

Implementazione del trattamento post-rianimazione da arresto cardiaco nell'adulto – Opinione di un panel di esperti

Tommaso Pellis¹, Giuseppe Ristagno¹, Federico Semeraro¹, Niccolò Grieco^{1,2}, Andrea Fabbri³, Mario Balzanelli⁴, Elisa Berruto⁵, Andrea Scapigliati¹, Massimiliano Sciretti⁵, Erga Cerchiari¹

¹Italian Resuscitation Council (IRC)

²Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)

³Federazione Nazionale Collegi Infermieri Professionali, Assistenti Sanitari, Vigilatrici d'Infanzia (IPASVI)

⁴Società Italiana Sistema 118 (SIS118)

⁵Società Italiana di Medicina di Emergenza Urgenza (SIMEU)

Current evidence on post-resuscitation care suffers from important knowledge gaps on new treatments and prognostication, mainly because of the lack of large multicenter randomized trials. However, optimization of post-resuscitation care is crucial, and the establishment of a treatment easy to be accepted and implemented locally, based on currently available evidence, is advisable.

The present article is a multisociety experts' opinion on post-cardiac arrest that aims (i) to provide schematic and clear suggestions on therapeutic interventions to be delivered following resuscitation from cardiac arrest, so as to implement local protocols with a standardized post-resuscitation care; (ii) to suggest post-resuscitation therapeutic interventions that may result in improved survival with good neurological recovery, intended as a Cerebral Performance Category (CPC) score of 1-2; and finally (iii) to propose a pragmatic and schematic approach to post-resuscitation care for rapid initiation of intensive treatments (i.e. temperature management).

The suggestions reported in this document are intended for adult patients resuscitated from both out-of-hospital and in-hospital cardiac arrest. They should be considered solely as an experts' opinion aimed to improve post-cardiac arrest care and they do not represent an official national guideline.

Key words. Cardiac arrest; Prognostication; Resuscitation; Temperature.

G Ital Cardiol 2015;16(7-8):442-455

SINDROME POST-ARRESTO CARDIACO

Circa il 70% dei pazienti rianimati con successo da arresto cardiaco (AC) muore prima della dimissione ospedaliera a causa di una condizione fisiopatologica detta "sindrome post-arresto cardiaco", ben descritta e definita dall'International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) nel 2008¹⁻³. La sindrome post-AC è un processo fisiopatologico unico che coinvolge tutti gli organi e che è conseguente sia all'AC sia alla successiva rianimazione. Infatti, oltre al danno ischemico causato dall'AC stesso, al momento del ripristino della circolazione spontanea (ROSC), si instaurano eventi dannosi aggiuntivi attribuiti alla ri-perfusione sistemica ed alla riossigenazione¹.

In sintesi gli elementi principali della sindrome post-AC sono¹:

- la disfunzione cerebrale, conseguente al danno post-anossico che conduce ad alterazioni dell'autoregolazione della perfusione, edema e neurodegenerazione;

- la disfunzione miocardica, conseguente a sindromi coronariche acute e "stunning" miocardico post-rianimazione;
- lo stato infiammatorio sistemico, che segue all'insulto ischemico e alla successiva ri-perfusione e riossigenazione;
- la persistenza della causa dell'AC.

Ognuna delle componenti della sindrome post-AC è potenzialmente trattabile. La severità della sindrome post-AC, tuttavia, non è uniforme, ma varia da paziente a paziente e dipende dalla durata dell'AC, dalle cause di AC e dallo stato di salute del paziente prima dell'AC (comorbidità). La disfunzione miocardica prevale nelle prime ore e nei primi giorni post-AC ed è la causa principale di morte precoce dopo rianimazione^{1,4,5}. Il danno cerebrale, invece, incide maggiormente sull'esito finale dei pazienti post-AC, rappresentandone la causa principale di esito infausto^{1,4,6-8}.

La sindrome post-AC viene anche distinta in *fasi temporali*, ad ognuna delle quali corrispondono specifici obiettivi terapeutici (Figura 1)¹:

- immediata (ROSC – 20 min);
- precoce (20 min-6h);
- media (6-72h);
- recupero (dopo le 72-96h).

© 2015 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 17.02.2015; nuova stesura 22.05.2015; accettato 26.05.2015.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Niccolò Grieco Italian Resuscitation Council, Via della Croce Coperta 11, 40128 Bologna
e-mail: niccolo.grieco@gmail.com

TRATTAMENTO POST-RIANIMAZIONE

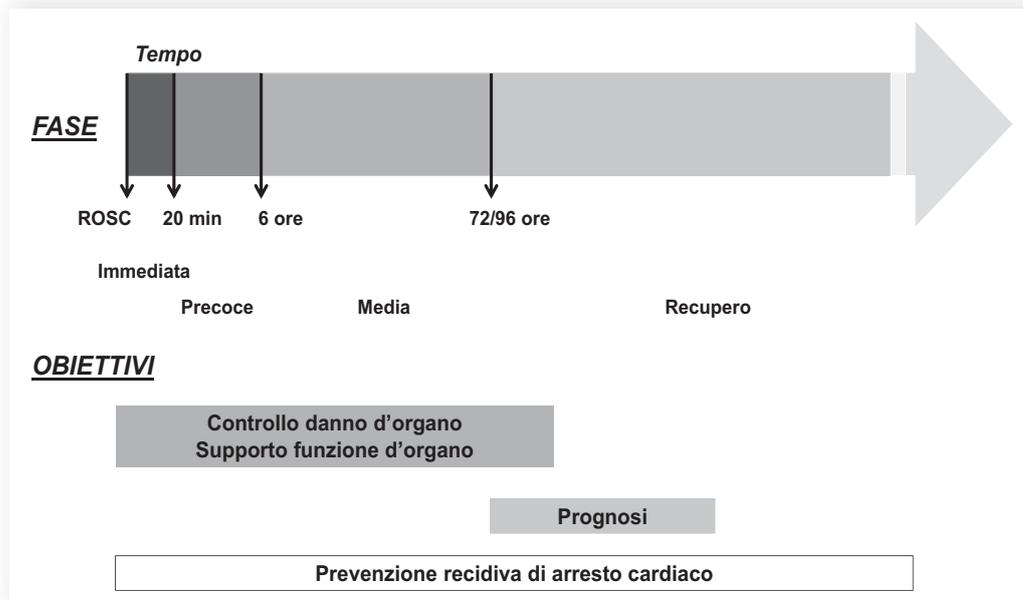


Figura 1. Schema proposto dall'International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) che raffigura le diverse fasi e gli obiettivi del trattamento della sindrome post-arresto cardiaco. ROSC, ripristino della circolazione spontanea. Modificata da Nolan et al.¹.

OBIETTIVI DEL PANEL DI ESPERTI INTERSOCIETARIO

Gli obiettivi di questo lavoro sono:

- offrire indicazioni schematiche chiare e realizzabili al fine di poter implementare localmente un protocollo per il trattamento post-rianimazione che si avvalga dei suggerimenti di esperti nell'ambito dell'AC e che possa essere affiancato ai protocolli propri delle singole realtà locali. Le indicazioni sono dirette a pazienti adulti rianimati dopo AC sia intra- che extraospedaliero;
- identificare i trattamenti da attuare nella sindrome post-AC per migliorare la sopravvivenza con buon recupero neurologico, inteso come Cerebral Performance Category (CPC) 1-2;
- proporre un approccio pragmatico e schematico che favorisca la rapida applicazione di trattamenti intensivi standardizzati tra i quali la "gestione della temperatura".

Le indicazioni presentate in questo lavoro rappresentano l'opinione degli esperti coinvolti nel panel multisocietario. Tale opinione è basata sull'evidenza scientifica attuale e non è da intendere come una raccomandazione/linea guida nazionale. Inoltre, le indicazioni suggerite in questo articolo non tengono conto dell'attuale processo internazionale di valutazione dell'evidenza della letteratura scientifica nell'ambito della rianimazione cardiopolmonare (RCP) da parte di ILCOR, che condurrà alla pubblicazione di nuove linee guida per la RCP a fine ottobre 2015. Qualora le nuove linee guida dovessero significativamente modificare la pratica attuale, seguirà un aggiornamento del protocollo proposto.

Limitazione

Un approccio schematico e pragmatico necessariamente non può essere esaustivo. Per una completa disamina dell'argomento si rimanda alla consultazione della letteratura consigliata^{1,9-12}.

EVIDENZE A SUPPORTO DELLE INDICAZIONI PRESENTATE DAL PANEL DI ESPERTI

Nel campo del trattamento dell'AC esistono solo tre interventi terapeutici di provata efficacia nel migliorare la sopravvivenza alla dimissione dall'ospedale¹²:

- la RCP, intesa come l'esecuzione di compressioni toraciche e ventilazioni di qualità;
- la defibrillazione rapida, in caso di AC con ritmo di presentazione di fibrillazione ventricolare/tachicardia ventricolare senza polso (FV/TV);
- la gestione della temperatura post-rianimazione (33°C o 36°C).

Al fine di offrire un approccio pragmatico ma al tempo stesso sistematico al trattamento post-rianimazione vengono offerte di seguito delle indicazioni terapeutiche. Tali indicazioni verranno pesate e classificate in "forti" e "deboli" sulla base dell'evidenza scientifica disponibile¹³. Nelle indicazioni "forti" sono state incluse quelle supportate da studi prospettici randomizzati e registri clinici, o contenute in modo esplicito nelle linee guida europee sulla RCP. Questo tipo di indicazioni verranno espresse con il termine "suggerito". Per quanto espresso sopra, essendo in attesa delle nuove linee guida internazionali e rappresentando questo lavoro l'opinione di esperti, si è volutamente utilizzato il termine "suggerito" anche per le evidenze forti, in sostituzione del forse più consono "raccomandato".

