

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Was ist ROSC (Restoration of spontaneous circulation) in der  
Reanimationsforschung?

Eine kritische Analyse der Literatur

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Eric Hotz  
aus Mainz

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

30. Juni 2020

*Eva*  
*Clara und Jakob*

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Ziele der Arbeit .....</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>Literaturdiskussion .....</b>	<b>10</b>
2.1	Die Entwicklung des Utstein-Styles.....	11
2.1.1	Außerklinische kardiopulmonale Reanimation.....	11
2.1.2	Innerklinische kardiopulmonale Reanimation .....	12
2.1.3	Tierexperimentelle Forschung .....	14
2.1.4	Pädiatrische kardiopulmonale Reanimation.....	15
2.1.5	Weitere Anpassungen des Utstein Styles.....	16
2.2	Bedarf an Vorgaben zur standardisierten Darstellung klinischer Studien...	19
2.2.1	Entwicklung des CONSORT-Statements.....	19
2.2.2	Entwicklung des STROBE-Statements .....	20
2.2.3	Entwicklung des ARRIVE-Statements .....	20
<b>3</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>22</b>
3.1	Auswertung der eingeschlossenen Studien .....	24
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
4.1	Übersicht der ermittelten Evidenz .....	25
4.2	Tierexperimentelle Untersuchungen .....	30
4.2.1	Definition von Restoration of spontaneous circulation (ROSC) .....	30
4.2.2	ROSC-Kriterien im Detail .....	32
4.2.3	ROSC-Kriterien innerhalb einzelner Forschungsgruppen.....	36
4.3	Humanuntersuchungen.....	36
4.3.1	ROSC-Kriterien im Detail .....	36
4.3.2	Verteilung des ROSC-Kriteriums „Zeit“ .....	39
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>41</b>
5.1	Diskussion der Methode.....	41
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	41

5.3	Besonderheiten der tierexperimentellen Forschung .....	43
5.4	Diskussion der Ergebnisse der Humanuntersuchungen .....	45
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>50</b>
<b>8</b>	<b>Anhang: Übersicht der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>55</b>
8.1	Tierexperimentelle Untersuchungen .....	55
8.2	Humanstudien .....	63

Danksagung

Lebenslauf

## Abkürzungsverzeichnis

ABP	aortic blood pressure
AHA	American Heart Association
ARRIVE	Animals in Research: Reporting In Vivo Experiments
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPR	Cardiopulmonary Resuscitation / Kardiopulmonale Reanimation
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
ERC	European Resuscitation Council
EtCO <sub>2</sub>	end-tidal CO <sub>2</sub>
IHCA	in-hospital cardiac arrest
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
IF	impact factor
MAP	mean arterial blood pressure
OHCA	out-of-hospital cardiac arrest
RCT	randomized controlled trial
ROSC	restoration of spontaneous circulation
RPP	rate pressure product
SBP	systolic blood pressure
SORT	Standardized Reporting of Trials
STREGA	Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 Prozentuale Verteilung aller eingeschlossenen Studien nach randomized controlled trial (RCT) und andere .....	25
Abbildung 2 Prozentuale Verteilung der eingeschlossenen Humanstudien nach randomized controlled trial (RCT) und andere .....	26
Abbildung 3 Prozentuale Verteilung der eingeschlossenen Tierstudien nach randomized controlled trial (RCT) und andere .....	26
Abbildung 4 Prozentuale Verteilung der eingeschlossenen Humanuntersuchungen nach Studienziel .....	27
Abbildung 5 Prozentuale Verteilung der eingeschlossenen tierexperimentellen Untersuchungen nach Studienziel.....	28
Abbildung 6 Prozentuale Verteilung der verwendeten Versuchstiere .....	30
Abbildung 7 Prozentualer Anteil der Studien, die ROSC gemäß Utstein-Style definieren.....	31
Abbildung 8 Verteilung der verwendeten ROSC Kriterien.....	32
Abbildung 9 Verteilung des ROSC Kriteriums „Blutdruck“ .....	33
Abbildung 10 Verteilung des ROSC-Kriteriums „Zeit“ in den eingeschlossenen Tierstudien.....	35
Abbildung 11 Verwendete ROSC-Definitionen innerhalb der eingeschlossenen Human-untersuchungen.....	37
Abbildung 12 Exemplarische abweichende ROSC-Definitionen in den betrachteten Humanuntersuchungen .....	39
Tabelle 1 Definition von ROSC in den publizierten Modifikationen des Utstein-Styles .....	18
Tabelle 2 Suchstring .....	22
Tabelle 3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	23
Tabelle 4 Studienübersicht .....	23
Tabelle 5 Übersicht über die Fachzeitschriften, in denen am häufigsten publiziert wurde .....	29

Tabelle 6 Zuordnung der verwendeten Tiermodelle zu festgelegten Blutdruckwerten.....	34
Tabelle 7 Zuordnung der verwendeten Tiermodelle zur Zeitdauer als ROSC-Kriterium .....	35
Tabelle 8 Exemplarische abweichende ROSC-Definitionen in den betrachteten Humanuntersuchungen .....	38
Tabelle 9 Exemplarischer Vergleich der ROSC Definitionen innerhalb einer Arbeitsgruppe .....	44

# 1 Einleitung und Ziele der Arbeit

Bereits in den frühen 1980er Jahren wurde erkannt, dass die Darstellung klinischer Studien und deren Ergebnisse oft nicht den für Publikationen zu stellenden Anforderungen genügt (Pocock et al. 1987). Daraufhin entwickelten einige Autoren Empfehlungen zu einer einheitlichen Berichterstattung für zahlreiche Bereiche tierexperimenteller Forschung und klinischer Studien, um eine Standardisierung und damit Vergleichbarkeit der erhobenen Forschungsergebnisse und eine Vermeidung eines möglichen Bias zu erreichen.

Insbesondere der Forschungsschwerpunkt „kardiopulmonale Reanimation“ entwickelte und etablierte hierzu Standards zur Berichterstattung - den sogenannten Utstein-Style. Mit der Entwicklung des Utstein-Style verfolgten die Autoren zwei Anforderungen: zum einen sollte ein einheitliches Datenset geschaffen werden, und zum anderen sollten Endpunkte einheitlich definiert werden, um deren Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Untersuchungen der letzten Jahre zeigten allerdings, dass es zu signifikanten Abweichungen in der Berichterstattung bei Studien zur kardiopulmonalen Reanimation kommt - trotz des Vorhandenseins des als Standard definierten Utstein-Styles.

Auf Grund dieser Heterogenität ist zu vermuten, dass entsprechende Endpunkte von Studien zur kardiopulmonalen Reanimation bei genauer Betrachtung nicht vergleichbar sind und möglicherweise daraus abgeleitete Handlungsempfehlungen, z.B. im Rahmen der weit verbreiteten internationalen Leitlinien zur Reanimation, zumindest kritisch hinterfragt werden sollten.

In der vorliegenden Arbeit erfolgt eine Analyse des Endpunktes „ROSC“ (Restoration of spontaneous circulation) anhand internationaler Publikationen.

Folgende Fragen sollen dabei behandelt werden:

- Wie definieren unterschiedliche Autoren und Arbeitsgruppen den Begriff „ROSC“ in ihren Untersuchungen?
- Wie hoch ist die Adhärenz zur ROSC-Definition des Utstein-Styles in Humanuntersuchungen bzw. tierexperimentellen Studien zur kardiopulmonalen Reanimation?
- Inwieweit unterscheidet sich die ROSC-Definition zwischen Human- und tierexperimentellen Untersuchungen?

- Gibt es Inkonsistenzen hinsichtlich der ROSC-Definition innerhalb einzelner Arbeitsgruppen?

## 2 Literaturdiskussion

Berichte über erfolgreich vorgenommene Wiederbelebnungsmaßnahmen reichen in der Literatur weit zurück bis in die griechische Mythologie. Bereits dort finden sich Analogien zu unseren heutigen Reanimationstechniken, wie Mund-zu-Mund-Beatmung, Thoraxkompressionen oder Medikamentenverabreichungen auf unterschiedlichen Wegen (Siempos et al. 2014). Diese Berichte wurden von den großen Dichtern der damaligen Zeit als Mythen schriftlich festgehalten und weiterverbreitet. Es lag in der Natur der Sache, dass diese Weiterverbreitung keinem etablierten Standard folgte. Im Grundsatz blieb dieser Mangel an Standardisierung bis in die frühen 90er Jahre des letzten Jahrhunderts bestehen. Bis dahin nahm zwar die Menge an veröffentlichten Untersuchungen zum Themenkomplex der kardiopulmonalen Reanimation nahezu exponentiell zu, eine einheitliche Darstellung unter einheitlichem Gebrauch definierter Fachtermini aber fehlte.

Auch bei neueren Publikationen stellte sich die Situation ähnlich dar. Als Beispiele mögen zwei deutschsprachige Publikationen, die um die Jahrtausendwende veröffentlicht wurden, dienen. Beide untersuchten die Gabe von Vasopressin im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation, verwendeten aber unterschiedliche Definitionen für ROSC (Restoration of spontaneous circulation).

Prengel et al. definierten ROSC folgendermaßen:

*„ROSC was defined as return of an unassisted pulse with a systolic arterial pressure of 50 mmHg, and pulse pressure of 20 mmHg, lasting for at least 1 min.“* (Prengel et al. 1998).

Voelckel et al. definierten ROSC hingegen folgendermaßen:

*„ROSC was defined as an unassisted pulse with a systolic atrial pressure of > 80 mmHg, and pulse pressure of > 40 mmHg.“* (Voelckel et al. 2000).

Beide Publikationen stammten von einer gemeinsamen Arbeitsgruppe.

Eisenberg et al. 1980 wiesen auf die fehlende Uniformität der Darstellungsweise in wissenschaftlichen Arbeiten hin und machten auf Grundlage vorhergehender Untersuchungen (Polnitsky et al. 1977) erste Vorschläge zu einer einheitlichen Berichterstattung.

## 2.1 Die Entwicklung des Utstein-Styles

### 2.1.1 Außerklinische kardiopulmonale Reanimation

Im Jahr 1991 wurden erstmalig Vorgaben für eine vereinheitlichte Darstellung von Daten zur **außerklinischen kardiopulmonalen Reanimation** (CPR), der sogenannte Utstein-Style, zeitgleich in den beiden wichtigsten mit der Thematik befassten internationalen Fachzeitschriften, *Circulation* und *Resuscitation*, publiziert. Diese Vorgaben waren von Experten des European Resuscitation Council, der American Heart Association, der Heart and Stroke Foundation of Canada und dem Australian Resuscitation Council 1989 auf der Insel Mosterøy in der Provinz Rogaland (Norwegen) in einer kleinen Abtei - Utstein - erarbeitet worden; daher der Name Utstein-Style (Cummins et al. 1991).

Wesentlicher Bestandteil dieser Leitlinien war die Entwicklung einer einheitlichen Nomenklatur, mit deren Hilfe einzelne Prozessabschnitte bei der kardiopulmonalen Reanimation eindeutig definiert und charakterisiert wurden.

So wurde in der Dokumentenvorlage zur Charakterisierung eines Reanimationsgeschehens die erfolgreiche Wiederherstellung eines Spontankreislaufs nach Reanimation folgendermaßen definiert:

*„15. Return of spontaneous circulation (ROSC). The Utstein template (fig. 4) accepts return of any spontaneous palpable pulse. The template requires no specific duration of a pulse, for example more than 5 min. A palpable pulse would be one detectable by manual palpation of a major artery, usually the carotid. This pulse implies a systolic blood pressure of approximately 60 mmHg. ROSC is clearly an intermediate outcome that may be evanescent. While ROSC is of less clinical importance than hospital admission or eventual discharge, it may prove useful in clinical trials and other intervention studies.“* (Cummins et al. 1991).

