måtte forholde seg til. Dette er viktig fordi prognostisering påvirker overlevelsestillene.

Avslutning av aktiv behandling av fortsatt komatøse pasienter, på bakgrunn av en estimert eller dokumentert alvorlig hjerneskada, er den vanligste dødsårsaken under intensivoppholdet; ca 50 % av pasientbehandlingen ble avsluttet basert på prognostisering i to uavhengige studier (12,19). Det valgte tidspunktet (ca. 5 dager) i TTM-studien følger dagens anbefalinger (59,60), men man kan likevel diskutere tidspunkt for prognostisering i TTM-studien siden det ble gjort til samme tidspunkt i begge grupper (53). Jo dypere nedkjøling, jo mer redusert metabolisme og forlenget effekt av sedativa og dermed lenger tid til oppvåkning, spesielt for 33 °C-gruppen (1,13). Dette kommer da også frem i TTM-studien: På tidspunkt for prognostisering (etter 117 timer i 33 °C-gruppen vs 119 timer i 36 °C-gruppen) var signifikant flere pasienter våkne i 36 °C-gruppen vs 33 °C-gruppen (52 % vs 44 %, $p=0,03$) (58). Egen erfaring tilsier at mange komatøse pasienter som er kjølt til 33 °C i 24 timer og som er dypt sedert, bruker mange

dager før de våkner til en adekvat funksjon. I en fersk studie fra Minnesota var det blant 89 overlevende etter terapeutisk hypotermi til 33 °C 10 pasienter som våknet til vellykket nevrologisk funksjon betydelig senere enn døgnet 5 etter hjertestansen (61). Med 472 pasienter inkludert i 33 °C-gruppen kan for tidlig prognostisering og avslutning av behandling ført til at man har mistet potensielle vellykkete overlevende. Både den pågående NORCAST-studien på Oslo universitetssykehus, Ullevål (Clinical Trials.gov ID 01239420 - inkludert 250 pasienter) og planlagte sub-studier fra TTM vil belyse viktige aspekter spesielt rundt tidspunkt for prognostisering, slik at mer data etterhvert vil foreligge.

Viktige momenter under terapeutisk hypotermibehandling

Hjertestanspasienter er kritisk syke intensivpasienter, de er sepsis-like (62), og en rekke komplikasjoner kan oppstå som følge av reperfusjonsskadene forårsaket av den globale kritisk iskemiske perioden (13). Det er viktig å presisere at det ikke har vært påvist flere bivirkninger eller noen skadelige effekter av terapeutisk hypotermi i kliniske studier (1,2,11,15,16,30-39) og ingen direkte effekter som er assosiert med økt mortalitet (39), selv om behandlingen selvfølgelig i denne fasen ofte kan være komplisert. Heller ikke i TTM-studien var det noen signifikante forskjeller i alvorlige bivirkninger (53,57).

Skjelvinger forekommer hos rundt 20 % av hjertestanspasientene under terapeutisk hypotermi (13,43). Interessant nok er skjelvinger faktisk assosiert med bedre overlevelse, da dette viser respons og intakte forsvarsmekanismer hos pasienten (43,63). Det ser imidlertid ubehagelig ut, kan føre til stress og økt oksygenforbruk og kan dermed bli et problem som greit kan unngås ved dypere sedering og eventuelt muskelrelaksantia. Bruken av rutinemessig kontinuerlig muskelrelaksantia diskuteres, men på Oslo universitetssykehus, Ullevål gjør vi det ikke. Det viktigste er å ha en klar sedasjonsplan; pasientene må være dypt sedert under terapeutisk hypotermiperioden.

Under selve nedkjølingsfasen er hjertestanspasienten kanskje i sin mest ustabile fase. Hemodynamikken er påvirket, en post-resusciterings myokardial dysfunksjon foreligger (13,64,65), og pasienten trenger oftest både væske, vasoaktiv medikasjon og i noen tilfeller også mekanisk støtte for å opprettholde adekvate vital sirkulasjon (11-13,65). Denne fasen krever derfor spesiell oppmerksomhet mht. kontroll av hemodynamikk, ventilasjon, sedasjon, elektrolytter, væskebalanse, vasoaktiv medikasjon og insulin/blodsukkerkontroll (1,2,11,30). Pga. lavere metabolisme ved redusert temperatur er det særlig viktig å hyppig kontrollere pCO₂, da hyperventilasjon lett kan oppstå hvis man ikke reduserer tidalvolumene på respiratoren. Hyperventilasjon reduserer cerebral vital sirkulasjon og må unngås (1,2,13).