Analogamente, alle indicazioni fondate su studi clinici osservazionali o su modelli animali e sulle opinioni di esperti verrà assegnato un livello "debole" di evidenza, indicato nel testo dal termine "considerare".

LA GESTIONE DELLA TEMPERATURA NEL CONTESTO DEL TRATTAMENTO POST-RIANIMAZIONE

Nel 2002, due studi randomizzati e controllati hanno dimostrato come l'ipotermia terapeutica per 12h o 24h favorisse un mi-

gioramento della sopravvivenza e del recupero neurologico in una popolazione molto selezionata di pazienti con AC^{14,15}. L'ipotermia ottenne vasta accettazione ed è attualmente raccomandata nelle linee guida (33 ± 1°C per 24h)¹¹. Differenti piccoli studi monocentrici hanno riportato negli anni come l'implementazione dell'ipotermia abbia migliorato la sopravvivenza anche quando applicata a coorti di pazienti meno selezionate¹⁶.

I meccanismi d'azione dell'ipotermia terapeutica sono molteplici e non tutti ancora interamente chiariti¹⁷. La modulazione dell'espressione genica e l'azione anti-apoptotica rivestono probabilmente un ruolo fondamentale. Minore sembra il contributo della riduzione del consumo di ossigeno considerando che il raggiungimento della temperatura target segue di ore l'insulto anossico. L'ipotermia sembra agire inoltre limitando: l'afflusso di ioni Ca²⁺ nella cellula, e quindi diminuendone l'accumulo citoplasmatico ed i conseguenti processi che portano a danno mitocondriale; l'acidosi intra- ed extracellulare; il rilascio di glutammato e glicina, riducendo quindi l'eccitotossicità cerebrale; l'infiammazione; la produzione di ossido nitrico e di radicali liberi.

Per oltre 10 anni dall'introduzione dell'ipotermia terapeutica e del trattamento post-rianimazione aggressivo non sono stati condotti studi clinici randomizzati. Recentemente però sono stati pubblicati due lavori, condotti con criteri metodologici rigorosi su popolazioni numerose di pazienti^{18,19}. Il primo lavoro ha valutato gli effetti dell'induzione dell'ipotermia nel contesto preospedaliero tramite infusione di 2 litri di soluzione fisiologica fredda, dimostrando che tale procedura raggiunge lo scopo di raffreddare i pazienti più rapidamente ma non si associa a miglioramenti nella sopravvivenza alla dimissione ospedaliera e nel recupero neurologico (anzi, si accompagna ad un numero maggiore di eventi di recidiva di AC e di edema polmonare transitorio)¹⁸. Il secondo studio ha valutato gli effetti del controllo della temperatura post-ROSC a 33°C vs 36°C per 24h, dimostrando nessuna differenza sull'esito dell'AC e nessun beneficio con il controllo della temperatura a 33°C rispetto al controllo a 36°C¹⁸.

Tali lavori rappresentano importanti contributi per l'aggiornamento del trattamento post-rianimazione. Entrambi gli studi sopra descritti presentano tassi di sopravvivenza rimarchevoli e sembrano ridimensionare l'importanza di un rapido abbassamento della temperatura e del raggiungimento di una temperatura tra i 32-34°C, al contrario di quanto suggerito da modelli animali. Tuttavia, viene dimostrata l'importanza di attuare un controllo stretto della temperatura e di evitare l'ipertermia, indipendentemente dalla temperatura target impostata. È stato proposto di sostituire il termine "ipotermia terapeutica" con il termine dall'accezione più ampia "gestione della temperatura target" (TTM) a voler sottolineare l'importanza della gestione di questo parametro vitale anche dopo il ripristino della normotermia^{19,20}. In attesa di studi futuri e di un consenso internazionale formale, l'ILCOR ha suggerito di continuare il trattamento post-rianimazione con la gestione della temperatura secondo le attuali raccomandazioni (32-34°C), tuttavia nulla vieta che i singoli centri attuino un controllo della temperatura a 36°C²¹.

Indicazioni del presente panel di esperti sulla gestione della temperatura

Le indicazioni del panel di esperti sulla gestione della temperatura sono le seguenti:

- la gestione della temperatura rimane un obiettivo importante nell'ambito di un protocollo standardizzato del trattamento post-rianimazione;

- l'infusione di cristalloidi freddi (2 litri a 4°C in sacca a pressione) come metodo di induzione dell'ipotermia preospedaliera post-ROSC non è suggerita, in quanto di utilità non dimostrata e potenzialmente gravata da effetti collaterali;
- i singoli centri sono liberi di scegliere se mantenere i pazienti a 33°C o 36°C per 24h dal raggiungimento della temperatura target; protocolli di trattamento post-rianimazione già in uso possono essere mantenuti inalterati in attesa della pubblicazione delle nuove linee guida;
- la gestione della temperatura in pazienti che rimangano privi di coscienza dopo il graduale riscaldamento deve proseguire avendo come obiettivo la normotermia (37°C di temperatura centrale) per almeno 72h dopo ROSC ed evitando rigorosamente l'ipertermia. Tale gestione va continuata oltre le 72h nei pazienti che rimangono incoscienti (almeno fino a 96h post-ROSC).

Chi sottoporre alla gestione della temperatura target post-rianimazione?^{9-12,18,19,21-26}

Si suggerisce:

- pazienti che non eseguono ordini semplici (incoscienti – Glasgow Coma Scale [GCS] <8) dopo essere stati rianimati da:
 - AC con un qualsiasi ritmo di presentazione (defibrillabile e non);
 - AC sia intra- che extraospedaliero.

Da considerare:

- pazienti sedati prima dell'AC (es. pazienti sedati in corso di procedure diagnostiche e/o terapeutiche o pazienti in anestesia durante interventi chirurgici) con elevato rischio di danno neurologico, desunto dal fatto che hanno ricevuto compressioni toraciche e adrenalina.

Chi non sottoporre alla gestione della temperatura target post-rianimazione?^{9-12,18,19,21-26}

Si suggerisce:

- pazienti con preesistente disfunzione neurologica severa (CPC 3-4);
- pazienti con patologie in stadio terminale e/o ridotte aspettative di vita;
- AC secondario ad emorragia subaracnoidea o intraparenchimale e ictus ischemico;
- AC traumatico con sanguinamento attivo.

In chi valutare attentamente il rapporto rischio-beneficio?

Da considerare:

- AC traumatico senza sanguinamento attivo/emorragia dominata;
- donne gravide.

Considerazioni generali sulla selezione dei pazienti^{9-12,21}

- Non esistono indicatori precoci di recupero neurologico scadevole.
- Contano più le comorbilità dell'età (non esistono limiti categorici di età).
- Se non emergono informazioni che suggeriscano la futilità delle cure intensive, proseguire con il trattamento aggressivo post-rianimazione che comprende la gestione della temperatura.

TRATTAMENTO POST-RIANIMAZIONE

- L'opportunità di sfruttare questa finestra terapeutica si chiude in poche ore e non si ripresenterà in futuro.
- In tutti i pazienti, anche quelli esclusi dal trattamento con controllo della temperatura (33°C o 36°C), va comunque gestita attivamente la temperatura per evitare temperature centrali >37.5°C.

Quando iniziare il raffreddamento?^{9,11,18,19,21,25-27}

Si suggerisce di iniziare appena possibile.

- Il processo di raffreddamento può iniziare dopo ROSC, ricordando che la priorità va alla stabilizzazione dei parametri vitali.
- Il raffreddamento può iniziare sul territorio o durante il trasporto, sfruttando la perdita della capacità di termoregolazione dopo AC, ma:
 - la priorità va alla stabilizzazione dei parametri vitali;
 - non ritardare l'ingresso in ospedale.
- Prediligere il raffreddamento di superficie ed evitare l'infusione di liquidi freddi.
- Attualmente non esistono sistemi di rilevazione affidabile della temperatura in ambulanza.
- Ricordare che il raffreddamento può sempre essere sospeso all'arrivo in ospedale o in terapia intensiva se emergono controindicazioni.
- La gestione della temperatura può continuare durante la fase diagnostico-terapeutica urgente.
- Il raffreddamento è sicuro e compatibile con l'angiografia coronarica ed eventuale procedura di rivascolarizzazione.
- In caso di arresto extraospedaliero riferito da altro ospedale (con "ora esatta di ROSC" non nota), istituire comunque la gestione della temperatura, anche se si presume che siano passate varie ore dal ROSC (max 10h).

Considerazioni inerenti alla gestione della temperatura target (33°C o 36°C)^{19,21}

- Il controllo della temperatura target può essere ottenuto con mezzi semplici e poco costosi.
- Nessuna metodica si è dimostrata superiore ad altre nel favorire un miglior recupero neurologico o sopravvivenza.
- Il controllo della temperatura target (33°C o 36°C) deve essere mantenuto per 24h.
- Terminato il periodo di controllo della temperatura target (33°C o 36°C), il ritorno alla normotermia deve avvenire lentamente, ad una velocità <0.5°C/h.
- Gli apparecchi dedicati alla gestione automatizzata della temperatura:
 - riducono il carico di lavoro infermieristico;
 - riducono le fluttuazioni termiche a cui sono esposti i pazienti;
 - assicurano un lento e graduale ripristino della normotermia;
 - consentono di prevenire o gestire rialzi termici nei pazienti che permangono incoscienti.