Im Jahr 2004 folgte eine publizierte Aktualisierung des Utstein-Styles für Reanimationsregister, bei denen Variablen der außerklinischen und innerklinischen Reanimation enthalten waren (Jacobs et al. 2004). Die gemeinsame Weiterentwicklung des Utstein-Styles für die innerklinische und außerklinische Reanimation konnte sich allerdings auf Grund unterschiedlicher Ätiologien, Prozesse und Behandlungsstrategien beider Entitäten in der Literatur nicht durchsetzen, so dass eine erneute Aktualisierung des Utstein-Styles zur präklinischen Reanimation im Jahr 2015 erfolgte (Perkins et al. 2015). Der Endpunkt ROSC wurde auch inhaltlich angepasst, und folgendermaßen definiert:

*„ROSC is defined according to a clinical assessment that shows signs of life comprising a palpable pulse or generating a blood pressure“.* (Perkins et al. 2015)

### **2.1.2 Innerklinische kardiopulmonale Reanimation**

Im Jahr 1997 erarbeiteten die angeführten etablierten Fachgesellschaften, ergänzt um die Resuscitation Councils of Southern Africa, Leitlinien für eine vereinheitlichte Darstellung von Daten zur **innerklinischen kardiopulmonalen Reanimation**, den sogenannten „In-hospital Utstein-Style“ (Cummins et al. 1997). Hier wurde primär die Definition von ROSC aus den präklinischen Guidelines übernommen, aber hinsichtlich relevanter Zeitintervalle weiter präzisiert:

*„In the out-of-hospital Utstein style, any return of a spontaneous pulse, detectable by palpation of a central artery (carotid or femoral), is considered ROSC; no minimal duration for spontaneous circulation is required. This recommendation intends to capture any possible promising therapy or intervention, even though a few minimally palpable pulses cannot be considered return of a 'spontaneous circulation'. Intermittent ROSC refers to patients who have brief periods of ROSC but who require CPR between these episodes. Sustained ROSC is defined as a single, continuous presence of palpable pulses for more than 20 min. ROSC lasting longer than 20 min may also be used to define when one CPR attempt ends and a new episode begins. Arrest may occur in a patient who already has invasive hemodynamic monitoring devices in place. Cardiac output may be detected by techniques such as intravascular pressure monitoring, transesophageal or thoracic echocardiography, or Doppler pulse detection. In*

*these patients, detectable cardiac output should be recorded, even when a pulse is not palpable. Detectable cardiac output without a palpable pulse ('pseudo-electro-mechanical dissociation') may be associated with improved outcome.” (Cummins et al. 1997).*

Die aktuellste Erarbeitung einer Aktualisierung des Utstein-Styles zur innerklinischen Reanimation begann im Jahr 2013 und erstreckte sich bis zur Publikation im September 2019. Die Entwicklung erfolgte mit Hilfe eines Delphi Prozesses durch verschiedene Arbeitsgruppen, die im Rahmen von ILCOR-Konferenzen zusammenkamen. Die nun vorgestellte Definition von ROSC war differenzierter als die vorausgehenden und lautete folgendermaßen:

*„Any ROSC is a core outcome element and is defined by return of circulation in the absence of ongoing chest compressions (return of adequate pulse/heart rate by palpation, auscultation, Doppler, arterial blood pressure waveform, or documented blood pressure > 50 mmHg systolic).” (Nolan et al. 2019).*

Zum ersten Mal in der Historie der Entwicklung des Utstein-Styles geben die Autoren eine dezidierte Grenze des systolischen Blutdrucks an, trotz offensichtlicher Limitationen und begründen ihre Empfehlung wie folgt:

*„There was considerable discussion about the evidence for using systolic blood pressure > 50 mmHg as one of the criteria for any ROSC. The IHCA Utstein Working Group agreed that it was preferable to make a statement on this topic rather than stay silent, because many patients with IHCA have invasive arterial blood pressure monitoring. Systolic blood pressure > 50 mmHg is recommended by others to discriminate hypotension from a pulseless electrical activity cardiac arrest, and there are limited data indicating that a pulse is often not palpable once the blood pressure is < 60 mmHg. Ultimately, it was agreed that this was, at best, “expert opinion” and is a knowledge gap. “ (Nolan et al. 2019).*

### 2.1.3 Tierexperimentelle Forschung

Idris und Mitarbeiter zeigten in einem 42 Arbeiten umfassenden systematischen Review, dass im Bereich der tierexperimentellen Forschung keine Vergleichbarkeit der publizierten Daten aufgrund erheblich differierender Endpunkte möglich war. Beispielsweise fanden diese Autoren alleine 29 verschiedene Definitionen von ROSC. Zusätzlich variierte die für das Vorhandensein eines ROSC definierte Zeitspanne zwischen 30 Sekunden und 60 Minuten. 52% der eingeschlossenen Studien gaben überhaupt keine Zeitspanne an, die vorliegen musste, um einen einsetzenden Spontankreislauf der Tiermodelle als ROSC zu definieren (Idris et al. 1994). Die Ergebnisse nahmen die Autoren zum Anlass, erste Empfehlungen für eine Standardisierung abzugeben.

Eine erste Definition von ROSC für tierexperimentelle Untersuchungen lautete:

*„A prospective definition of ROSC should be used in a study. The duration of ROSC should be at least five minutes or long enough for the elimination of the effects of epinephrine or other vasopressor drugs and not require continued pharmacologic support.“* (Idris et al. 1994).

Im Unterschied zu den Definitionen, die zur prä- und innerklinischen Reanimation publiziert wurden, wurde hier zum ersten Mal ein Zeitintervall von 5 Minuten für einen ROSC gefordert.

1996 folgte dann die Veröffentlichung von Leitlinien für die tierexperimentelle Forschung zur kardiopulmonalen Reanimation, die sog. „Utstein-Style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research“ (Idris et al. 1996). Die Empfehlungen zur Definition eines ROSC lauteten hier:

*„We recommend that return of spontaneous circulation be defined as maintenance of a systolic aortic blood pressure of at least 60 mm Hg for at least 10 consecutive minutes. This definition is consistent with those used in cardiac arrest studies in humans. We also recommend reporting the mean, median, and confidence intervals for blood pressure and the duration of the return of spontaneous circulation.“* (Idris et al. 1996).

Die Autoren dieser Leitlinie fordern somit eine Uniformität mit den Empfehlungen zum außerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand. In letzteren findet sich aber - entgegen der

Aussage von Idris und Mitarbeitern - wie angeführt explizit keine Forderung nach einer bestimmten Dauer des Spontankreislaufs, um ihn als „ROSC“ zu klassifizieren:

*„... The template requires no specific duration of a pulse, for example more than 5 min.“* (Cummins et al. 1991).

#### **2.1.4 Pädiatrische kardiopulmonale Reanimation**

1995 veröffentlichten die American Academy of Pediatrics, die American Heart Association und das European Resuscitation Council Leitlinien zur Darstellung von Studienergebnissen zur pädiatrischen kardiopulmonalen Reanimation, die sogenannten „Recommended guidelines for uniform reporting of pediatric advanced life support: the Pediatric Utstein Style“ (Zaritsky et al. 1995). In dieser Vorgabe wurden die Besonderheiten zur Pulstastung bei Kindern sowie die Möglichkeit von ROSC unter Thoraxkompressionen (beispielsweise bei Bradykardie) erläutert. Von diesen Details abgesehen entsprach die Definition des Endpunktes „ROSC“ der der Erwachsenen-Leitlinie:

*„Return of spontaneous circulation (ROSC) refers to the return of palpable, spontaneous central pulses in a cardiac arrest patient, regardless of their duration. A palpable pulse is detectable by manual palpation of a major artery, usually the carotid artery in older children and the brachial or femoral artery in infants and young children. While ROSC is less clinically important than eventual hospital discharge, it may be a useful outcome in clinical trials and other intervention studies, particularly in prehospital resuscitation. The occurrence of ROSC does not mean that chest compressions should always be discontinued; they may still be necessary if the child has bradycardia/ poor perfusion and is receiving basic CPR.*

*ROSC may be further classified as intermittent or sustained. Some patients have brief (up to 20 min) ROSC after an intervention such as administration of a bolus of epinephrine but never achieve a sustained stable rhythm and palpable pulse that would permit prolonged termination of chest compressions. To facilitate standardization and uniform reporting, sustained ROSC is defined as return of spontaneous circulation for 20 min or longer.“* (Zaritsky et al. 1995).

## 2.1.5 Weitere Anpassungen des Utstein Styles

Anfang der 2000er Jahre erfolgten weitere Anpassungen des Utstein-Styles an spezielle Umstände der kardiopulmonalen Reanimation. Im Besonderen sind dies:

### Ertrinken

In dieser Leitlinie, „Recommended Guidelines for Uniform Reporting of Data from Drowning“ (Idris et al. 1996, Idris et al. 2017), wurden mit Bezug zum eigentlichen Utstein-Style besondere Kerndatensätze für Ertrinkungsopfer definiert. Eine explizite Definition von ROSC findet sich hier nicht. Die Autoren unterscheiden nur zwischen den Endpunkten Tod und Überleben.

### Reanimationsregister

Bei dieser Leitlinie, „Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries“ (Jacobs et al. 2004), handelt es sich um eine Anpassung und Aktualisierung des bestehenden Utstein-Styles an die Erfordernisse der neu entstandenen Reanimationsregister. Die hierzu modifizierte ROSC-Definition lautet:

*„By consensus, the term ‘any ROSC’ is intended to represent a brief (approximately > 30 s) restoration of spontaneous circulation that provides evidence of more than an occasional gasp, occasional fleeting palpable pulse, or arterial waveform (Jacobs et al. 2004).*

An dieser Stelle wurde nun zum ersten Mal eine zeitliche Differenzierung von ROSC innerhalb der Humanstudien vorgenommen.

### Postreanimationsbehandlung

Eine Leitlinie mit Fokus auf die Postreanimationsbehandlung, die sogenannten „Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on post-resuscitation care: the Utstein style“ (Langhelle et al. 2005) enthält keine explizite Definition von ROSC.

## **Notrufdisposition in Rettungsleitstellen**

Die Leitlinie „Recommended guidelines for reporting on emergency medical dispatch when conducting research in emergency medicine: the Utstein style“ (Castren et al. 2008) bezieht sich explizit auf den Utstein-Style, erweitert aber den Geltungsbereich auf alle kritisch kranken Patienten, die Kontakt zu einer Rettungsleitstelle suchen, und bewegt sich somit außerhalb des eigentlichen Utstein-Styles.

Eine Zusammenfassung der bestehenden Vorgaben/Leitlinien und Definitionen des Endpunktes ROSC zeigt Tab. 1.

Tabelle 1 Definition von ROSC in den publizierten Modifikationen des Utstein-Styles

<b>Autor (Jahr)</b>	<b>Geltungsbereich</b>	<b>Definition ROSC</b>
Cummins et al. 1991	Präklinische kardiopulmonale Reanimation	„ ... <i>any spontaneous palpable pulse.</i> “ „ ... <i>by manual palpation of a major artery, usually the carotid.</i> “
Perkins et al. 2015	Aktualisierung zur präklinischen kardiopulmonalen Reanimation	„ <i>ROSC is ... a clinical assessment that shows signs of life comprising a palpable pulse or generating a blood pressure.</i> “
Zaritsky et al. 1995	Pädiatrische kardiopulmonale Reanimation	„... <i>palpable, spontaneous central pulses ...</i> “ „ ... <i>regardless of their duration...</i> “
Idris et al. 1996	Tierexperimentelle Forschung	„... <i>systolic aortic blood pressure of at least 60 mm Hg for at least 10 consecutive minutes.</i> “
Cummins et al. 1997	Innerklinische kardiopulmonale Reanimation	„ ... <i>any return of a spontaneous pulse, detectable by palpation of a central artery...</i> “
Nolan et al. 2019	Aktualisierungen zur innerklinischen kardiopulmonalen Reanimation	„ <i>Any ROSC ... is defined by return of circulation in the absence of ongoing chest compressions (return of adequate pulse/heart rate by palpation, auscultation, Doppler, arterial blood pressure waveform, or documented blood pressure &gt;50 mmHg systolic).</i> “
Jacobs et al. 2004	Reanimationsregister	„... <i>brief (approximately &gt;30 s) restoration of spontaneous circulation that provides evidence of more than an occasional gasp, occasional fleeting palpable pulse, or arterial waveform.</i> “

## **2.2 Bedarf an Vorgaben zur standardisierten Darstellung klinischer Studien**

Die Entwicklung des Utstein-Styles verfolgte zwei grundlegende Ziele: Zum einen sollte ein einheitlicher Rahmen zu einer standardisierten Berichterstattung führen. Zum anderen wurden auch inhaltliche Vorgaben, zum Beispiel zur Definition von Endpunkten - wie etwa „ROSC“ - eingeführt.

Insbesondere die Vorgabe von Rahmenbedingungen zur Darstellung von Studien in Publikationen fanden als sogenannte „reporting guidelines“ auch Einzug in Forschungsbereiche außerhalb der kardiopulmonalen Reanimation, von denen die bekanntesten im folgenden Text dargestellt werden.

### **2.2.1 Entwicklung des CONSORT-Statements**

In den 1980er Jahren wurde zunehmend bemängelt, dass die Qualität der Darstellung randomisierter, kontrollierter Studien in den entsprechenden Publikationen strengen methodischen Anforderungen nicht genüge. So wurden beispielsweise multiples Testen und die starke Zunahme möglicher Endpunkte mit der Gefahr des Bias kritisiert (Pocock et al. 1987).