Ofta blir pasientene litt bradykarde (ofte ned mot 40/min og noen ganger enda lavere) når temperaturen er under 35 °C; det oppstår en betablokker-lignende effekt (66-68). I tillegg kan den diastoliske dysfunksjonen bli ytterligere redusert av terapeutisk hypotermi (68,69), selv om kontraktiliteten faktisk ser ut til å øke noe (66-68). Bradykardien beskytter mot denne diastoliske dysfunksjonen og ser dermed ut til å være gunstig for hemodynamikken under terapeutisk hypotermi. Øker man hjertefrekvensen, vil man forverre denne diastoliske dysfunksjonen (66-69). En studie på pasienter med kardiogent sjokk etter hjertestansen viste at terapeutisk hypotermi virket gunstig på hemodynamikken (70). En nylig akseptert studie fra Oslo universitetssykehus, Ullevål viser at bradykardi under terapeutisk hypotermiperioden er assosiert med bedret overlevelse. Pasienter som er bradykarde, kan ansees som respondere til behandlingen, og bradykardien kan ansees som en markør for mulig godt utkomme, mens takykardi er et dårlig tegn (71). Det er også tidligere vist at takykardi er assosiert med økt mortalitet (72). Dette viser at hjernen klarer seg fint med noe lavere hjerteminuttvolum under terapeutisk hypotermi, men det er ikke gjort studier som har sammenlignet for eksempel hvilket blodtrykksnivå som er akseptabelt i denne fasen. De fleste sentre anbefaler i dag MAP på over 65 mmHg, men ut fra patofysiolo-

gien og forståelse av terapeutisk hypotermi er kanskje dette for høyt. Basert på studien fra Stær-Jensen et al kan vi i alle fall konkludere med at dersom blodtrykk, laktat, SvO₂ er akseptabelt, lar man bradykardien være (71). Dersom man ønsker økt frekvens pga. dårlig hemodynamikk, bør man heve temperaturen litt; det er mest effektivt. Men prospektive studier rundt hemodynamikk ved terapeutisk hypotermi er ytterst nødvendige.

Konklusjon

Terapeutisk hypotermi eller målrettet temperaturkontroll er en viktig del av sykehusbehandlingen etter hjertestans. Selv om TTM-studien åpner for et større temperatur-vindu, fra 33 til 36 °C, er det basert på all evidens som foreligger per i dag (dyreksperimentelle og randomiserte studier samt observasjonsstudier og register-data) ikke noe som tilsier at man må endre temperaturnivå ennå. Derfor bør man følge ILCOR sin anbefaling om å fortsette med det man har gjort med suksess de siste 10-12 årene før nye internasjonale retningslinjer kommer i 2015. Kognitiv og daglig funksjon i årene etter hjertestansen vil være det sentrale spørsmål mtp. det temperatur-nivået som er å foretrekke.