Trattamento post-rianimazione dopo arrivo in ospedale

Si suggerisce:

- l'implementazione di un protocollo di trattamento post-rianimazione che comprenda la gestione della temperatura;
- la gestione standardizzata del trattamento post-rianimazione tramite il ricorso a procedure operative standard.

Da considerare:

- la creazione di protocolli condivisi con i Sistemi di Emergenza preospedaliera locali che prevedano possibilmente l'anticipazione delle manovre riconosciute come utili già in ambito preospedaliero:
 - RCP dettata agli astanti dalle Centrali Operative 118 mediante esecuzione di sole compressioni toraciche;
 - intubazione da parte di esperti;
 - gestione della temperatura target.

Il successo della gestione della temperatura ha portato all'introduzione e alla standardizzazione di una serie di opzioni terapeutiche e di monitoraggio per i pazienti rianimati da AC, aprendo le porte all'attuale concetto di "trattamento post-rianimazione". Il trattamento post-rianimazione, quindi, non si limita soltanto alla gestione della temperatura^{11,21-25}.

INDICAZIONI PER IL TRATTAMENTO POST-RIANIMAZIONE IN FASI TEMPORALI

Tramite un'attenta valutazione anamnestica, clinica e strumentale, si deve considerare l'appropriatezza delle cure intensive e identificare i pazienti da sottoporre al trattamento post-rianimazione o da gestire soltanto con cure compassionevoli (es. pazienti con patologia preesistente allo stadio terminale). La presa in carico della persona assistita in tutte le fasi temporali deve prevedere un'integrazione delle specifiche competenze di ogni professionista coinvolto nel processo di cura. Si possono identificare degli obiettivi di trattamento generali e degli obiettivi specifici (Tabelle 1-3 e Figura 2).

Tutti gli obiettivi specifici indicati nelle Tabelle 1-3 devono essere valutati e raggiunti nel paziente rianimato da AC. Il livello di raccomandazione per gli interventi proposti nel trattamento post-rianimazione è indicato nella Tabella 4.

Trattamento immediato: i primi 20 min dopo ripristino della circolazione spontanea

Obiettivi generali:

- stabilizzazione dei parametri vitali;
- limitazione del danno d'organo secondario;
- ottimizzazione del supporto d'organo;
- prevenzione delle recidive di AC.

Questa fase dura circa 20 min ed inevitabilmente risente di condizioni ambientali difficili proprie del contesto extraospedaliero (gestione sulla scena e trasporto) o intraospedaliero. Le limitate risorse sia terapeutiche che di monitoraggio impongono spesso un compromesso tra gli obiettivi e la necessità di raggiungere un ambiente protetto (ospedale o ambiente intensivo).

Gli obiettivi specifici di trattamento sono indicati nella Tabella 1.

Trattamento precoce: entro 6h dopo ripristino della circolazione spontanea

Obiettivi generali:

- identificare i pazienti con indicazione al trattamento post-rianimazione;
- completare la stabilizzazione;
- indagare la causa dell'AC e correggerla;
- massimizzare la protezione d'organo con particolare attenzione al sistema nervoso centrale (è possibile la perdita dell'autoregolazione del flusso cerebrale);

Tabella 1. Trattamento post-rianimazione. Obiettivi specifici: 0-6h.

Cosa	Obiettivo ^a	Come
Causa arresto cardiaco	Diagnosi e correzione cause reversibili	Valutare sintomi pre-arresto ECG Ecocardiografia Se cardiogena ^b → riperfusione coronarica: PCI, trombolisi Valutare 4'I' & 4'T'
Temperatura	33°C (range 32-34°C) o 36°C nel minor tempo possibile o Normotermia (<37.5°C), se ipotermia controindicata	Più metodi contemporaneamente: - impacchi ghiacciati - lavaggi gastrici - dispositivi per gestione temperatura Valutare temperatura esofagea/vescicale
Ventilazione	Gestione vie aeree Protettiva (per evitare: volotrauma, barotrauma, infezioni) SpO ₂ 94-98% (con minore FiO ₂) Normossia: PaO ₂ ~100 mmHg (range 80-120 mmHg) Normocapnia: PaCO ₂ ~40-45 mmHg EtCO ₂ ~35-40 mmHg	Intubazione Ventilazione meccanica: - 6-8 ml/kg (peso ideale) - plateau ≤30 cmH ₂ O - testa a 30-45° se non ipoteso Saturimetria EGA (si suggerisce corretto per temperatura)
Cuore e circolo	Migliorare la disfunzione cardiaca: - preferire/tollerare bradicardia - ottimizzare funzione ventricolare - controllo aritmie Ottimizzazione volemia e perfusione d'organo: - PAM >65 mmHg o PAS >90 mmHg - PVC ~8-12 mmHg o equivalente ^c - clearance lattati - SvcO ₂ >65% - diuresi >1 ml/kg/h (tollerare e compensare poliuria da freddo)	Monitoraggio EtCO ₂ Monitoraggio invasivo pressione Ipotermia/betabloccanti Riperfusione/inotropi Ipotermia/antiaritmici Cristalloidi Vasopressori Inotropi Contropulsatore aortico Diuretici
Sedo-analgesia	Adeguate sedazione Riduzione stress cardiovascolare Prevenzione brivido Facilitare rapido raffreddamento	Midazolam/propofol Fentanyl/morfina/remifentanil Considerare curaro (a demande o infusione)
Metabolico Elettrolitico	Equilibrio acido/base Valori normali di: K, Mg, P, Ca	Monitoraggio/reintegro

EGA, emogasanalisi; EtCO₂, anidride carbonica di fine espirazione; FiO₂, concentrazione frazionale di ossigeno inspirato; PaCO₂, pressione parziale di anidride carbonica; PAM, pressione arteriosa media; PaO₂, pressione parziale di ossigeno; PAS, pressione arteriosa sistolica; PCI, angioplastica coronarica; PVC, pressione venosa centrale; SpO₂, saturazione periferica di ossigeno; SvcO₂, saturazione venosa centrale di ossigeno.

^avalutare e raggiungere tutti gli obiettivi specifici nel singolo paziente; ^bcentralizzare direttamente gli arresti cardiaci extraospedalieri verso centri dotati di emodinamica h24, se presenti criteri per infarto miocardico con soprallivellamento del tratto ST all'ECG a 12 derivazioni nell'immediato post-ripristino della circolazione spontanea. Nel caso in cui il paziente sia portato in sala di emodinamica, proseguire il trattamento post-rianimazione nel laboratorio di emodinamica in attesa di andare/ritornare in terapia intensiva; ^cindicatori volumetrici utilizzati da sistemi di monitoraggio emodinamico ed ecografici.

- ottimizzare il supporto d'organo;
- completare la gestione della temperatura target (induzione del raffreddamento).

Questa fase dura circa 6h ed è anche definita di rianimazione. Previa rivalutazione clinica e dell'opportunità di proseguire le cure intensive, vanno stabilite le priorità diagnostico-terapeutiche. Mentre prosegue l'induzione del raffreddamento per il raggiungimento della temperatura target (33°C o 36°C), va affrontata e trattata la causa dell'AC, ad esempio con eventuale riperfusione coronarica tramite angioplastica (PCI) o trombolisi (vedi protocollo specifico per la centralizzazione degli AC extraospedalieri e per l'AC cardiogeno). Contemporaneamente va completato il supporto/normalizzazione della funzione d'organo.

Gli obiettivi specifici di trattamento suggeriti sono indicati nella Tabella 1.

Trattamento a medio termine: da 6h fino a 72h dopo ripristino della circolazione spontanea

Obiettivi generali:

- mantenere la massima protezione d'organo con particolare attenzione al sistema nervoso centrale (non è noto per quanto venga meno l'autoregolazione del flusso cerebrale);
- mantenere il monitoraggio intensivo;
- Considerare il monitoraggio avanzato;
- completare le fasi di mantenimento della temperatura target (33°C o 36°C) e del successivo ripristino della normotermia;
- proseguire la gestione della temperatura mantenendo normotermici i pazienti che permangono incoscienti;
- ottenere elementi per la prognosi neurologica multimodale;
- prevenire recidive di AC.

TRATTAMENTO POST-RIANIMAZIONE

Tabella 2. Trattamento post-rianimazione. Obiettivi specifici: 6-72h.