Aus dieser Kritik heraus trafen sich 1993 30 Experten (u.a. Herausgeber von Fachzeitschriften, Forscher, Epidemiologen etc.) in Ottawa, Kanada, um eine Checkliste mit Items zu entwickeln, die bei Publikationen randomisierter, kontrollierter Studien veröffentlicht werden sollten. Als Ergebnis wurde das sog SORT-Statement („Standardized Reporting of Trials“) mit insgesamt 32 Items veröffentlicht (The Standards of Reporting Trials Group 1994).

Parallel erarbeitete eine zweite Gruppe ebenfalls Empfehlungen, die schlussendlich 1996 in einer gemeinsamen, „CONSORT-Statement“ genannten, Empfehlung mündeten (Begg et al. 1996). Nach der ersten Veröffentlichung des CONSORT-Statements wurde dieses von vielen Fachzeitschriften in ihre Richtlinien für Autoren übernommen. Plint und Mitarbeiter kamen 2006 in einem systematischen Review zu dem Ergebnis, dass sich die Qualität der Präsentation randomisierter, kontrollierter Studien nach Veröffentlichung des CONSORT-Statements tatsächlich verbessert hatte (Plint et al. 2006).

CONSORT wurde daraufhin kontinuierlich weiterentwickelt und liegt aktuell in der Version von 2010 vor (Schulz et al. 2011).

### **2.2.2 Entwicklung des STROBE-Statements**

Während sich das CONSORT-Statement auf die Darstellung randomisierter, kontrollierter Studien beschränkt, wurde ab 2004 auch eine Empfehlung zur Darstellung von Observationsstudien in Publikationen entwickelt. Durch ein Expertengremium wurden hier zuerst die häufigsten Studiendesigns klar definiert: Kohorten Studien, Fall-Kontroll-Studien und Querschnittstudien. Im Anschluss folgte, wie bei CONSORT, die Entwicklung von Checklisten für jeden Studientyp (von Elm et al. 2007).

Das CONSORT- und das STROBE-Statement gehören zu den bekanntesten Leitlinien zur Berichterstattung von Humanuntersuchungen; allerdings haben auch andere Forschungsbereiche eigene Vorgaben entwickelt, so z.B. das STREGA-Statement („Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies“) für den Bereich genom-assoziierten Studien (Nedovic et al. 2016).

### **2.2.3 Entwicklung des ARRIVE-Statements**

Auch im Bereich der tierexperimentellen Forschung zeigten zahlreiche Analysen, dass häufig erhebliche methodische Probleme bei der Publikation von Studien vorlagen. Eine durch das „National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research“ in Großbritannien vorgenommene Untersuchung zeigte, dass 87 % der zufällig ausgewählten Studien nicht randomisiert waren und nur 59 % über eine im Vorfeld generierte Hypothese berichteten (Kilkenny et al. 2009). Daraufhin wurde das ARRIVE- („Animals in Research: Reporting In Vivo Experiments“) Statement erarbeitet und 2010 publiziert (Kilkenny et al. 2010).

Aus den zitierten Publikationen lässt sich schließen, dass grundsätzlich alle Voraussetzungen zur Gewährleistung einer den wissenschaftlichen Standards genügenden Berichterstattung und somit methodisch zulässigen Vergleichbarkeit von tierexperimentellen Studien oder (prä-)klinischen Untersuchungen verfügbar sind.

Im Folgenden soll anhand einer „reporting guideline“ im Forschungsfeld der kardio-pulmonalen Reanimation - dem Utstein-Style - geprüft werden, inwieweit die dort

beschriebenen und geforderten Standards eingehalten werden. Als Surrogat Parameter dient der klar definierte Endpunkt ROSC.

### 3 Material und Methoden

Die Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medline über Pubmed® und in der Web of Science Core Collection® über Web of Knowledge®.

Um ein möglichst großes Spektrum der veröffentlichten Literatur zu erhalten, wurde der Suchstring (Tab. 2) allgemein gefasst. Aufgrund der dadurch zu erwartender großer Zahl von Publikationen, wurde der Untersuchungszeitraum auf drei Jahre beschränkt: vom 01.01.2015 bis zum 01.01.2018.

*Tabelle 2 Suchstring*

Suchstring	(("resuscitation") AND "rosc") AND ("2015/01/01"[Date - Publication] : "2018/01/01"[Date - Publication])
------------	--

Anschließend erfolgte die Sichtung aller Abstracts mit automatisierter und anschließend händischer Elimination vorliegender Duplikate (Software EndNote X9.3.1®). Die Volltexte der ermittelten Studien wurden online direkt aus Pubmed® und Web of Science® bezogen. Volltexte, die nicht online verfügbar waren, wurden über die Bereichsbibliothek Medizin der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz beschafft. Konnte kein Volltext bezogen werden, wurde die betreffende Untersuchung von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen.

In die Untersuchung eingeschlossen wurden Originalarbeiten, die ROSC als einen Endpunkt oder wichtige, abhängige Variable beinhalteten und in deutscher oder englischer Sprache veröffentlicht wurden. War eine Arbeit in einer anderen Sprache publiziert, so wurde im englischsprachigen Abstract der Studie nach einer ROSC-Definition gesucht. Konnte dort keine ermittelt werden, wurde die Studie von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

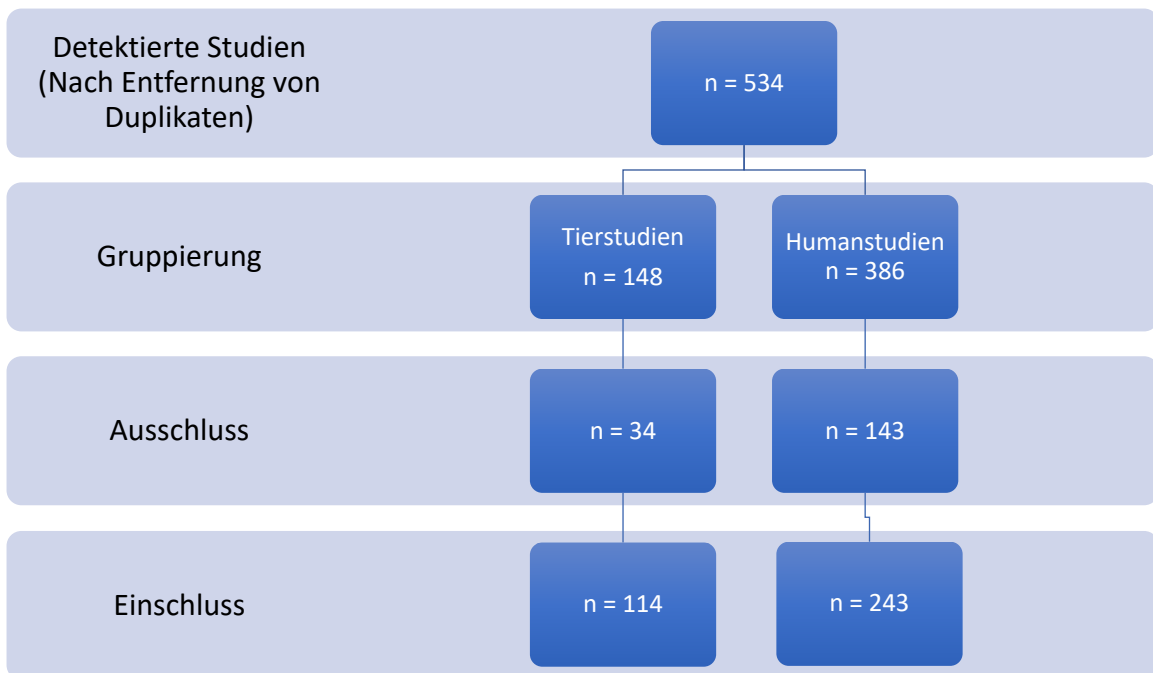
Eine Übersicht über die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien zeigt Tab. 3

Tabelle 3 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschluss	Studien, die über den Endpunkt „ROSC“ im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation berichten.
Ausschluss	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Übersichtsarbeit oder case report</li> <li>2. kein Volltext verfügbar</li> <li>3. ROSC kein Messzeitpunkt</li> <li>4. andere Sprachen außer Deutsch und Englisch und „ROSC“ nicht im Abstract aufgeführt</li> </ol>

Insgesamt konnten 357 Studien in die Auswertung eingeschlossen werden. Eine Übersicht zeigt Tab. 4

Tabelle 4 Studienübersicht



### **3.1 Auswertung der eingeschlossenen Studien**

Im Volltext der eingeschlossenen Studien wurde nach einer Definition des Utstein-Style-Elements „ROSC“ gesucht. Wurde die zum Zeitpunkt der Publikation gültige Definition von ROSC verwendet, so wurde die Publikation als „Utstein positiv“ gewertet. Ebenfalls als „Utstein positiv“ wurden Untersuchungen gewertet, die zwar nicht die komplette Definition von ROSC im Text zitierten, aber explizit auf eine Datenerhebung im Rahmen des Utstein-Styles verwiesen. Erfolgte zusätzlich das korrekte Referenzieren des Utstein-Styles, so wurde die Studie als „Utstein positiv, Report korrekt“ klassifiziert.

Wurde eine andere ROSC-Definition verwendet, wurden diese Definitionen gesammelt und geclustert.

Zusätzlich wurden weitere, deskriptive Daten der eingeschlossenen Studien ermittelt, wie beispielsweise Studiendesign und eingesetzte Versuchstiere.

Um zu prüfen, ob sich innerhalb einzelner Forschungsgruppen die Definitionen von ROSC unterscheiden, wurden alle ermittelten Studien nach publizierten Seniorautoren sortiert. Publikationen mit den gleichen Seniorautoren wurden als eine Arbeitsgruppe definiert. Eine Arbeitsgruppe musste in diesem Sinne mindestens zwei Publikationen veröffentlicht haben. Fanden sich innerhalb dieser Publikationen verschiedene Definitionen von ROSC, wurde dies als inkonsistente ROSC-Definition erfasst und gewertet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Übersicht der ermittelten Evidenz

Bei der Mehrzahl der ausgewerteten Studien handelte es sich um Studien mit geringer Evidenz (71 %, n = 255). Hierrunter wurden alle nicht randomisierten, kontrollierten Studien zusammengefasst (Abb. 1).

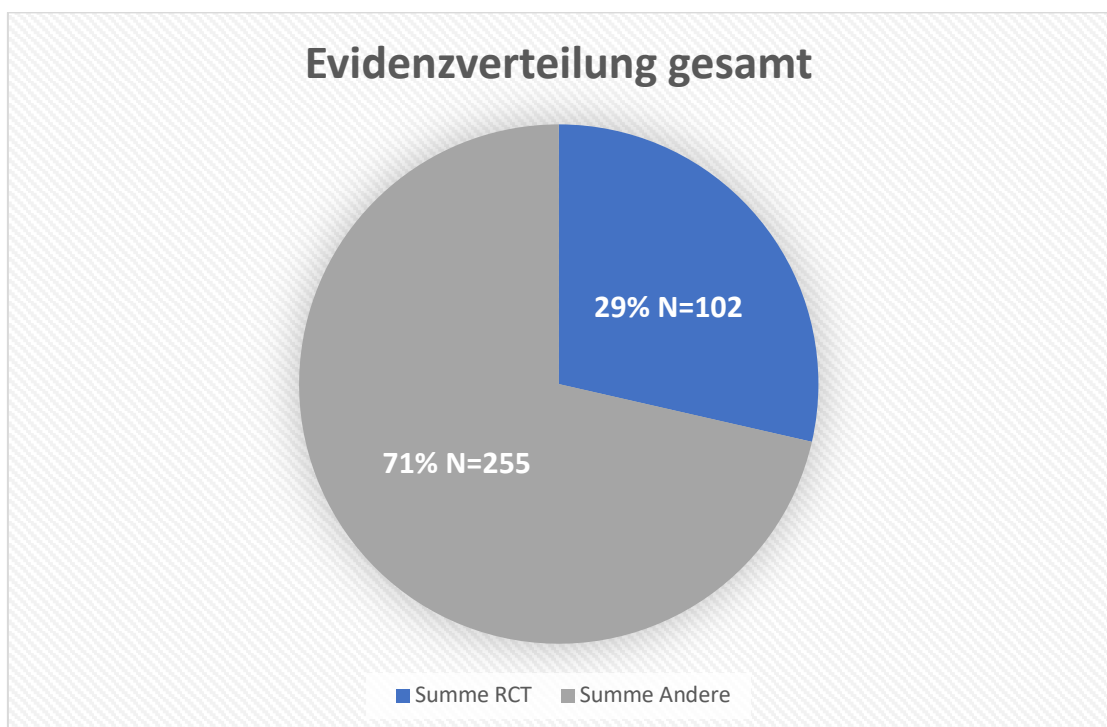


Abbildung 1 Prozentuale Verteilung aller eingeschlossenen Studien nach randomized controlled trial (RCT) und andere

Maßgeblich für dieses Ergebnis waren vor allem Humanuntersuchungen, bei denen ein randomisiert, kontrolliertes Studiendesign nur in 5 % (n = 12) vorlag. Ursache hierfür war der hohe Anteil an Studien, deren Daten retrospektiv aus bestehenden Reanimationsregisterdaten generiert wurde (Abb. 2).