Referanser

- Deakin CD, Morrison LJ, Morley PT, Callaway CW, Kerber RE, Kronick SL, Lavonas EJ, Link MS, Neumar RW, Otto CW, Parr M, Shuster M, Sunde K, Peberdy MA, Tang W, Hoek TL, Böttiger BW, Drajer S, Lim SH, Nolan JP; Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2010; 81 Suppl 1:e93-e174.
- Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, Perkins GD. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010; 81: 1305-52. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005; 67: 75-80.
- Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 2010;81:1479-87.
- Cummins RO, Ornato JP, Thies WH, Pepe PE. Improving survival from sudden cardiac arrest: the "chain of survival" concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. *Circulation* 1991; 83: 1832-47.
- Becker L, Gold LS, Eisenberg M, White L, Hearne T, Rea T. Ventricular fibrillation in King County, Washington: A 30-year perspective. *Resuscitation* 2008; 79: 22-7.
- Iwami T, Nichol G, Hiraide A et al. Continuous improvements in "chain of survival" increased survival after out-of-hospital cardiac arrests: a large-scale population-based study. *Circulation* 2009; 119: 728-34.
- Lund-Kordahl I, Olasveengen TM, Lorentz M, 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.
- Lick CJ, Aufderheide TP, Niskanen RA, Steinkamp JE, Davis SP, Nygaard SD, Bemenderfer KK, Gonzales L, Kalla JA, Wald SK, Gillquist DL, Sayre MR, Osaki Holm SY, Oakes DA, Provo TA, Racht EM, Olsen JD, Yannopoulos D, Lurie KG. Take Heart America: A comprehensive, community-wide, systems-based approach to the treatment of cardiac arrest. *Crit Care Med* 2011; 39: 26-33.
- Lindner TW, Søreide E, Nilsen OB, Torunn MW, Lossius HM. Good outcome in every fourth resuscitation attempt is achievable - an Utstein template report from the Stavanger region. *Resuscitation* 2011; 82: 1508-13.
- Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, Weeke P, Hansen CM, Christensen EF, Jans H, Hansen PA, Lang-Jensen T, Olesen JB, Lindhardsen J, Fosbol EL, Nielsen SL, Gislason GH, Kober L, Torp-Pedersen C. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2013; 310: 1377-84.
- Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, Draegni T, Steen PA. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007; 73: 29-39.
- Tømte O, Andersen GØ, Jacobsen D, Drægni T, Auestad B, Sunde K. Strong and weak aspects of an established post-resuscitation treatment protocol - A five-year observational study. *Resuscitation* 2011; 82: 1186-93.
- Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Callaway C, Clark RS, Geocadin RG, Jauch EC, Kern KB, Laurent

- I, Longstreth WT, Merchant RM, Morley P, Morrison LJ, Nadkarni V, Peberdy MA, Rivers EP, Rodriguez-Nunez A, Sellke FW, Spaulding C, Sunde K, Hoek TV. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognosis. 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. *Resuscitation* 2008; 79: 350-79.
14. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2003; 108: 118-21.
 15. The Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) study group: Mild TH to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549-56.
 16. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346: 557-63.
 17. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2126-8.
 18. Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, Steen PA, Wik L. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA* 2009; 302: 2222-9.
 19. Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H, Cronberg T. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation* 2013; 84: 337-42.
 20. Rosomoff HL, Holaday DA. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol* 1954; 179: 85-8.
 21. Sinard JM, Vyas D, Hultquist K, Harb J, Bartlett RH. Effects of moderate hypothermia on O₂ consumption at various O₂ deliveries in a sheep model. *J Appl Physiol* 1992;72: 2428-34.
 22. 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.
 23. Langhelle A, Tyvold SS., Lexow K, Hapnes S, 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.
 24. Bernard SA, Jones BM, Horne MK: Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1997; 30 :146-53.
 25. Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H, Takino M, Kawakami M, Takasu A, Okamoto K, Kaneko N, Terai C, Okada Y : Preliminary outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation* 1998; 39 :61-6.
 26. Zeiner A, Holtzer M Sterz F, Behringer W, Schorkhuber W, Mullner M, Frass M, Siostrzonek P, Ratheiser K, Kaff A, Laggner AN: Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. *Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group. Stroke* 2000; 31 :86-94.
 27. Sunde K, Soreide E, Jacobsen D, Steen PA. [Therapeutic hypothermia after cardiac arrest saves more lives!]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2004; 124: 925-6.
 28. Busch M, Soreide E, Lossius HM, Lexow K, Dickstein K. Rapid implementation of therapeutic hypothermia in comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 1277-83.
 29. Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L, Haugaa H, Bugge JF. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51 :137-42.
 30. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, Gabrielli A, Silvers SM, Zaritsky AL, Merchant R, Vanden Hoek TL, Kronick SL. 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.
 31. Oddo M, Schaller M-D, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: Effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2006; 34:1865-73.
 32. Arrich J; European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry Study Group. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2007; 35: 1041-7.

33. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 2008; 371: 1955-69.
34. Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, Rubertsson S, Stammet P, Sunde K, Valsson F, Wanscher M, Friberg H. Hypothermia Network. Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 926-34.
35. van der Wal G, Brinkman S, Bisschops LL, Hoedemaekers CW, van der Hoeven JG, de Lange DW, de Keizer NF, Pickkers P. Influence of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest on hospital mortality. *Crit Care Med* 2011; 39: 84-8.
36. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pène F, Vivien B, Varenne O, Carli P, Jouven X, Empana JP, Cariou A. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients? Insights from a large registry. *Circulation* 2011; 123: 877-86.
37. Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiainen M, Oksanen T, Kaukonen KM, Kurola J, Ruokonen E, Tenhunen J, Ala-Kokko T, Lund V, Reinikainen M, Kiviniemi O, Silvast T, Kuisma M, Varpula T, Pettilä V; FINNRESUSCI Study Group. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Med* 2013; 39: 826-37.
38. Holzer M. Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 2010; 363: 1256-64.
39. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, Riker RR, Rubertsson S, Stammet P, Nilsson F, Friberg H; Hypothermia Network. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med* 2011; 39: 57-64.
40. Kim F, Olsufka M, Carlbom D, Deem S, Longstreth WT Jr, Hanrahan M, Maynard C, Copass MK, Cobb LA. Pilot study of rapid infusion of 2 L of 4 degrees C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized, comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2005; 112: 715-19.
41. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr, Maynard C, Carlbom D, Deem S, Kudenchuk P, Copass MK, Cobb LA. 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.
42. Larsson IM, Wallin E, Rubertsson S. Cold saline infusion and ice packs alone are effective in inducing and maintaining therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2010; 81: 15-9.
43. Tømte Ø, Drægning T, Mangschau A, Jacobsen D, Auestad B, Sunde K. A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors. *Crit Care Med* 2011;39: 443-9.
44. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1993; 21: 1348-58.
45. Colbourne F1, Corbett D. Delayed postischemic hypothermia: a six month survival study using behavioral and histological assessments of neuroprotection *J Neurosci*. 1995; 15: 7250-60.
46. Nozari A, Safar P, Stezoski SW, Wu X, Kostelnik S, Radovsky A, Tisherman S, Kochanek PM. Critical time window for intra-arrest cooling with cold saline flush in a dog model of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2006; 113: 2690-96.
47. Che D, Li L, Kopil CM, Liu Z, Guo W, Neumar RW. Impact of therapeutic hypothermia onset and duration on survival, neurologic function, and neurodegeneration after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2011; 39: 1423-30.
48. den Hartog AW1, de Pont AC, Robillard LB, Binnekade JM, Schultz MJ, Horn J. Spontaneous hypothermia on intensive care unit admission is a predictor of unfavorable neurological outcome in patients after resuscitation: an observational cohort study. *Crit Care* 2010; 14: R121.
49. Lyon RM, Richardson SE, Hay AW, Andrews PJ, Robertson CE, Clegg GR. Esophageal temperature after out-of-hospital cardiac arrest: an observational study. *Resuscitation* 2010; 81: 867-71.
50. Kim F, Nichol G, Maynard C, Hallstrom A, Kudenchuk PJ, Rea T, Copass MK, Carlbom D, Deem S, Longstreth WT Jr, Olsufka M, Cobb LA. 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.
51. Arrich J, Holzer M, Herkner H, Müllner M. Cochrane corner: hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Anesth Analg* 2010; 110: 1239.
52. Nielsen N, Friberg H, Gluud C, Herlitz J, Wetterslev J. Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated-A systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Int J Cardiol* 2011; 151: 333-4.
53. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes

- J, Kjaergaard J, Kuiper M, Pellis T, Stammet P, Wanscher M, Wise MP, Aneman A, Al-Subaie N, Boesgaard S, Bro-Jeppesen J, Brunetti I, Bugge JF, Hingston CD, Juffermans NP, Koopmans M, Køber L, Langørgen J, Lilja G, Møller JE, Rundgren M, Rylander C, Smid O, Werer C, Winkel P, Friberg H; TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013; 369: 2197-206.
54. Leary M, Grossestreuer AV, Iannacone S, Gonzalez M, Shofer FS, Povey C, Wendell G, Archer SE, Gaieski DF, Abella BS. Pyrexia and neurologic outcomes after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation* 2013; 84: 1056-61.
 55. Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, Søholm H, Thomsen JH, Lippert FK, Møller JE, Køber L, Kjaergaard J. Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013; 84: 1734-40.
 56. Jacobs I, Nadkarni V. Targeted temperature management following cardiac arrest. An update. ILCOR Statement. December 2013. www.ilcor.org/data/TTM-ILCOR-update-Dec-2013.pdf.
 57. Torgersen J, Strand K, Bjelland TW, Klepstad P, Kvåle R, Søreide E, Wentzel-Larsen T, Flaatten H. Cognitive dysfunction and health-related quality of life after a cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010 54: 721-8.
 58. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M, Pellis T, Stammet P, Wanscher M, Wise MP, Aneman A, Al-Subaie N, Boesgaard S, Bro-Jeppesen J, Brunetti I, Bugge JF, Hingston CD, Juffermans NP, Koopmans M, Køber L, Langørgen J, Lilja G, Møller JE, Rundgren M, Rylander C, Smid O, Werer C, Winkel P, Friberg H; TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013; 369:2197-206.
 59. Cronberg T, Brizzi M, Liedholm LJ, Rosén I, Rubertsson S, Rylander C, Friberg H. Neurological prognostication after cardiac arrest-Recommendations from the Swedish Resuscitation Council. *Resuscitation* 2013; 84: 867-72.
 60. Taccone FS, Cronberg T, Friberg H, Greer D, Horn J, Oddo M, Scolletta S, Vincent JL. How to assess prognosis after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Crit Care* 2014; 18: 202.
 61. Gold B, Puertas L, Davis SP, Metzger A, Yanopoulos D, Oakes DA, Lick CJ, Gillquist DL, Holm SY, Olsen JD, Jain S, Lurie KG. Awakening after cardiac arrest and post resuscitation hypothermia: Are we pulling the plug too early? *Resuscitation* 2014; 85: 211-4.
 62. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, Fraisse F, Dinh-Xuan AT, Carli P, Spaulding C, Dhainaut JF, Cavillon JM. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation* 2002; 106: 562-568.
 63. Nair SU, Lundbye JB. The occurrence of shivering in cardiac arrest survivors undergoing therapeutic hypothermia is associated with a good neurologic outcome. *Resuscitation* 2013; 84: 626-9.
 64. Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, Berg RA. Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 232-240.
 65. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois B, Cariou A, Rozeneberg A, Carli P, Weber S, Dhainaut JF. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2110-6.
 66. Mattheussen M, Mubagwa K, Van Aken H, Wusten R, Boutros A, Flameng W. Interaction of heart rate and hypothermia on global myocardial contraction of the isolated rabbit heart. *Anesth Analg* 1996; 82: 975-81.
 67. Jacobshagen C, Pelster T, Pax A, Horn W, Schmidt-Schweda S, Unsöld BW, Seidler T, Wagner S, Hasenfuss G, Maier LS. Effects of mild hypothermia on hemodynamics in cardiac arrest survivors and isolated failing human myocardium. *Clin Res Cardiol* 2010; 99: 267-76.
 68. Post H, Schmitto JD, Steendijk P, Christoph J, Holland R, Wachter R, Schondube FW, Pieske F. Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction. *Acta Physiol (Oxf)* 2010; 199: 43-52.
 69. Fischer UM, Cox CS Jr, Laine GA, Mehlhorn U, Allen SJ. Mild hypothermia impairs left ventricular diastolic but not systolic function. *J Invest Surg* 2005; 18:291-96.
 70. Zobel C, Adler C, Kranz A, Seck C, Pfister R, Hellmich M, Kochanek M, Reuter H. Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome. *Crit Care Med* 2012; 40: 1715-23.
 71. Staer-Jensen H, Sunde K, Olasveengen TM, Jacobsen D, Draegni T, Røstrup Nakstad E, Eritsland J, Andersen G. Bradycardia during therapeutic hypothermia is associated with good neurological outcome in comatose survivors of out of hospital cardiac arrest. *Crit Care Med*; in press.
 72. Torgersen C, Meichry J, Schmittinger CA, Bloechlinger S, Jakob SM, Takala J, Dünser MW. Haemodynamic variables and functional outcome in hypothermic patients following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013; 84: 798-804.