Cosa	Obiettivo ^a	Come
Causa arresto cardiaco	Prevenzione recidiva AC	Prevenzione riuclusione coronarica ^b Terapia specifica 4'I' & 4'T'
Temperatura	Mantenimento 33°C o 36°C per 24h da raggiungimento del target di temperatura Mantenimento normotermia (<37.5°C), se ipotermia controindicata Ripristino normotermia dopo 24h (37°C a < 0.5°C/ora) Prevenire febbre dopo fine trattamento	Impacchi ghiacciati Dispositivi per gestione temperatura Dispositivi per gestione temperatura o riscaldamento passivo Dispositivi per gestione temperatura, paracetamolo, FANS (spot o infusione)
Ventilazione	Come nelle prime 6h (Tabella 1)	Come nelle prime 6h (Tabella 1)
Cuore e circolo	Come nelle prime 6h (Tabella 1) Considerare ridotti endpoint cardiovascolari a 33°C Bilancio idrico positivo	Come nelle prime 6h (Tabella 1) Monitoraggio emodinamico avanzato di volumi e/o pressioni sistemiche e polmonari Tollerare fino a 50 ml/kg/24h Cristalloidi
Sedo-analgesia	Continuare come nelle prime 6h (Tabella 1) e poi stop dopo ripristino normotermia	Come nelle prime 6h (fino a sospensione) (Tabella 1)
Metabolico	Come nelle prime 6h (Tabella 1)	Come nelle prime 6h (Tabella 1)
Elettrolitico	Controllo glicemico (< 180 mg/dl) Mantenere trofismo intestinale	Protocollo per controllo glicemico Nutrizione enterale a basso regime con apporto costante (es. 10 ml/h) No glucosio e.v. No nutrizione parenterale
Complicanze	Supporto calorico Evitare iperglicemia Prevenzione: - infezioni - emorragia - disionie - iperglicemia - aritmie - epilessia/miocloni - brivido	Segui schemi/protocolli specifici e/o locali
Prognosi	Valutare esito neurologico con approccio multimodale (es. obiettivo, EEG, PESS, NSE, neuroimaging)	Vedi Figura 3

AC, arresto cardiaco; EEG, elettroencefalogramma; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; NSE, enolasi neuronale specifica; PESS, potenziali evocati somatosensoriali.

^avalutare e raggiungere tutti gli obiettivi specifici nel singolo paziente; ^bcentralizzare direttamente gli AC extraospedalieri verso centri dotati di emodinamica h24, se presenti criteri per infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST all'ECG a 12 derivazioni. Nel caso in cui il paziente sia portato in sala di emodinamica, proseguire il trattamento post-rianimazione nel laboratorio di emodinamica in attesa di andare/ritornare in terapia intensiva.

Tabella 3. Trattamento post-rianimazione. Obiettivi specifici: >72h.

Cosa	Obiettivo ^a	Come
Temperatura	Normotermia per 3-5 giorni	Antipiretici Dispositivi per gestione temperatura
Complicanze	Controllo del brivido Controllo epilessia/miocloni	Vedi schemi/protocolli appositi
Prognosi neurologica (Figura 3)	Esame obiettivo neurologico Biomarcatori: NSE Diagnosi epilessia Pattern e reattività EEG Progressione impulsi a corteccia cerebrale Neuroimaging	Rivalutazione giornaliera Dosaggio a 48-72h EEG continuo o a 48-72h PESS arti superiori a 3-5 giorni 2-5 giorni o in base a necessità clinica

EEG, elettroencefalogramma; NSE, enolasi neuronale specifica; PESS, potenziali evocati somatosensoriali.

^avalutare e raggiungere tutti gli obiettivi specifici nel singolo paziente;

Questa fase dura circa 3 giorni ed è anche definita di gestione intensivistica. In questa fase va ottimizzato e mantenuto il supporto intensivistico d'organo nonché il monitorag-

gio più appropriato per le condizioni cliniche. La sindrome post-AC, infatti, espone il paziente ad una disfunzione miocardica (contrattile ed elettrica), ad uno stato simil-settico di

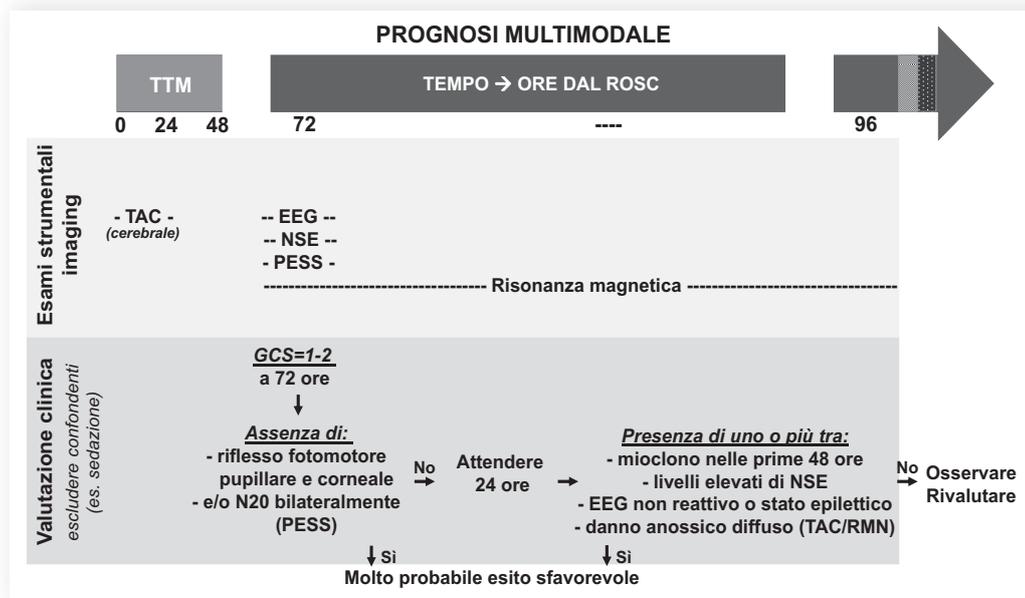


Figura 2. Prognosi neurologica multimodale. EEG, elettroencefalogramma; GCS, Glasgow Coma Scale; NSE, enolasi neuronale specifica; PESS, potenziali evocati somatosensoriali; RMN, risonanza magnetica nucleare; ROSC, ripristino della circolazione spontanea; TAC, tomografia assiale computerizzata; TTM, mantenimento della temperatura target. Modificata da van den Bergh et al.⁴¹.

infiammazione sistemica e ad una sofferenza neurologica, la cui entità e durata sono variabili a seconda dell'insulto anossico-riperfusivo. Di conseguenza anche l'aggressività terapeutica e la durata del sostegno d'organo devono essere variabili. Quindi, ripristinata la normotermia, se il paziente rimane incosciente, palesando ancora i segni di un grave insulto neurologico, va mantenuto il rigido controllo della temperatura prevenendo rialzi febbrili. Al tempo stesso vanno acquisiti i primi tasselli utili a stabilire la prognosi neurologica nella fase successiva.

Gli obiettivi specifici di trattamento suggeriti sono indicati nella Tabella 2.

Trattamento a lungo termine: oltre le 72h dopo ripristino della circolazione spontanea

Obiettivi generali:

- mantenere un eventuale supporto d'organo ancora necessario;
- mantenere la normotermia nel paziente incosciente;
- valutare la prognosi neurologica con approccio multimodale;
- follow-up.

Questa fase non ha confini temporali ben delimitati e si caratterizza per il tentativo di delineare con precisione la prognosi nei pazienti ancora incoscienti. L'ipotermia terapeutica ha reso inaffidabili gli indicatori precedentemente utilizzati per stabilire la prognosi. È necessario quindi un approccio multimodale che richiede tempo e, a meno di casi eccezionali (es. morte cerebrale, ragioni etiche), non dovrebbe concludersi prima di 5 giorni dall'AC. Nei pazienti che riprendono coscienza va programmato un eventuale follow-up cardiologico o neurologico e la riabilitazione.

Gli obiettivi specifici di trattamento suggeriti sono indicati nella Tabella 3 e nella Figura 2.

PROTOCOLLI SPECIFICI

Centralizzazione degli arresti cardiaci extraospedalieri

In considerazione dell'efficacia dell'ipotermia terapeutica in tutti gli AC e della PCI soprattutto nei pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), si suggerisce di⁹:

- centralizzare direttamente gli AC extraospedalieri verso ospedali dove esista un protocollo post-rianimazione che comprenda la gestione della temperatura;
- centralizzare direttamente gli AC extraospedalieri verso centri dotati di emodinamica h24, se presente STEMI all'ECG a 12 derivazioni.

Da considerare:

- La centralizzazione diretta di tutti gli AC extraospedalieri, particolarmente se di origine cardiogena, verso centri dotati di emodinamica h24.

In ciascuna realtà locale si raccomanda di definire una rete degli ospedali per la gestione dei pazienti rianimati da AC, analogamente a quanto effettuato per trauma o infarto miocardico acuto.

Arresto cardiaco cardiogeno

Una sindrome coronarica acuta è la causa più comune di AC negli adulti. Da dati autoptici ed angiografici, una lesione coronarica è presente infatti in più del 70% dei pazienti rianimati da AC. Data l'elevata frequenza di occlusioni coronariche e la difficoltà di interpretazione dell'ECG nei pazienti rianimati, l'angiografia coronarica immediata dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti con un alto sospetto di infarto miocardico in corso²⁷. È noto come in presenza di criteri per STEMI all'ECG post-ROSC, definiti come elevazione del tratto ST >1 mm in 2 derivazioni contigue o >2 mm nelle derivazioni precordiali, delle lesioni trombotiche acute possono essere trovate in più del 90% dei casi. Tuttavia, l'assenza di elevazione del tratto ST all'ECG

TRATTAMENTO POST-RIANIMAZIONE

Tabella 4. Livello di raccomandazione per gli interventi del trattamento post-rianimazione.