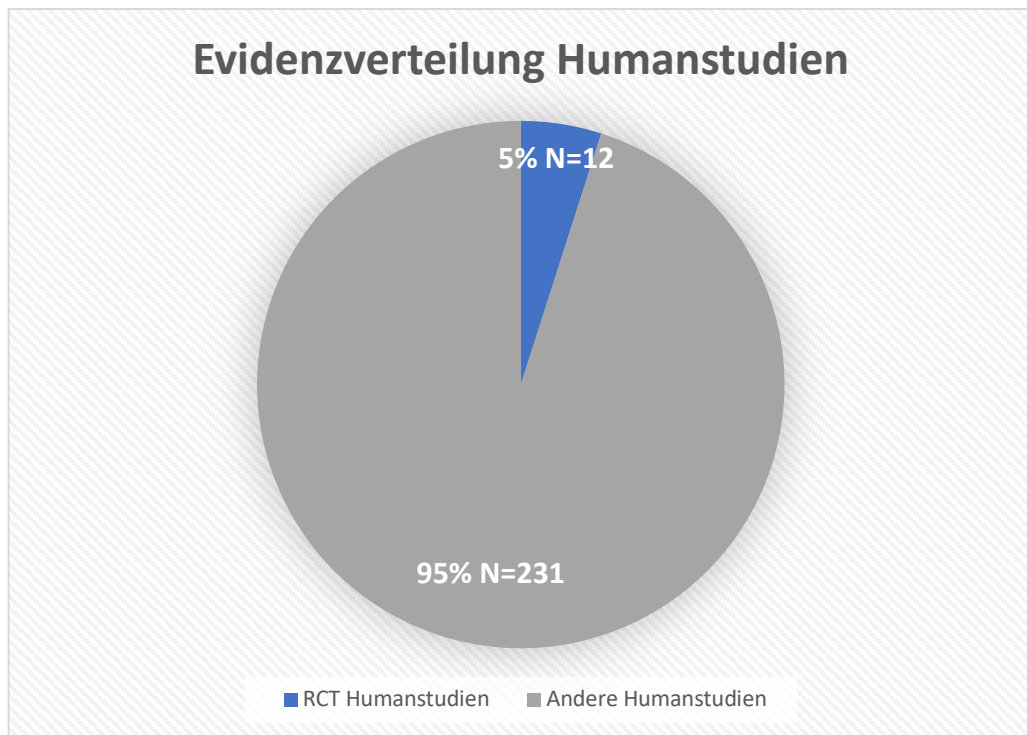


Abbildung 2 Prozentuale Verteilung der eingeschlossenen Humanstudien nach randomized controlled trial (RCT) und andere

Im Bereich der tierexperimentellen Forschung überwog die Mehrheit an randomisiert, kontrolliert durchgeführten Arbeiten mit einem Anteil von 79 % (n = 90) (Abb. 3).

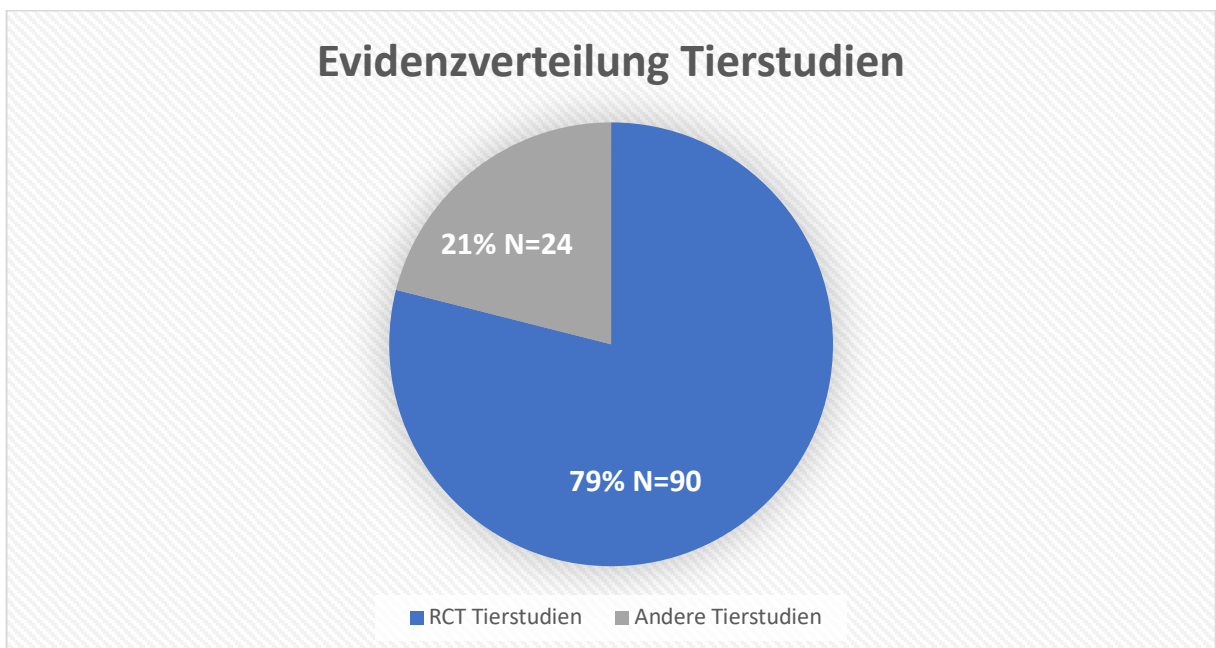


Abbildung 3 Prozentuale Verteilung der eingeschlossenen Tierstudien nach randomized controlled trial (RCT) und andere

Es erfolgte eine weitere Gruppierung nach dem untersuchten Studienziel, jeweils getrennt für Human- und Tierstudien.

Innerhalb der Humanuntersuchungen wurden in der Mehrzahl der eingeschlossenen Publikationen therapeutische Interventionen, gefolgt von prognostischen Parametern untersucht (Abb. 4).

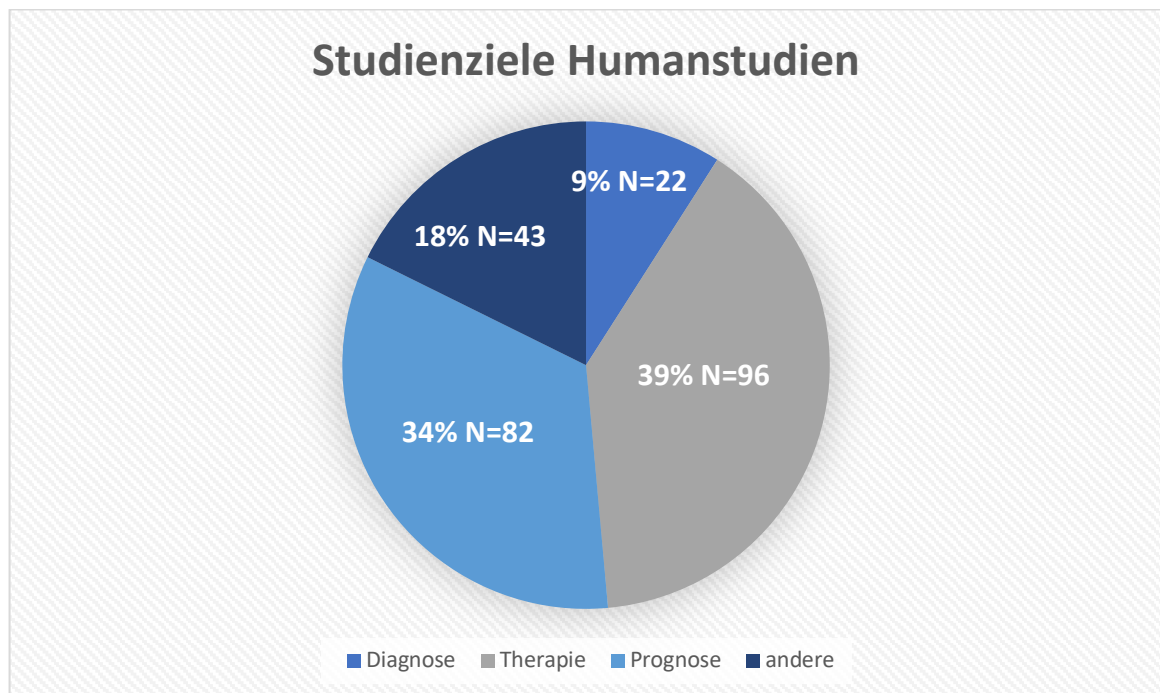


Abbildung 4 Prozentuale Verteilung der eingeschlossenen Humanuntersuchungen nach Studienziel

Innerhalb der tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich ebenfalls ein Schwerpunkt bei den Studien, die eine therapeutische Intervention untersuchten. Nur ein geringer Teil der Publikationen hatten andere Fragestellungen als Untersuchungsgegenstand (Abb. 5).

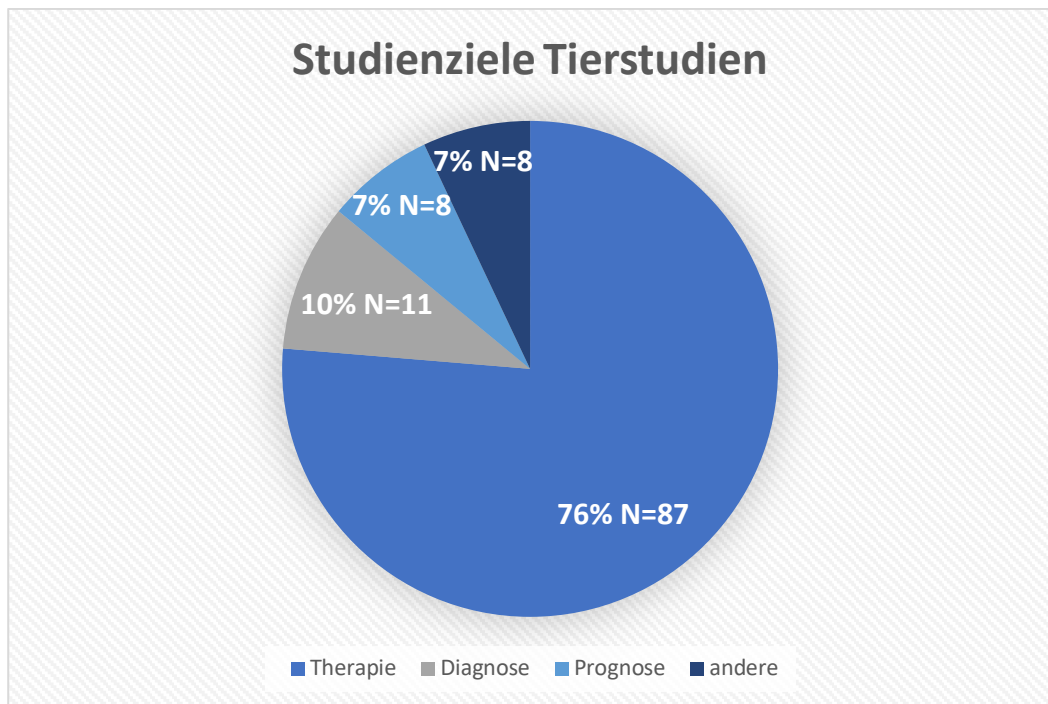


Abbildung 5 Prozentuale Verteilung der eingeschlossenen tierexperimentellen Untersuchungen nach Studienziel

Des Weiteren erfolgte eine Clusterung der identifizierten Publikationen nach den am häufigsten zur Veröffentlichung gewählten Fachzeitschriften.

Tab 5. zeigt eine Zusammenfassung der zehn häufigsten Publikationsorgane der eingeschlossenen Arbeiten. Diese umfassen 62 % der Tierstudien, respektive 63 % der durchgeführten (prä-)klinischen Untersuchungen. Das am häufigsten gewählte Publikationsorgan war „Resuscitation“ (n = 113).

Daneben zeigte sich, dass der mediane Impact Factor der Fachzeitschriften, in denen Humanuntersuchungen publiziert wurden, höher lag als der der Journals, in denen tierexperimentelle Studien veröffentlicht wurden: 4,572 vs. 2,480. In diese Auswertung wurde der aktuellste zur Verfügung stehende Impact factor über die Applikation „Journal Citations Report“ (Clarivate Analytics) einbezogen.

Tabelle 5 Übersicht über die Fachzeitschriften, in denen am häufigsten publiziert wurde

Die Top 10 Fachzeitschriften					
Tierexperimentelle Untersuchungen			Humanuntersuchungen		
Titel	Anzahl	IF	Titel	Anzahl	IF
American Journal of Emergency Medicine	13	1,651	Resuscitation	103	4,572
Resuscitation	10	4,572	American Journal of Emergency Medicine	15	1,651
PLoS One	9	2,776	Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine	9	2,556
Chinese Journal of Integrative Medicine	5	1,445	Therapeutic Hypothermia and Temperature Management	5	1,673
Chinese Medical Journal	5	1,555	Circulation	4	23,054
Neonatology	4	2,554	Prehospital Emergency Care	4	2,557
Experimental and Therapeutic Medicine	4	1,448	Emergency Medicine Journal	4	2,307
Shock	4	3,083	Medicine	4	1,870
Critical Care	3	6,959	Critical Care	3	6,959
Academic emergency medicine	3	2,963	JAMA	3	51,273
<b>Summe</b>	<b>71</b>		<b>Summe</b>	<b>154</b>	
<b>Anteil Gesamt</b>	<b>62 %</b>		<b>Anteil Gesamt</b>	<b>63 %</b>	

Zusammenfassend zeigte sich im Vergleich von Human- und Tierstudien, dass Tierstudien in der Mehrheit als prospektiv, randomisierte Studien mit dem Untersuchungsschwerpunkt einer therapeutischen Intervention durchgeführt wurden, während es sich bei Humanuntersuchungen in der Mehrzahl um retrospektive Studien handelte, die neben therapeutischen Interventionen oft auch prognostische Parameter untersuchten. Humanuntersuchungen wurden in Fachzeitschriften mit größerer Verbreitung, gemessen am Impact Factor, publiziert.

## 4.2 Tierexperimentelle Untersuchungen

Die Mehrzahl der Untersuchungen verwendete Schweine als Tiermodell (50%, n = 57), bzw. Ferkel im Rahmen pädiatrischer Modelle. Diese Zahlen sind konsistent zu einem Review von Vognsen et al. 2017. In den dort eingeschlossenen 490 Studien wurden in 52% Schweine und in 35% Ratten als Versuchstiere eingesetzt. Eine Übersicht der verwendeten Tiermodelle zeigt Abb. 6.

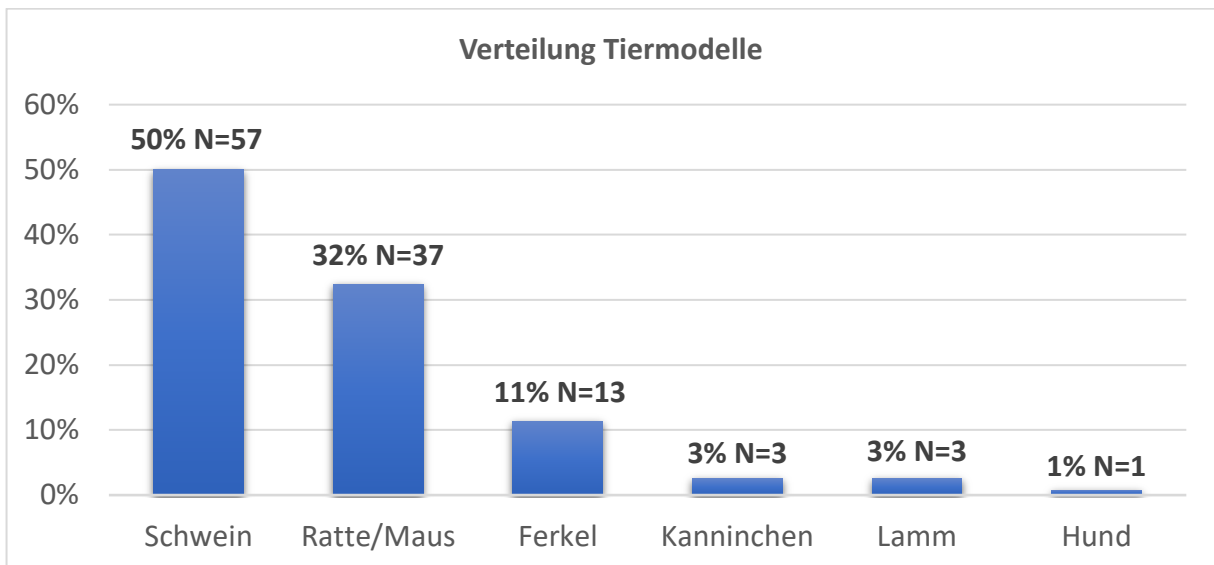


Abbildung 6 Prozentuale Verteilung der verwendeten Versuchstiere

### 4.2.1 Definition von Restoration of spontaneous circulation (ROSC)

Wie weiter oben bereits beschrieben, erfolgte die Erstpublikation des Utstein-Styles für die tierexperimentelle Forschung zur kardiopulmonalen Reanimation bereits 1996 (Idris et al. 1996).

Wendet man die darin angeführte ROSC-Definition auf die in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Studien an, so zeigt sich, dass nur 8% (n = 9) dieses Kriterium erfüllen. Die überwiegende Mehrheit (79%, n = 90) legt andere Kriterien fest, um einen ROSC zu definieren. 13% (n = 15) nennen überhaupt keine expliziten Kriterien (Abb. 7).

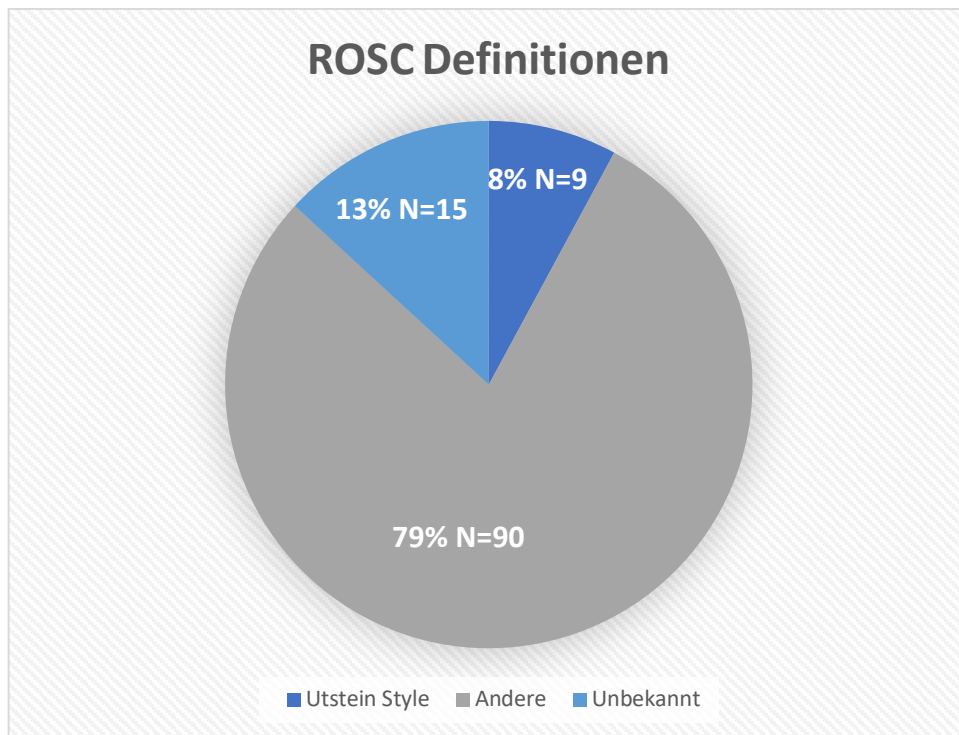


Abbildung 7 Prozentualer Anteil der Studien, die ROSC gemäß Utstein-Style definieren

Nur 18% (n = 21) der Studien zitieren den entsprechenden Utstein-Style. Kombiniert man nun beide Endpunkte, so zeigt sich, dass nur 4% (n = 5) der untersuchten Studien ROSC gemäß Utstein-Style definieren und zusätzlich den Utstein-Style in ihren Literaturverzeichnissen aufführen.

#### 4.2.2 ROSC-Kriterien im Detail

Tatsächlich verwendeten die meisten Arbeitsgruppen das Kriterium „Blutdruck“ für ihre ROSC-Definition (75%, n = 86), aber auch zahlreiche andere Kriterien. Demnach ist in 25% der eingeschlossenen Studien der Blutdruck kein Bestandteil der ROSC-Definition, obwohl dieser Messwert ausdrücklich in den Vorgaben gefordert wird. Eine Übersicht über die verwendeten ROSC-Kriterien zeigt Abb. 8.

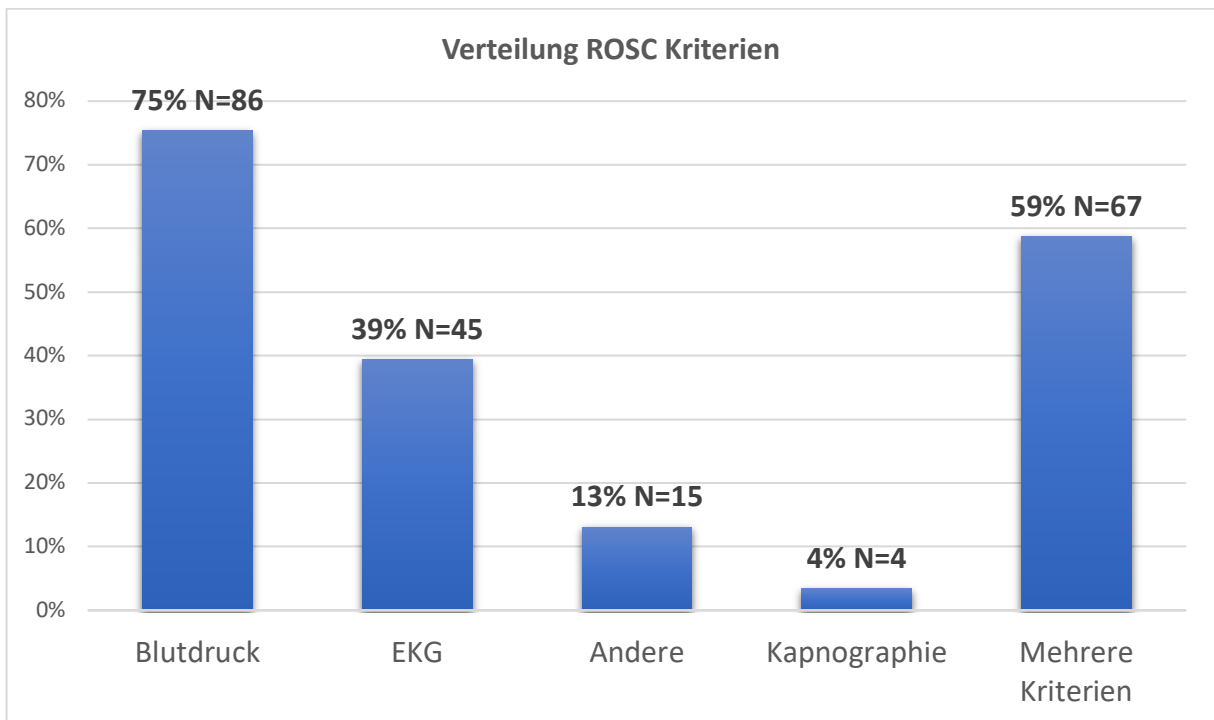


Abbildung 8 Verteilung der verwendeten ROSC Kriterien

Als zweithäufigstes Kriterium wird das Vorliegen eines organisierten EKG-Rhythmus angeführt. Unter dem Kriterium „Andere“ wurden beispielsweise spezielle Messwerte wie das „rate pressure product“ subsumiert.

Eine Aufschlüsselung der aufgeführten Blutdruckwerte als Kriterium eines ROSC zeigt Abbildung 9.