Interventi del trattamento post-rianimazione	Raccomandazione	
Causa arresto cardiaco	Diagnosi e correzione delle cause reversibili dell'AC	Da suggerire
	Centralizzazione diretta degli AC extraospedalieri con presenza di criteri per STEMI all'ECG, verso centri dotati di emodinamica h24 e di protocolli di gestione della temperatura	Da suggerire
	Centralizzazione diretta di tutti gli AC extraospedalieri, verso centri dotati di emodinamica h24	Da considerare
	Rivascolarizzazione coronarica urgente (tramite PCI primaria o trombolisi) se presenti criteri per STEMI all'ECG	Da suggerire
	TAC cerebrale prima di rivascolarizzazione urgente se presente anisocoria, in presenza di criteri per STEMI all'ECG	Da suggerire
	Valutazione anamnestica, clinica e diagnostica (con inclusione di esami di laboratorio, ecocardiografia e TAC encefalo) in caso di assenza di criteri per STEMI all'ECG	Da suggerire
	Coronarografia se non si evidenziano cause non cardiologiche di AC nel paziente senza criteri per STEMI all'ECG ma emodinamicamente instabile	Da suggerire
Temperatura	Gestione della temperatura a 33°C o 36°C per 24h post-ROSC in pazienti incoscienti	Da suggerire
	Gestione della temperatura a 33°C o 36°C per 24h post-ROSC in pazienti con: preesistente CPC 3-4; patologie in stadio terminale; AC secondario ad emorragia subaracnoidea o intra-parenchimale e ictus ischemico; AC traumatico con sanguinamento attivo	Da non suggerire
	Gestione della temperatura a 33°C o 36°C per 24h post-ROSC in pazienti con AC traumatico senza sanguinamento attivo/emorragia dominata e in donne gravide	Da considerare
	Gestione della temperatura a 33°C o 36°C per 24h post-ROSC in pazienti sedati prima dell'AC e con elevato rischio di danno neurologico	Da considerare
	Gestione attiva della temperatura per evitare temperature centrali >37.5°C in tutti i pazienti esclusi dal trattamento con controllo della temperatura (33°C o 36°C)	Da suggerire
	Iniziare il raffreddamento il prima possibile	Da suggerire
	Infusione di cristalloidi freddi (2 litri a 4°C in sacca a pressione) come metodo di induzione dell'ipotermia	Da non suggerire
	Mantenimento della gestione della temperatura durante la fase diagnostico-terapeutica urgente (inclusa coronarografia ed eventuale rivascolarizzazione)	Da suggerire
	Riscaldamento lento e controllato fino alla normotermia (<0.5°C/h), dopo il periodo di controllo della temperatura target (33°C o 36°C)	Da suggerire
	Mantenimento della normotermia per 3-5 giorni post-ROSC	Da suggerire
	Misurazione della temperatura esofagea	Da suggerire
Misurazione della temperatura contemporaneamente in 2 siti (esofagea e vescicale)	Da considerare	
Ventilazione	Settaggio di una modalità di ventilazione protettiva (per evitare: volotrauma, barotrauma, infezioni)	Da suggerire
	Raggiungimento e mantenimento di una SpO ₂ tra 94-98%, con minore FiO ₂ possibile	Da suggerire
	Raggiungimento e mantenimento di un target di normossia: PaO ₂ ~100 mmHg	Da considerare
	Raggiungimento e mantenimento di un target di normocapnia: PaCO ₂ ~40-45 mmHg	Da suggerire
	Monitoraggio continuo dell'EtCO ₂	Da considerare
Cuore e circolo	Monitoraggio invasivo pressione arteriosa e PVC	Da suggerire
	Monitoraggio cardiovascolare avanzato (volumi e pressioni arteriose polmonari)	Da considerare
	Miglioramento/supporto della disfunzione cardiaca e controllo aritmie	Da suggerire
	Ottimizzazione della volemia e della perfusione d'organo (con raggiungimento dei seguenti target: PAM >65 mmHg o PAS >90 mmHg; PVC ~8-12 mmHg; clearance lattati; SvcO ₂ >65%; diuresi >1 ml/kg/h)	Da suggerire
		Da suggerire
Sedo-analgesia	Mantenimento di un'adeguata sedo-analgesia durante la fase di controllo attivo della temperatura (33 o 36°C)	Da suggerire
	Curarizzazione del paziente	Da considerare
	Sospensione della sedo-analgesia dopo ripristino della normotermia	Da suggerire
Metabolico Elettrolitico	Monitoraggio dell'equilibrio acido-base ed elettroliti, soprattutto durante il controllo della temperatura	Da suggerire
	Nutrizione enterale a basso regime con apporto costante	Da considerare
	Prevenzione dell'iperglicemia (<180 mg/dl)	Da suggerire
Complicanze	Somministrazione di cristalloidi per trattamento della poliuria da ipotermia	Da suggerire
	Controllo del brivido	Da suggerire
	Profilassi anepilettica	Da non suggerire
	Trattamento specifico immediato in caso di mioclono o epilessia	Da suggerire
	Profilassi antibiotica per prevenire complicanze infettive	Da non suggerire
	Utilizzo di protocolli locali per la prevenzione delle polmoniti associate a ventilazione e per la diagnosi precoce	Da suggerire
		Da suggerire
Prognosi	Approccio multimodale per la formulazione della prognosi (esami neurologici, neurofisiologici, biomarcatori, neuroimaging) almeno 72h post-ROSC	Da suggerire
	Prolungamento dell'osservazione clinica oltre le 72h post-ROSC o dopo ripristino della normotermia in pazienti che rimangono incoscienti (e/o se sospetto di sedazione/paralisi residua)	Da suggerire

AC, arresto cardiaco; CPC, Cerebral Performance Category; EtCO₂, anidride carbonica di fine espirazione; FiO₂, concentrazione frazionale di ossigeno inspirato; PaCO₂, pressione parziale di anidride carbonica; PAM, pressione arteriosa media; PaO₂, pressione parziale di ossigeno; PAS, pressione arteriosa sistolica; PCI, angioplastica coronarica; PVC, pressione venosa centrale; ROSC, ripristino della circolazione spontanea; SpO₂, saturazione periferica di ossigeno; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; SvcO₂, saturazione venosa centrale di ossigeno; TAC, tomografia assiale computerizzata.

post-ROSC non esclude la presenza di lesioni trombotiche e/o stenosi coronariche, che possono essere trovate nel 25-58% dei casi. In assenza di elevazione del tratto ST, alterazioni aspecifiche dell'ECG includono modificazioni ischemiche del tratto ST e dell'onda T, blocchi di branca, ritardi aspecifici della conduzione intraventricolare e modificazioni aspecifiche del tratto ST e dell'onda T. Non esistono trial randomizzati che abbiano valutato il beneficio di una coronarografia immediata nei pazienti rianimati da AC. Infatti, i pazienti con AC sono stati esclusi da tutti i trial randomizzati che hanno dimostrato il beneficio inequivocabile della PCI primaria negli STEMI e della PCI precoce nelle sindromi coronariche acute in assenza di STEMI. Studi recenti hanno inoltre dimostrato la fattibilità e la sicurezza di una coronarografia urgente e di una eventuale riperfusione, immediatamente post-ROSC, dimostrando anche come questi interventi siano associati con una migliore sopravvivenza e con un buon esito neurologico post-rianimazione²⁷.

Se presenti criteri per STEMI all'ECG, si suggerisce^{9,28}: rivascolarizzazione coronarica urgente;

- se non è prontamente attuabile la PCI primaria, aderire a protocolli locali di trombolisi;
- se è presente anisocoria, eseguire prima una tomografia assiale computerizzata (TAC) dell'encefalo.

Gli ECG senza criteri per STEMI sono gravati da elevate percentuali di falsi negativi²⁹⁻³³. La presentazione con ECG senza criteri per STEMI, infatti, apre scenari di più complessa interpretazione, con la necessità di escludere cause non coronariche (es. insufficienza respiratoria, shock non cardiogeno, eventi cerebrovascolari, embolia polmonare, cause tossicologiche). È esperienza comune come la depressione del tratto ST possa essere espressione anche di disturbi non primitivamente coronarici. La sofferenza da discrepanza (ipossica od ipovolemia) o la vasocostrizione indotta da eccessivo utilizzo o rilascio di catecolamine sono le condizioni non primitivamente coronariche più frequenti. Va inoltre considerato, all'altro estremo, che anche una stenosi critica del tronco comune si esprime frequentemente con un diffuso sottoslivellamento del tratto ST. Quindi, in assenza di criteri per STEMI all'ECG, considerare:

- valutazione diagnostica ed anamnestica per cause reversibili;
- TAC encefalo (per escludere un'emorragia intracranica che può dare alterazioni ECG aspecifiche);
- coronarografia entro le 2h, se non sono state evidenziate altre cause non cardiologiche. Inoltre, la coronarografia non andrebbe dilazionata in tutti i pazienti in cui non sia possibile raggiungere un'adeguata stabilizzazione emodinamica od ove siano presenti segni di shock. Registri clinici riferiscono un'incidenza del 25-35% di lesioni trattate in acuto in questi pazienti^{34,35}.

Lo scopo della coronarografia ed eventuale PCI è quello di ridurre l'incidenza di recidiva di AC, diminuire l'estensione dell'area di infarto in caso di trombosi coronarica e migliorare lo stato emodinamico del paziente. Inoltre, la stabilizzazione emodinamica può migliorare anche l'esito neurologico dei pazienti comatosi post-rianimazione. La coronarografia post-rianimazione può rivelare alterazioni differenti dell'albero vascolare, soprattutto in assenza di criteri per STEMI. I vari quadri coronarografici possono includere:

- lesione coronarica trombotica chiara "culprit" (colpevole);
- lesione coronarica non "culprit":

- stenosi coronarica <50% del diametro del lume coronarico,
- stenosi coronarica di grado intermedio (50-70% del diametro);
- coronarie normali.