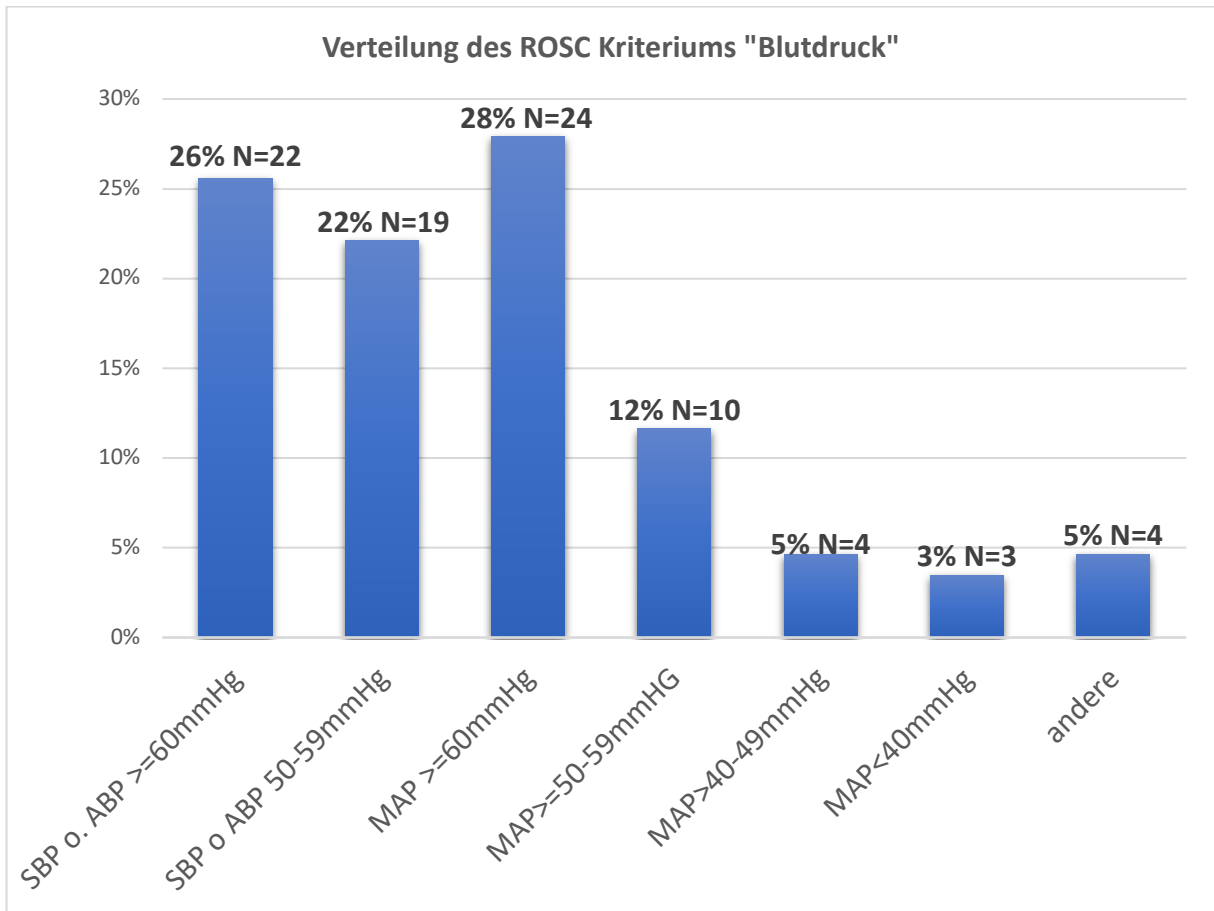


Abbildung 9 Verteilung des ROSC Kriteriums „Blutdruck“. SBP = Systolic blood pressure, ABP = Aortic blood pressure, MAP = Mean arterial pressure

Die Mehrheit der analysierten Studien verwendeten einen mittleren arteriellen Blutdruck von  $\geq 60$  mmHg (28%,  $n = 24$ ) als ein Kriterium für ROSC. Man kann nun postulieren, dass für diese Abweichung von der ursprünglichen ROSC-Definition im Utstein-Style die kreislaufphysiologischen Charakteristika der jeweils eingesetzten Tierart verantwortlich sind. Trägt man die als ROSC-Kriterium definierten Blutdruckwerte allerdings gegen die verwendeten Versuchstiere auf, so zeigt sich, dass nahezu alle Tiermodelle in allen Blutdruckbereichen verwendet wurden (Tab. 6).

Tabelle 6 Zuordnung der verwendeten Tiermodelle zu festgelegten Blutdruckwerten

Blutdruckwerte (mmHg)	Tiermodell (Anzahl)
SBP o. ABP > 60	Schwein (17) Ferkel (1) Ratte/Maus (4)
SBP o. ABP 50 - 59	Schwein (18) Ratte/Maus (1)
MAP < 40	Kaninchen (2) Ratte/Maus (1)
MAP 40 – 49	Ratte/Maus (3) Ferkel (1)
MAP 50 – 59	Ratte/Maus (6) Schwein (4)
MAP ≥ 60	Schwein (10) Ratte/Maus (10) Ferkel (2) Kaninchen (1) Hund (1)

Eine Begründung dafür, aus welchen rationalen Gründen von den publizierten Vorgaben abweichende Blutdruckgrenzwerte als ROSC-Kriterium verwendet wurden, lieferte keine der eingeschlossenen Studien.

Ein weiteres Kriterium des Utstein-Styles ist die Dauer, in der ein systolischer Blutdruck über 60 mmHg gemessen werden kann. Dies soll über mindestens 10 Minuten möglich sein.

Nur 32% (n = 37) der eingeschlossenen Studien definierten ROSC mit der empfohlenen Zeitdauer gemäß der Empfehlung des Utstein-Styles. Eine Mehrheit der Studien wendeten kürzere Zeitintervalle an oder berichteten diese erst gar nicht. Eine Übersicht zeigt Abb. 10.

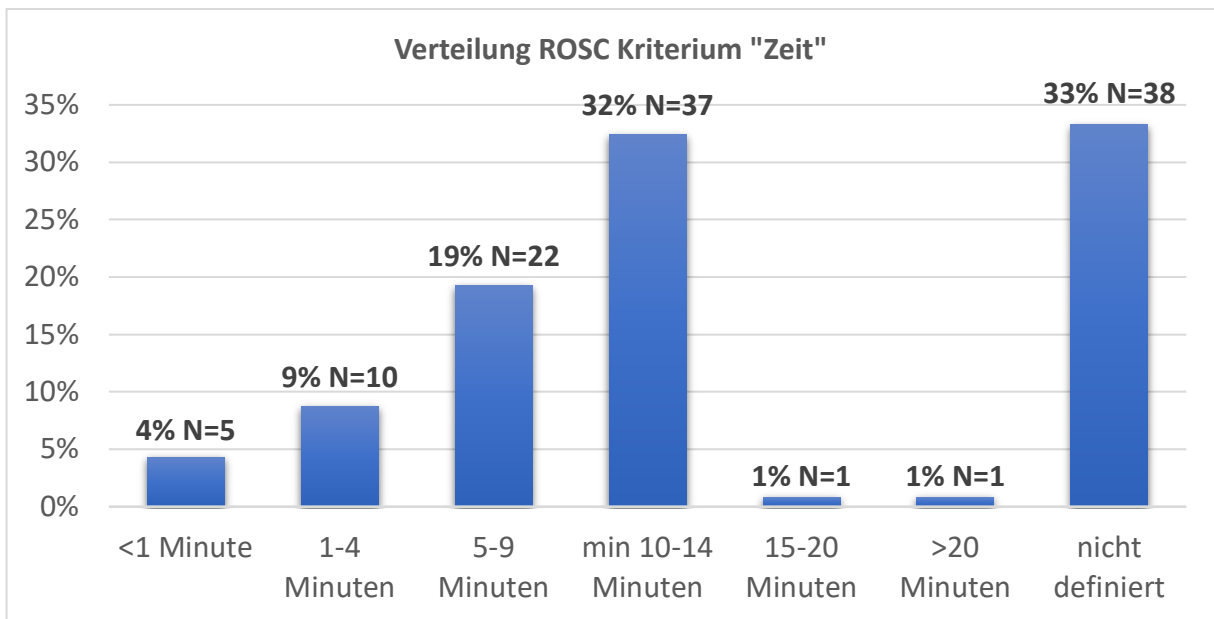


Abbildung 10 Verteilung des ROSC-Kriteriums „Zeit“ in den eingeschlossenen Tierstudien

Auch hier zeigt sich, dass kein Zusammenhang zwischen eingesetztem Tiermodell und definierter Zeitdauer besteht. Eine Übersicht zeigt Tab. 7.

Tabelle 7 Zuordnung der verwendeten Tiermodelle zur Zeitdauer als ROSC-Kriterium

Zeit (min)	Tierart (Anzahl)
< 1	Schwein (1) Ferkel (3) Ratte/Maus (1)
1 – 4	Schwein (4) Ratte/Maus (3) Ferkel (1) Kaninchen (2)
5 – 9	Schwein (11) Ratte/Maus (9) Ferkel (1) Kaninchen (1)
10 - 14	Schwein (25) Ratte/Maus (11) Hund (n=1)
15 - 20	Schwein (1)
> 20	Schwein (1)

### **4.2.3 ROSC-Kriterien innerhalb einzelner Forschungsgruppen**

Insgesamt konnten innerhalb der tierexperimentellen Studien 25 Forschungsgruppen detektiert werden. Von diesen 25 Forschungsgruppen verwendeten 40% (n = 10) die gleiche Definition von ROSC in allen ihren Publikationen. 60% (n = 15) verwendeten unterschiedliche ROSC-Definitionen innerhalb ihrer Publikationen.

Lediglich zwei Forschungsgruppen verwendeten durchgehend die ROSC-Definition nach der Empfehlung des Utstein-Style und referenzierten diesen korrekt.

## **4.3 Humanuntersuchungen**

Im Gegensatz zu den betrachteten tierexperimentellen Studien wurden in den Humanuntersuchungen seltener explizite ROSC-Definitionen verwendet, sondern es wurde auf die Datenerhebung gemäß Utstein-Style verwiesen.

### **4.3.1 ROSC-Kriterien im Detail**

51% (N = 124) der eingeschlossenen Studien verwendeten oder verwiesen auf die Empfehlungen des Utstein-Style (Abb. 11). Im Vergleich zu den untersuchten tierexperimentellen Studien, bei denen lediglich 4% die korrekte ROSC-Definition verwendeten und den Utstein-Style referenzierten, ist dies bei 44% (n = 107) der untersuchten Humanstudien der Fall.

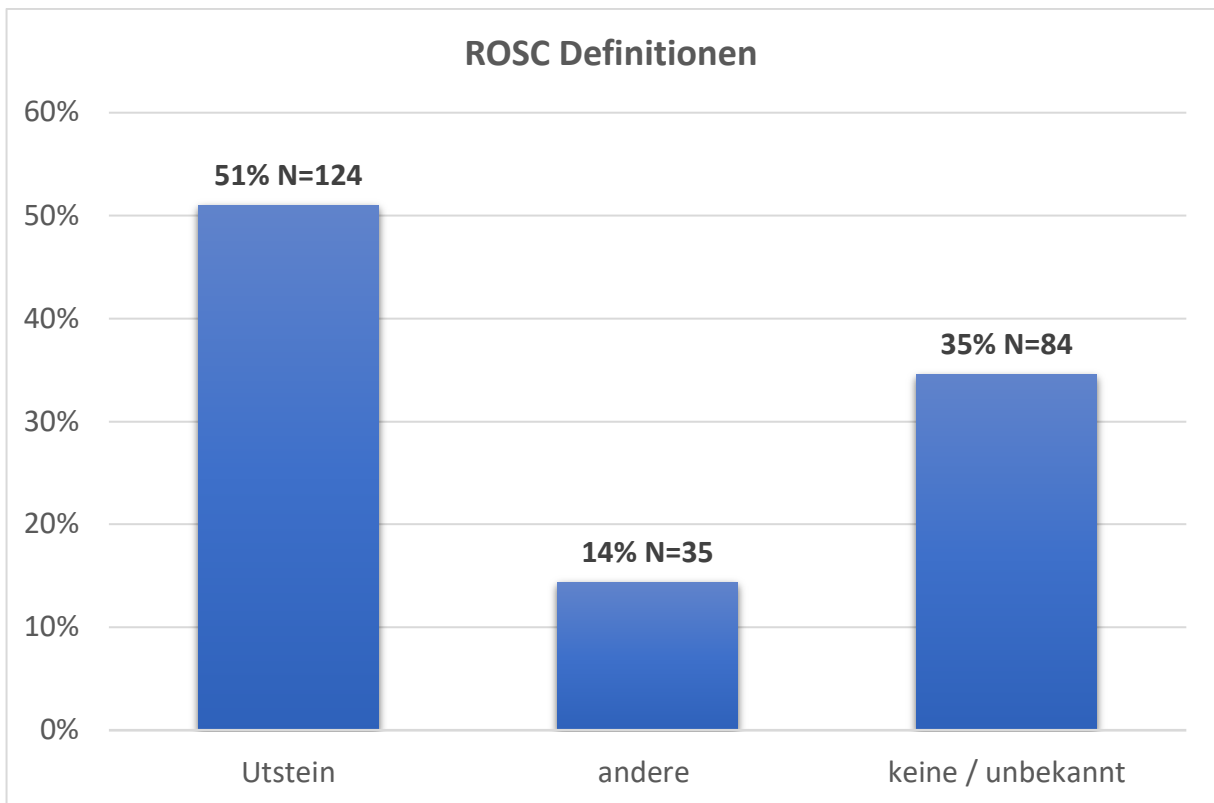


Abbildung 11 Verwendete ROSC-Definitionen innerhalb der eingeschlossenen Human-untersuchungen

14% (n = 35) der analysierten Publikationen verwendeten von den Vorgaben abweichende, andere Definitionen für ROSC. Tab. 8 zeigt Beispiele für andere ROSC-Definitionen, die in den eingeschlossenen Studien vorkamen.

Tabelle 8 Exemplarische abweichende ROSC-Definitionen in den betrachteten Humanuntersuchungen

Publikation	ROSC Definition
Movahedi et al. 2016	„ROSC was defined as the presence of a palpable femoral arterial pulse and a systolic blood pressure above 80 mmHg for longer than 3 minutes.“
Li et al. 2017	„ROSC was defined as restoration of spontaneous cardiac sinus or supraventricular rhythm with mean arterial pressure $\geq$ 60 mm Hg for $\geq$ 20 min.“
Sundermann et al. 2015	„To confirm ROSC, the defibrillator signal needed to have an audio recording verbalizing pulses or an ECG conversion to a normal sinus rhythm along with a greater-than-10-second cessation of chest compressions.“
Koller et al. 2016	“For this study, ROSC was defined as the resumption of pulsatile mechanical and electrical function of the heart that lasted at least 60 s.”
Nakagawa et al. 2017	“... ROSC was defined as detection of pulse in the radial artery or noticeable body movement ...”

Zwei der untersuchten Studien liefern Begründungen für Ihre aufgeführten ROSC-Definitionen:

1. Nakagawa et al. 2017: Die Autoren beziehen sich auf andere Leitlinien (Shoñan-area Medical Control Council).
2. Koller et al. 2016: Die Autoren begründen Ihre Abweichung vom Utstein-Style:

*„The Utstein criteria list 30 s as any instance of ROSC and 20 min as ‘sustained ROSC’. Using 20 min would severely limit the number of cases available for this study, as many of our out-of-hospital resuscitations lasted less than an hour, and several of our data sources were available only up to the first 20 min of resuscitation. Instead we set 60 s as our ROSC criterion for ease of data abstraction and because it encompassed Utstein’s criterion for ‘any ROSC’ .”*

Pearce et al. 2015 beschreiben zwar, dass sie von den Empfehlungen des Utstein-Styles abweichen, warum sie dies tun, wird allerdings nicht berichtet. Ebenso verhält es sich bei Verhaert et al. 2016.

Selbst in drei Studien, die der American Heart Association zugeordnet werden können, zeigen sich Inkonsistenzen in den ROSC-Definitionen. Während Fendler et al. 2015 sowie Andersen et al. 2015 Daten nach Utstein-Vorgaben erhoben haben, wird in einer Publikation von Andersen et al. 2017 ROSC über einen Umweg definiert: hier erfüllt die fehlende Notwendigkeit weiterer Thoraxkompressionen über mindestens 20 Minuten die Definition von ROSC.

#### 4.3.2 Verteilung des ROSC-Kriteriums „Zeit“

Betrachtet man das Kriterium „Zeit“ (Dauer eines Spontankreislaufs bis ROSC-Definition erfüllt), so zeigt sich im Bereich der Humanuntersuchungen, dass in der Mehrzahl der Zeitraum nicht definiert wurde (Abb.12).

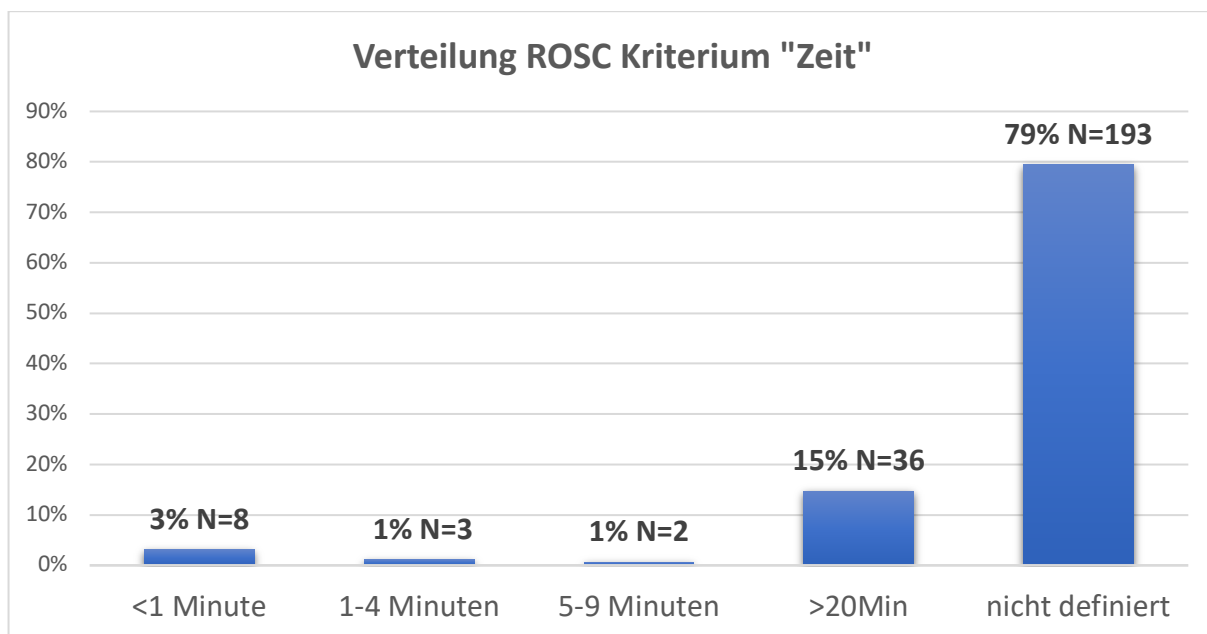


Abbildung 12 Exemplarische abweichende ROSC-Definitionen in den betrachteten Humanuntersuchungen

Bei dieser Grafik muss bedacht werden, dass sich in der Gruppe „nicht definiert“ alle Untersuchungen befinden, die im Text eine Erfassung der Studiendaten nach Utstein-Style angaben, aber die tatsächliche Dauer des ROSC im Text nicht berichteten. Hier

mag im Zweifel unterstellt werden, dass ROSC entsprechend des Utstein-Styles erfasst wurde.

Des Weiteren fällt auf, dass als wichtiger Marker in der Reanimationsforschung das Utstein-Element „sustained ROSC“, also ein ROSC  $\geq$  20 Minuten, häufig verwendet wird. Dies steht im krassen Gegensatz zu den analysierten tierexperimentellen Untersuchungen, bei denen lediglich 1% der Arbeiten einen ROSC von 20 Minuten fordern.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Diskussion der Methode**

Als Referenzdatenbank dieser Literaturstudie diente die Medline-Datenbank<sup>®</sup>, auf die über die Benutzeroberfläche PubMed<sup>®</sup> zugegriffen wurde, sowie die Datenbank „Web of Science Core Collection<sup>®</sup>“ auf die über Web of Knowledge<sup>®</sup> zugegriffen wurde.

Es handelt sich hierbei um zwei umfassende Literaturdatenbanken, die eine Suche nach Begriffen in Zeitschriftenartikeln aus allen Bereichen der Medizin und angrenzenden Wissenschaften mit sehr differenzierten Suchstrategien ermöglichen.

Dieses Vorgehen unterliegt einigen Limitationen. So sind hauptsächlich englischsprachige Zeitschriften indiziert. Zusätzlich zeigen sich in der Indexierung teils noch erhebliche Lücken, die durch das Cochrane Handsuchprojekt aufgezeigt worden sind. Hier konnte am Beispiel deutscher Publikationen gezeigt werden, dass 55% der randomisierten oder klinisch kontrollierten Studien nicht in Medline<sup>®</sup> enthalten waren (Blumle und Antes 2008). Allerdings zeigte eine Untersuchung von Hopewell et al. 2002, dass sich eine händische Suche bei begrenzten Ressourcen vor allem für Publikationen vor 1991 zu lohnen schien. Dies bedeutet, dass es hier zu einer Verbesserung der Indexierung gekommen ist.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, Diskrepanzen in der Berichterstattung von (prä-)klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen bezüglich des in der Literatur klar definierten Endpunktes „ROSC“ in der Reanimationsforschung zu ermitteln. Die bewusst weit gefasste Suchstrategie und zeitliche Beschränkung auf aktuelle Publikationen lassen eine repräsentative Stichprobe der verfügbaren Evidenz erwarten, selbst wenn die oben genannten Einschränkungen Berücksichtigung finden.

### **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

62 % der tierexperimentellen und 63 % der Humanuntersuchungen im betrachteten Untersuchungszeitraum wurden in nur 10 unterschiedlichen Fachzeitschriften publiziert. Betrachtet man die Entwicklung der letzten Jahre hin zu standardisierter Berichterstattung im Rahmen von beispielsweise CONSORT, STROBE und ARRIVE, bei denen die Editoren vieler Fachzeitschriften mitgewirkt haben, so zeigt die vorliegende Arbeit, dass hier noch erheblicher Optimierungsbedarf besteht. Durch die

Konzentration auf wenige Fachzeitschriften sollte davon ausgegangen werden können, dass den Beteiligten im peer-review Prozess gerade die spezifischen Standards und Vorgaben in der Berichterstattung im Rahmen der Reanimationsforschung bekannt sein sollten. Trotzdem werden gerade in der tierexperimentellen Forschung bis heute Untersuchungen publiziert, die diesen Standards nicht genügen, obwohl der Utstein-Style eine einfach anzuwendende und leicht zu erhebende Definition von „ROSC“ bietet.

Eine Verbesserungsmöglichkeit bestünde darin, spezifische Standards in der Berichterstattung einzelner Forschungsschwerpunkte, wie beispielsweise den Utstein-Style, in die Checklisten von CONSORT, STROBE und ARRIVE zu integrieren. Würden diese im peer-review Verfahren im Vorfeld abgefragt, würde dies zu einer Sensibilisierung der beteiligten Reviewer wie auch der Autoren führen.

Die Tatsache, dass bei vielen der in der vorliegenden Arbeit analysierten Studien nicht einmal der jeweils aktuelle Utstein-Style referenziert war, lässt vermuten, dass den Autoren dieser Standard schlichtweg nicht bekannt war, oder dass dieser nicht akzeptiert wird.

Als Beispiel hierfür dient eine Publikation von Knapp et al. von 2015. Die Autoren untersuchten, ob die Applikation von Cyclosporin A nach einer erfolgreichen Reanimation die myokardiale Dysfunktion vermindert und das neurologische Outcome von Ratten verbessert. Hierfür verwendeten sie folgende ROSC-Definition:

*„Restoration of spontaneous circulation was defined as maintenance of an unassisted mean arterial pressure (MAP) beyond values of 50 mmHg for at least 10 consecutive minutes according to the Utstein-style guidelines.”* (Knapp et al. 2015)

Dabei geben sie den Utstein-Style, der für die tierexperimentelle Forschung adaptiert von Idris et al. 1996 veröffentlicht wurde, als Referenz an, der allerdings mit einem systolischen Blutdruck von > 60mmHg und einer Dauer von 10 Minuten ROSC anders als Knapp und Mitarbeiter definiert. Es scheint, als ob der Inhalt der Utstein-Definition für ROSC den Autoren nicht bekannt war.