Noc et al.²⁷ hanno recentemente proposto un algoritmo decisionale che integra le caratteristiche angiografiche della lesione, la sua relazione causa-effetto con l'AC, lo stato emodinamico del paziente, e lo stato di coscienza post rianimazione: in caso di chiara lesione "culprit":

- è la causa ovvia di AC e si suggerisce di eseguire PCI immediata;
- in caso di assenza di lesione "culprit":
 - una malattia coronarica stenotica significativa può essere causa di AC, anche se la relazione causa-effetto è meno chiara rispetto alla lesione "culprit". I possibili meccanismi sono: ischemia transitoria da rottura e trombosi della placca con riperfusione spontanea; spasmo coronarico o riduzione della pressione di perfusione attraverso le collaterali in caso di ipotensione improvvisa,
 - si suggerisce PCI o bypass aortocoronarico nel paziente cosciente,
 - considerare PCI nei pazienti comatosi, solo se presente instabilità emodinamica,
 - si suggerisce di posporre l'intervento di rivascolarizzazione (tramite PCI o bypass), nei pazienti comatosi, ma emodinamicamente stabili, fino a prognosi neurologica nota;
- in caso di assenza alla coronarografia di lesione "culprit" o di stenosi, si suggerisce di ricercare altre cause di AC, non coronariche. Se non si identificano altre cause di AC, considerare uno spasmo coronarico.

Monitoraggio e prevenzione degli effetti avversi

Temperatura:

- prediligere il monitoraggio della temperatura esofagea;
- se possibile attuare un doppio monitoraggio della temperatura centrale per sicurezza (aggiungere temperatura vescicale).

Cardiovascolare^{9,11,36}:

- tollerare bradicardia (evento frequente) se emodinamicamente stabile. In caso di ipotensione, considerare infusione di isoprenalina o pacing;
- rischio di aritmie minacciose solo per temperatura <30°C;
- monitoraggio cardiovascolare avanzato a seconda delle necessità cliniche e dei protocolli locali.

Idroelettrolitico e metabolico^{10,11,36}:

- poliuria da disfunzione tubulare legata all'ipotermia: non trattare, correggere con cristalloidi;
- frequenti disionie, monitorare non solo potassio e calcio, ma anche magnesio e fosfato;
- l'ipopotassiemia è più frequente nei pazienti trattati a 33°C;
- prevenire l'iperglicemia che si associa ad aumento di mortalità: mantenere il controllo glicemico (<180 mg/dl).

Infezioni^{11,36-38}:

- le polmoniti sono frequenti ma non si associano ad aumento di mortalità;
- diagnosi precoce difficile e indici di flogosi non utili (proteina C-reattiva e procalcitonina);

TRATTAMENTO POST-RIANIMAZIONE

- si suggerisce di avvalersi di protocolli locali per la prevenzione di polmoniti associate a ventilazione e per la diagnosi precoce;
- non indicazioni a profilassi antibiotica.

Coagulazione^{11,36}:

- emorragia: rischio basso; non si è mai dimostrato un aumento imputabile all'ipotermia terapeutica;
- aumentano emorragie se presenti apparecchi invasivi per la gestione della temperatura, contropulsatore o angiografia coronarica;
- non vi sono attualmente dati che indichino un aumento del rischio di re-trombosi legato al malassorbimento degli antiaggreganti imputabile a rallentamento del transito gastrointestinale in ipotermia.

Neurologico^{1,9,10,39}:

- elettroencefalogramma (EEG) continuo normale o semplificato se disponibile;
- non evidenza di aumentata incidenza di epilessia/miocloni imputabile al trattamento con ipotermia;
- non indicazioni a profilassi antiepilettica.

Controllo del brivido

Esistono varie alternative di intervento che possono essere considerate⁴⁰⁻⁴²:

- meperidina, bolo 50 mg per via endovenosa (30-100 mg)
- magnesio:
 - bolo 2-4 g in 30 min,
 - infusione 16 g/24h,
 - target: magnesemia 2.4-4.8 mg/dl,
 - attenzione: (a) monitoraggio calcio ionizzato e magnesio a 2h dall'inizio e poi ogni 12h; (b) trattamento non applicabile in presenza di danno renale acuto;
- buspirone, 30 mg ogni 8h via sondino nasogastrico:
 - ansiolitico, agonista parziale del recettore serotoninergico 5-HT,
 - azione sinergica con meperidina;
- considerare riscaldamento esterno (cosiddetto "skin counter warming") attuabile con materassino ad aria. Possibile anche se si stanno utilizzando apparecchi automatizzati per la gestione della temperatura di superficie tramite placche/corpetti;
- approfondire sedazione;
- curarizzazione;
- altri farmaci: tramadolo, clonidina, dexmedetomidina.

Prognosi neurologica multimodale

Qualità dell'esito

L'esito cerebrale post-AC viene categorizzato secondo lo scala Cerebral Performance Category (CPC), raccomandata dall'Utstein Style: *CPC 1*: cosciente con disabilità neurologica assente o lieve, può lavorare almeno part-time; *CPC 2*: cosciente con disabilità neurologica moderata, può lavorare in ambiente protetto, è indipendente; *CPC 3*: cosciente con disabilità neurologica severa, è dipendente; *CPC 4*: coma o stato vegetativo; *CPC 5*: deceduto.

Gli indicatori di prognosi neurologica scadente utilizzati precedentemente non sono più affidabili dopo trattamento con gestione della temperatura⁴³⁻⁴⁵, a causa di:

- ipotermia stessa;
- ricorso a farmaci sedativi e analgesici;
- ridotto metabolismo dei farmaci;
- epilessia mascherata;
- possibile ritardo nello sviluppo e riparazione del danno anossico.

Si suggerisce, quindi, di attendere 72h dal ripristino della normotermia (4-5 giorni dal ROSC) ed un approccio multimodale che si avvalga quanto più possibile dei seguenti elementi⁴³:

- esame neurologico, in particolare:
 - riflesso pupillare fotomotore;
 - riflesso corneale;
 - reazione motoria alla stimolazione (GCS motorio);
- neurofisiologica:
 - EEG;
 - potenziali evocati somatosensoriali (PESS);
- biomarcatori:
 - enolasi neurone specifica (NSE);
- neuroimaging:
 - TAC cerebrale;
 - risonanza magnetica nucleare (RMN) cerebrale.

Nei pazienti che non riprendono coscienza, le probabilità di una prognosi scadente vanno aumentando con il passare dei giorni in cui rimangono in coma. Tuttavia, dall'introduzione dell'ipotermia terapeutica si sono osservati casi di ripresa di coscienza con buon recupero neurologico anche dopo molti giorni (>10 giorni)⁴⁶. Un approccio ben strutturato alla prognosi è quindi fondamentale per informare i familiari del paziente, garantire un'etica distributiva delle risorse e delle cure intensive ed evitare cure futili in coloro in cui lo stato vegetativo o la morte si prevedono inevitabili.

Ognuno degli elementi prognostici sopra elencato è gravato da una percentuale di falsi positivi. Lo scopo di un approccio multimodale è di affinare il potere predittivo combinando i risultati di più indicatori prognostici^{39,43-45}. Di seguito vengono elencate le caratteristiche principali dei vari indicatori utilizzati per la prognosi.

Esame neurologico clinico

- Elevato tasso di falsi positivi nel predire una prognosi infausta (al contrario dell'era antecedente la gestione della temperatura) particolarmente nei primi giorni dopo la sospensione della sedazione^{47,48}.
- Dopo ripristino della normotermia (~3-5 giorni dopo ROSC) ed in assenza di accumulo di farmaci sedativi, è indice di prognosi sfavorevole, la coesistenza di: assenza di riflessi pupillari, assenza di riflessi corneali e GCS motorio ≤ 2 (reazione motoria assente o in estensione)^{43,45}.

Si suggerisce di⁴³:

- utilizzare l'assenza bilaterale di entrambi i riflessi pupillare e corneale a 72h post-ROSC per predire l'esito sfavorevole;
- prolungare l'osservazione clinica oltre le 72h post-ROSC nel sospetto di sedazione/paralisi residua.

Neurofisiologia

EEG^{43,47,49}:

- un EEG è detto di basso voltaggio quando presenta un'attività <20 μ V, mentre è definito piatto quando l'attività è <10 μ V;

- il "burst suppression" indica un tracciato EEG in cui in più del 50% della registrazione si osserva un'alternanza tra un tracciato con attività <10 μ V ed un tracciato con attività ad alto voltaggio;
- un EEG inizialmente piatto (<10 μ V) è un evento frequente in corso di gestione della temperatura e quindi di scarso valore prognostico;
- in presenza di EEG continuo, la mancanza di reattività di fondo a stimoli esterni (es. stimolazione tattile, uditiva o visiva) dopo gestione della temperatura si associa ad una prognosi sfavorevole;
- un EEG di fondo reattivo è fortemente predittivo di prognosi favorevole;
- tra gli svantaggi di questa metodica meritano di essere ricordati la sensibilità a farmaci e l'assenza di un sistema di classificazione generalmente accettato dell'attività epilettiforme.
Si suggerisce⁴³:
- non utilizzare la presenza di "burst suppression" all'EEG durante le prime 24-36h post-ROSC o durante ipotermia per predire l'esito nei pazienti comatosi dopo AC. Da considerare⁴³:
- utilizzare la mancanza di reattività a stimoli esterni, la presenza di "burst suppression" o di stato epilettico all'EEG dopo almeno 72h post-ROSC per predire esito sfavorevole nei pazienti comatosi dopo AC;
- utilizzare i segni predittivi di esito sfavorevole all'EEG in combinazione con altri predittori/esami;
- non utilizzare la presenza di un EEG di basso voltaggio per predire esito sfavorevole nei pazienti comatosi dopo AC.

Potenziali evocati somatosensoriali:

- valutano la risposta generata nel sistema nervoso centrale a seguito di una stimolazione somatosensoriale a livello del nervo mediano. In particolare, nel paziente post-AC, si vanno a ricercare le risposte a livello della corteccia cerebrale somatosensoriale, le cosiddette onde N20 (controlateralmente al nervo mediano stimolato);
- a differenza dell'EEG, i PESS non risentono della sedazione⁵⁰;
- vengono definiti "assenti" se in presenza di un potenziale cervicale non si riscontrano rappresentazioni corticali N20 bilateralmente dopo stimolazione del nervo mediano sinistro e destro. Si definiscono "presenti" se si riscontrano rappresentazioni corticali N20 in almeno un emisfero;
- l'assenza delle rappresentazioni corticali N20 bilateralmente dei PESS continua a dimostrarsi estremamente specifica nel predire una prognosi scadente se eseguita dopo ripristino della normotermia^{45,51};
- la corretta esecuzione dell'esame può essere tecnicamente difficoltosa in pazienti obesi, diabetici o polineuropatici;
- sono di limitata utilità nel predire la prognosi positiva, in quanto solo la metà circa dei pazienti con rappresentazione N20 bilaterale ottiene un buon recupero neurologico⁵⁰.

Si suggerisce⁴³:

- utilizzare l'assenza bilaterale delle rappresentazioni corticali N20 dopo almeno 72h post-ROSC per predire esito sfavorevole nei pazienti comatosi dopo AC trattati con controllo della temperatura.

Da considerare⁴³:

- utilizzare l'assenza bilaterale delle rappresentazioni corticali N20 dopo almeno 24h post-ROSC per predire esito sfavorevole nei pazienti comatosi dopo AC non trattati con controllo della temperatura.

Biomarcatori

L'enolasi neurone specifica (NSE) è il più utilizzato in clinica^{43,52,53}.

Da considerare:

- dosare l'NSE a 48-72h dal ROSC;
- eseguire almeno due dosaggi per ridurre il rischio di errore e per valutare il trend.

L'affidabilità dei biomarcatori è inficiata da:

- assenza di uno standard di riferimento internazionale;
- incertezza sui valori di cut-off dopo gestione della temperatura (anche se i dati di letteratura indicano che valori sierici di NSE di circa 60 μ g/l misurati a 48-72h dopo il ROSC, si associano molto raramente ad un esito favorevole);
- presenza di NSE in emazie e piastrine con conseguenti valori falsamente elevati in caso di emolisi (prelievo emolizzato, tecniche di sostituzione renale, contropulsatore aortico, chirurgia, ecc.).

Tuttavia, la correlazione tra livelli di NSE e danno cerebrale è buona. Quindi bassi valori in pazienti incoscienti sono indicativi di una condizione curabile o reversibile. La valutazione dell'NSE va sempre associata ad altre valutazioni in un contesto di prognosi multimodale.

Neuroimaging

TAC cerebrale^{43,54}:

- utile nel confermare un danno ischemico estremamente esteso, già a 24h dall'evento, che si presenta come:
 - scarsa differenziazione tra sostanza bianca e grigia;
 - segni di edema cerebrale diffuso;
 - erniazione tonsillare.

RMN cerebrale^{43,55,57}:

- si è dimostrata sensibile nell'individuare lesioni ischemiche acute, soprattutto se acquisite mediante imaging pesato in diffusione (DWI);
- la DWI consente di apprezzare particolarmente bene l'edema citotossico il secondo-quinto giorno dopo l'AC;
- reperti di RMN sono stati correlati alla funzione neurologica in parecchi studi di piccole dimensioni;
- non possiede requisiti di specificità tali da consentire la prognosi da sola ma va sempre utilizzata nel contesto di altri strumenti prognostici.

Da considerare⁴³:

- uso TAC e RMN per la prognosi soltanto in combinazione con altri predittori/esami;
- uso TAC e RMN per la prognosi soltanto in centri con adeguata esperienza in neuroimaging.

Epilessia^{36,37,43,47,58-61}

- Evento frequente (25-35% dei pazienti).
- Spesso assume la forma di contrazioni miocloniche (contrazioni brevi ed involontarie di un muscolo o gruppi di muscoli) che si limitano a muscoli della faccia o che si estendono al tronco e alle estremità.

TRATTAMENTO POST-RIANIMAZIONE

- Possono manifestarsi tuttavia anche crisi tonico-cloniche generalizzate o crisi focali, che spesso sono non convulsivanti e quindi si apprezzano solo all'EEG.
 - I farmaci sedativi e l'ipotermia stessa hanno un effetto soppressivo sia sul mioclono che su altre manifestazioni epilettiche.
 - Lo stato mioclonico indica un mioclono continuo e persistente per almeno 30 min nei pazienti comatosi post-AC. Il mioclono precoce è spesso, ma non invariabilmente, associato a prognosi infausta in quanto espressione di danno cerebrale esteso.
 - Il mioclono che compare nelle prime 48h post-ROSC è un segno da utilizzare in combinazione con altri esami per predire un esito infausto.
 - Il mioclono precoce è particolarmente frequente in pazienti con AC asfittico; in questi pazienti non ha lo stesso peso prognostico ed è compatibile con buon recupero neurologico. Se compare, trattare immediatamente con i farmaci raccomandati da linee guida dello European Research Consortium e/o suggeriti dall'evidenza scientifica: levetiracetam, benzodiazepine, fenitoina, sodio valproato, propofol, o barbiturici.
 - L'epilessia che invece si osserva talvolta (in pazienti monitorizzati con EEG continuo) durante il riscaldamento e alla sospensione della sedazione non ha le stesse implicazioni prognostiche del mioclono precoce. Anche il mioclono tardivo (dopo alcuni giorni dall'AC), detto intenzionale perché interrompe movimenti finalistici (o sindrome di Lance-Adams), è compatibile con un buon recupero neurologico.
 - Dopo ripristino della normotermia, il persistere di un quadro EEG epilettiforme o stato di male epilettico:
 - frequentemente è non convulsivante;
 - si associa ad una prognosi sfavorevole se: (a) si sviluppa a partire da un pattern EEG di "burst suppression" già durante l'ipotermia; (b) la reattività di fondo dell'EEG è assente;
 - è giustificato un trattamento intensivo protratto se: (a) lo stato di male si sviluppa a partire da un EEG continuo; (b) la reattività di fondo è presente;
 - sebbene non vi siano studi comparativi che suggeriscano il trattamento ottimale (in termini di farmaco, dosaggio, durata del trattamento), questi pazienti vengono sedati ("target burst suppression") sino a raggiungere il range terapeutico di uno o più antiepilettici, quali fenitoina o valproato, entro 24h.
- In conclusione, le indicazioni pratiche dello European Resuscitation Council e della European Society of Intensive and Critical Care Medicine per formulare in modo sistematico la prognosi suggeriscono di⁴³:
- eseguire la valutazione clinica ripetutamente con cadenza giornaliera;
 - eseguire ulteriori valutazioni nei pazienti incoscienti con GCS motorio ≤ 2 dopo ripristino della normotermia;
 - iniziare la valutazione prognostica, per quanto fondata su un approccio multimodale, almeno 72h dopo ROSC.

Inoltre:

- ricordare che uno stato epilettico tardivo (>24-48h dall'AC) può essere apprezzato mediante EEG in una ristretta popolazione quale unico segno di danno neurologico; questi pazienti possono ottenere un buon recupero neurologico anche dopo trattamento prolungato (1-2 settimane);

- i PESS dopo ripristino della normotermia si confermano un metodo attendibile per stabilire una prognosi sfavorevole;
- l'EEG ed i biomarcatori quali l'NSE, possono offrire ulteriore conferma riguardo ad un danno neurologico esteso, ma anche indizi circa buone possibilità di recupero;
- i risultati di tutti i test prognostici vanno sempre integrati con le condizioni in cui si è verificato l'AC e con il contesto clinico.

Schema pratico per la valutazione prognostica (Figura 2):

- prima della valutazione, escludere possibili fattori confondenti (sedazione/paralisi neuromuscolare, ipotermia, ipotensione grave, ipoglicemia, alterazione metaboliche e respiratorie);
- lo schema riportato in Figura 2 dovrebbe essere seguito nei pazienti comatosi con GCS motorio ≤ 2 , a 72h post-ROSC;
- l'assenza bilaterale di riflesso pupillare e corneale e/o l'assenza delle rappresentazioni corticali N20 bilateralmente dei PESS sono segni predittori negativi che indicano con molta probabilità un esito infausto;
- se non sono presenti i segni predittori negativi riportati sopra, attendere altre 24h prima della rivalutazione;
- al momento della rivalutazione, la presenza di 2 o più dei seguenti predittori negativi indicano con molta probabilità un esito infausto: stato mioclonico entro le 48h post-ROSC; alti livelli sierici di NSE; EEG non reattivo, "burst suppression" o stato epilettico; danno anossico diffuso alla TAC e/o RMN;
- qualora nessuno dei segni predittori negativi riportati sopra sia presente, continuare l'osservazione e rivalutare nei giorni seguenti.

CONCLUSIONI

Il trattamento post-rianimazione tramite l'implementazione di un protocollo condiviso e basato sulle evidenze scientifiche disponibili è uno strumento per migliorare la qualità delle cure del paziente nella fase post-AC. Il presente protocollo pragmatico indica alcuni elementi ritenuti fondamentali per garantire il migliore trattamento post-rianimazione nell'adulto, tenendo conto di un'integrazione dell'equipe multidisciplinare. Si auspica l'applicazione locale di tale protocollo in funzione delle singole realtà e delle risorse disponibili.

RIASSUNTO

A causa della difficoltà nel condurre grandi studi multicentrici randomizzati nel campo dell'arresto cardiaco, le evidenze scientifiche a supporto del trattamento post-rianimazione soffrono ancora di importanti lacune nella conoscenza del trattamento e delle metodiche migliori per la valutazione prognostica.

È necessario tuttavia ottimizzare il trattamento post-rianimazione favorendo l'implementazione di protocolli semplici e condivisi e basati sulle evidenze scientifiche attualmente disponibili. Il presente articolo rappresenta l'opinione di un panel multisocietario di esperti nell'ambito dell'arresto cardiaco. Gli obiettivi che l'articolo si pone sono: (a) offrire indicazioni schematiche chiare e realizzabili per poter implementare localmente un protocollo per il trattamento post-rianimazione che possa essere affiancato ai protocolli propri delle singole realtà locali; (b) identificare i trattamenti da attuare nella sindrome post-arresto cardiaco per migliorare la sopravvivenza con buon recupero neurologico, inteso come Cerebral Perfor-

mance Category (CPC) 1-2; (c) proporre un approccio pragmatico e schematico che favorisca la rapida applicazione di trattamenti intensivi standardizzati, tra i quali la "gestione della temperatura".

Le indicazioni di questo documento sono dirette a pazienti adulti rianimati dopo arresto cardiaco sia intra- che extraospedaliero. Tali indicazioni sono da intendere come un suggerimento di esperti per migliorare la cura del paziente che si trovi nella fase post-arresto cardiaco e non come una raccomandazione o linea guida nazionale.

Parole chiave. Arresto cardiaco; Prognosi; Rianimazione; Temperatura.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano per la collaborazione nel concepimento e nella realizzazione del documento le seguenti Società Scientifiche nel nome dei loro Presidenti: IRC - Dr. Walter Cataldi; ANMCO - Dr. Michele Massimo Gulizia; IPASVI - Dr. Annalisa Silvestro; SIS118 - Dr. Riccardo Sestili; e SIMEU - Dr. Gian Alfonso Cibinel.

BIBLIOGRAFIA

- Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008;79:350-79.
- 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.
- 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.
- 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.
- Laurent I, Monchi M, Chiche JD, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2110-6.
- 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.
- 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.
- Bianchin A, Pellizzato N, Martano L, Castioni CA. Therapeutic hypothermia in Italian intensive care units: a national survey. *Minerva Anestesiologica* 2009;75:357-62.
- Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2010 section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010;81:1305-52.
- Castren M, Silfvast T, Rubertsson S, et al. Scandinavian clinical practice guidelines for therapeutic hypothermia and post-resuscitation care after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2009;53:280-8.
- Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, 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.
- Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010;81:1219-76.
- Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Pauker SG, Schünemann HJ. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):S123-31.
- 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.
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
- Walters JH, Morley PT, Nolan JP. The role of hypothermia in post-cardiac arrest patients with return of spontaneous circulation: a systematic review. *Resuscitation* 2011;82:508-16.
- Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009;37(7 Suppl):S186-202.
- Kim F, Nichol G, Maynard C, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:45-52.
- Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al.; TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197-206.
- Nunnally ME, Jaeschke R, Bellingan GJ, et al. Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies. *Crit Care Med* 2011;39:1113-25.
- International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). Targeted temperature management following cardiac arrest. An update. <http://www.ilcor.org/data/TTM-ILCOR-update-Dec-2013.pdf> [accessed June 15, 2015].
- Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:29-39.
- Oddo M, Schaller MD, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2006;34:1865-73.
- Knafelj R, Radsel P, Ploj T, Noc M. Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction. *Resuscitation* 2007;74:227-34.
- Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, et al.; Hypothermia Network. Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2009;53:926-34.
- Kim YM, Kim JH, Park KN. Use of therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a survey of the Society of Critical Care Medicine in South Korea. *Resuscitation* 2009;80:836.
- Noc M, Fajadet J, Lassen JF, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/Stent for Life (SFL) Groups. *EuroIntervention* 2014;10:31-7.
- Steg PG, James SK, Atar D, et al.; Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management

TRATTAMENTO POST-RIANIMAZIONE

- of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
- 30.** Widimsky P, Motovská Z, Simek S, et al.; PRAGUE-8 Trial Investigators. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients >6h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8. *Eur Heart J* 2008;29:1495-503.
- 31.** Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gatto L, Colonna G, Montinaro A; ARMYDA-5 PRELOAD Investigators. Effectiveness of in-laboratory high-dose clopidogrel loading versus routine pre-load in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-5 PRELOAD (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:550-7.
- 32.** Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al.; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999-1010.
- 33.** Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, et al.; ACTION Group. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:2507-16.
- 34.** Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:200-7.
- 35.** Radsel P, Knafelj R, Kocjancic S, Noc M. Angiographic characteristics of coronary disease and postresuscitation electrocardiograms in patients with aborted cardiac arrest outside a hospital. *Am J Cardiol* 2011;108:634-8.
- 36.** Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, et al.; 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.
- 37.** Mongardon N, Perbet S, Lemiale V, et al. Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. *Crit Care Med* 2011;39:1359-64.
- 38.** Annborn M, Dankiewicz J, Erlinge D, et al. Procalcitonin after cardiac arrest - an indicator of severity of illness, ischemia-reperfusion injury and outcome. *Resuscitation* 2013;84:782-7.
- 39.** Cronberg T, Brizzi M, Liedholm LJ, et al. Neurological prognostication after cardiac arrest - recommendations from the Swedish Resuscitation Council. *Resuscitation* 2013;84:867-72.
- 40.** Zweifler RM, Voorhees ME, Mahmood MA, Parnell M. Magnesium sulfate increases the rate of hypothermia via surface cooling and improves comfort. *Stroke* 2004;35:2331-4.
- 41.** van den Bergh WM, Algra A, van Kooten F, et al.; MASH Study Group. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke* 2005;36:1011-5.
- 42.** Badjatia N, Strongilis E, Prescutti M, et al. Metabolic benefits of surface counterwarming during therapeutic temperature modulation. *Crit Care Med* 2009;37:1893-7.
- 43.** Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation* 2014;25:1779-89.
- 44.** Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 1: patients not treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013;84:1310-23.
- 45.** Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 2: patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013;84:1324-38.
- 46.** Sunde K, Dunlop O, Rostrup M, Sandberg M, Sjøholm H, Jacobsen D. Determination of prognosis after cardiac arrest may be more difficult after introduction of therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2006;69:29-32.
- 47.** Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol* 2010;67:301-7.
- 48.** 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.
- 49.** Rossetti AO, Carrera E, Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology* 2012;78:796-802.
- 50.** van Putten MJ. The N20 in post-anoxic coma: are you listening? *Clin Neurophysiol* 2012;123:1460-4.
- 51.** Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, et al. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann Neurol* 2012;71:206-12.
- 52.** Steffen IG, Hasper D, Ploner CJ, et al. Mild therapeutic hypothermia alters neuron specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133 historical non-hypothermia patients. *Crit Care* 2010;14:R69.
- 53.** Cronberg T, Rundgren M, Westhall E, et al. Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology* 2011;77:623-30.
- 54.** Metter RB, Rittenberger JC, Guyette FX, Callaway CW. Association between a quantitative CT scan measure of brain edema and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2011;82:1180-5.
- 55.** Wu O, Sorensen AG, Benner T, Singhal AB, Furie KL, Greer DM. Comatose patients with cardiac arrest: predicting clinical outcome with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2009;252:173-81.
- 56.** Mlynash M, Campbell DM, Leproust EM, et al. Temporal and spatial profile of brain diffusion-weighted MRI after cardiac arrest. *Stroke* 2010;41:1665-72.
- 57.** Järnum H, Knutsson L, Rundgren M, et al. Diffusion and perfusion MRI of the brain in comatose patients treated with mild hypothermia after cardiac arrest: a prospective observational study. *Resuscitation* 2009;80:425-30.
- 58.** Thömke F, Marx JJ, Sauer O, et al. Observations on comatose survivors of cardiopulmonary resuscitation with generalized myoclonus. *BMC Neurol* 2005;5:14.
- 59.** Wijdicks EF, Young GB. Myoclonus status in comatose patients after cardiac arrest. *Lancet* 1994;343:1642-3.
- 60.** Schmitt FC, Buchheim K, Meierkord H, Holtkamp M. Anticonvulsant properties of hypothermia in experimental status epilepticus. *Neurobiol Dis* 2006;23:689-96.
- 61.** Lucas JM, Cocchi MN, Saliccioli J, et al. Neurologic recovery after therapeutic hypothermia in patients with post-cardiac arrest myoclonus. *Resuscitation* 2012;83:265-9.