### 5.3 Besonderheiten der tierexperimentellen Forschung

79 % der hier analysierten tierexperimentellen Studien waren randomisierte, kontrollierte Untersuchungen. Dieses Ergebnis ist konsistent mit einer systematischen Übersichtsarbeit von Fabian-Jessing et al. von 2018, in der gezeigt wurde, dass 92 % der Untersuchungen an Schweinen und 88 % der Untersuchungen an Ratten randomisiert waren. Trotzdem äußerten die Autoren Zweifel an der korrekten Durchführung der Randomisierung, da beispielsweise das genaue Randomisierungsverfahren in bis zu 68 % der Fälle in den Veröffentlichungen nicht dargestellt war. Die Autoren schlossen daraus:

*„This study indicates insufficient reporting and methodological shortcomings in animal models of cardiac arrest.“* (Fabian-Jessing et al. 2018).

Nichtsdestotrotz ist der hohe Prozentsatz an randomisierten Studien erfreulich, da Hirst et al. 2014 in einer systematischen Übersichtsarbeit nachwies, dass eine fehlende Randomisierung zu einer Überschätzung des jeweils interessierenden Therapieeffektes in tierexperimentellen Studien führt. Die Autoren forderten in ihrer Analyse:

*„Our study demonstrates the need for randomization, allocation concealment, and blind outcome assessment in animal research across a wide range of outcomes and disease areas. Since human studies are often justified based on results from animal studies, our results suggest that unduly biased animal studies should not be allowed to constitute part of the rationale for human trials.“* (Hirst et al. 2014).

Keine der in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Untersuchungen lieferte eine Erklärung dafür, warum für die jeweilige Fragestellung gerade eine bestimmte Spezies ausgewählt wurde, obwohl eine Fokussierung auf wenige, gängige Tierspezies (z.B. Schwein und Ratte) eine weitergehende Standardisierung und damit Vergleichbarkeit der Untersuchungen hätte unterstützen können. Wie bereits dargestellt, fanden sich eine breit gestreute Vielzahl von Spezies bei allen untersuchten Blutdruckwerten und Zeitintervallen, die für die Definition von ROSC herangezogen wurden. Dies scheint also keine Rolle bei der Auswahl der Tiermodelle zu spielen.

Da sogar innerhalb einzelner Arbeitsgruppen verschiedene ROSC-Definitionen verwendet wurden, darunter auch gelegentlich die standardkonforme Definition, liegt der Verdacht nahe, dass hier nicht wissenschaftlich korrekt gearbeitet worden ist. Im schlimmsten Fall könnten Endpunkte so gewählt worden seien, dass damit nur gewünschte Ergebnisse generierbar waren. Als Beispiel mögen zwei Publikationen aus der Arbeitsgruppe um Fries aus Aachen dienen, die jeweils verschiedene Blutdruckwerte als ROSC definieren (Tab. 9).

*Tabelle 9 Exemplarischer Vergleich der ROSC Definitionen innerhalb einer Arbeitsgruppe*

<b>Publikation</b>	<b>ROSC Definition</b>
Brucken et al. 2015	„ROSC was confirmed by spontaneous cardiac rhythm in conjunction with a rise in MAP to greater than 50 mmHg“
Derwall et al. 2015	„If an organized rhythm with a mean arterial pressure of greater than 60 mmHg persisted for 5 minutes, the animal was regarded as successfully resuscitated.“

Gerade die Höhe des Blutdrucks, die ROSC definieren soll, stellt sich in einigen Publikationen als zumindest diskussionswürdig heraus.

Cour et al. 2015 untersuchten, inwieweit Änderungen der Körperkerntemperatur vor einem Herz-Kreislaufstillstand das kurzfristige Outcome und die mitochondriale Funktion bei Hasen beeinflussten und induzierten hierzu bei den Versuchstieren einen hypoxischen Kreislaufstillstand. Folgende ROSC-Definition kam zur Anwendung:

*„Restoration of spontaneous circulation was defined as the return of an organized cardiac rhythm for at least 2 minutes, with mean arterial pressure (MAP) > 15 mmHg and end-tidal CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) > 15 mmHg“.* (Cour et al. 2015).

Der normale Blutdruck bei Hasen ähnelt dem des Menschen (Dominguez 1927). Warum die Autoren einen MAP > 15 mmHg bereits als ROSC definieren, begründen sie in Ihrer Arbeit nicht.

Ein weiteres Beispiel hierfür liefert die Arbeitsgruppe um Chandrasekharan et al. 2017. In dieser Publikation untersuchten die Autoren die Vorhersagekraft eines steigenden EtCO<sub>2</sub> für einen ROSC in einem pädiatrischen Modell mit Lämmern. Die Autoren definierten einen ROSC folgendermaßen:

*„ROSC was defined as a sustained heart rate > 60/min with SBP of ≥ 30 mmHg.“*  
(Chandrasekharan et al. 2017).

Auch hier fehlt die Begründung, warum ausgerechnet diese Grenzwerte für Blutdruck und Herzfrequenz als ROSC-Definition verwendet wurden.

Nebenbefundlich zur Fragestellung der vorliegenden Arbeit, fielen noch weitere fragwürdige Methoden im Bereich der tierexperimentellen Forschung auf. Als Beispiel kann die Publikation von Kim et al. von 2016 in Resuscitation dienen.

Die Autoren untersuchten bei Ratten, ob ein sogenanntes „hypothermic-targeted temperature management (HTTM)“ während und nach einem Herz-Kreislaufstillstand zu einer Verbesserung des Outcomes führt. Die Durchführung der Thoraxkompressionen beschreiben die Autoren wie folgt:

*„External chest compressions were performed manually using two fingers on the sternum and compressing at a rate of 350 - 400 compressions/min.“* (Kim et al. 2016).

Die Autoren führten demnach ca. 6 Kompressionen/Sekunde mit zwei Fingern manuell an Ratten durch. Die Validität der technischen Durchführbarkeit einer solchen Methode muss bezweifelt werden. Der Autor der vorliegenden Arbeit konnte dies zumindest in einem Selbstversuch nicht reproduzieren.

#### **5.4 Diskussion der Ergebnisse der Humanuntersuchungen**

Bei der überwiegenden Mehrheit der untersuchten Studien handelte es sich, im Gegensatz zu den tierexperimentellen Studien, um nicht randomisierte Studien. Grund hierfür ist die häufige Datenerhebung aus bestehenden Reanimationsregistern. Nahezu alle Registerstudien berichten in ihren Methoden, dass der Aufbau des Reanimationsregisters die einzelnen Elemente des Utstein-Styles korrekt abbilde, was den

hohen Anteil an korrekt berichtenden Humanstudien erklärt. Detailliertere Angaben werden in der Regel nicht gemacht, was eine tiefere Prüfung insbesondere des Endpunktes „ROSC“ verhindert.

Ein Beispiel, dass an der Vergleichbarkeit der erhobenen Daten eines Reanimationsregisters zweifeln lässt, liefert die Publikation von Chiang et al. 2015. Die Autoren untersuchten die Effektivität von Adrenalin (Epinephrin) im prähospitalen Setting bei Patienten mit einem traumatischen Kreislaufstillstand. Hierzu verwendeten sie retrospektive Daten eines Reanimationsregisters aus Taipei, das zum Zweck der Qualitätssicherung des dortigen Rettungsdienstes eingerichtet worden war. Die Autoren beschreiben, dass dieses Register Utstein-basiert aufgebaut sei, führen aber im weiteren Text auf, dass das Element „sustained ROSC“ mit einer Dauer von > 2h erfasst wurde. Mit dieser Definition ist eine Vergleichbarkeit der Daten mit anderen Reanimationsregistern nicht sinnvoll möglich.

Es ist möglich, dass die korrekt berichteten Humanstudien in der vorliegenden Arbeit überschätzt werden. Allerdings referenzieren Humanstudien deutlich häufiger den entsprechenden Utstein-Style als tierexperimentelle Studien (53 % vs. 18 %), was eine höhere Bekanntheit dieser Vorgaben in diesem Arbeitsbereich vermuten lässt.

Trotzdem zeigt sich auch hier eine breite Streuung der verwendeten ROSC-Definitionen. Gerade im Kriterium „Zeit“ der ROSC-Definition wird dies deutlich. Während einige Untersuchungen (15 %) „sustained ROSC“ untersuchen, also einen ROSC mit einer Dauer von mindestens 20 Minuten, gibt die große Mehrheit (79 %) keine zeitliche Definition an.

Ob sie die ursprüngliche ROSC-Definition (ohne Zeitvorgabe), oder die aktuelle Definition verwendeten (ROSC über mindestens 30 Sekunden), lässt sich somit nicht rekonstruieren. Damit lässt sich auch nicht bestimmen, wie hoch der Durchsetzungsgrad der aktuellen ROSC-Definitionen innerhalb der Wissenschaft gegeben ist.

Als Beispiel für das ROSC Kriterium „Zeit“ kann auch die Publikation von Pearce et al. von 2015 dienen. Die Autoren untersuchten die Beziehung zwischen dem initialen EtCO<sub>2</sub> bei innerklinischem Kreislaufstillstand mit PEA und folgendem ROSC mit dem Überleben bis zur Krankenhausentlassung. Die Autoren verwendeten folgende ROSC-Definition:

*„For our purposes, return of spontaneous circulation (ROSC) was defined as return of a perfusing rhythm, i.e., sustained pulses, for > 1h.“* (Pearce et al. 2015).

Die Autoren erklären dies wie folgt:

*„Although traditionally “any ROSC” may be defined as any brief (> 30 s) gasp, palpable pulse or arterial wave form, we chose to require a sustained perfusing rhythm to define a single resuscitation event“ (Pearce et al. 2015).*

Die Autoren beschreiben zwar, dass ihre Daten abweichend zum Utstein-Style erhoben wurden, warum sie aber genau einen ROSC > 1 h als Einschlusskriterium wählten, begründeten sie nicht. Eine Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen, die wiederum andere ROSC-Definitionen verwenden, ist somit nicht mehr gegeben.

Obwohl es im Bereich der Humanstudien eine deutlich bessere Adhärenz zum Utstein-Style zu geben scheint, gibt es auch hier Beispiele für gänzlich andere Definitionen des Endpunktes ROSC. Als Beispiel mag hierfür eine Arbeit von Bradley et al. von 2016 dienen. Die Autoren verglichen die Effektivität einer offenen gegen eine konventionelle Herz-Druck-Massage bei traumatischem Herz-Kreislaufstillstand. Sie definierten ROSC wie folgt:

*“End-tidal carbon dioxide (ETCO<sub>2</sub>) monitoring is now the criterion standard method to determine CPR quality, adequacy of chest compressions, detection of return of spontaneous circulation, and to determine when to cease CPR efforts.” (Bradley et al. 2016).*

Nach Meinung der Autoren handelt es sich bei der Messung des endtidalen CO<sub>2</sub> somit um den Goldstandard zur Detektion eines ROSC. Dies ist weder durch die aktuelle Leitlinienempfehlung, z.B. des ERC gedeckt, noch stellt es ein alleiniges Kriterium der ROSC-Definition nach Utstein-Style dar.

Ein weiteres wichtiges Kriterium für ROSC ist der Blutdruck des untersuchten Individuums. Seit der Erstpublikation des Utstein-Styles von 1991 wird hierzu der tastbare Karotispuls als Surrogat Parameter für einen systolischen Blutdruck von mindestens 60 mmHg angesehen. Bei der Mehrheit der analysierten Publikationen lässt sich dieser Endpunkt gar nicht oder zumindest nicht sicher angeben.

## 6 Zusammenfassung

Die Leitlinie zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) fordert:

*„Zur Beantwortung von Forschungsfragen wenden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wissenschaftlich fundierte und nachvollziehbare Methoden an. Bei der Entwicklung und Anwendung neuer Methoden legen sie besonderen Wert auf die Qualitätssicherung und die Etablierung von Standards.“* (DFG, 2019).

Grundsätze dieser Forderung finden sich ebenfalls in internationalen Standards, wie zum Beispiel in „The European Code of Conduct for Research Integrity“:

*„Researchers report their results in a way that is compatible with the standards of the discipline and, where applicable, can be verified and reproduced“* (ALLEA, 2017).

Diese Standards wurden im Hinblick auf Untersuchungen zur kardiopulmonalen Reanimation bereits 1991 mit der Publikation des ersten Utstein-Styles geschaffen und kontinuierlich weiterentwickelt. Hinzu kamen weitere, übergreifende Standards wie beispielsweise CONSORT, ARRIVE oder STROBE, die ebenfalls großen Wert auf eine einheitliche Berichterstattung klinischer und tierexperimenteller Studien legten.

Die vorliegende Arbeit zeigt am Beispiel der Definition des Utstein-Style-Elements ROSC, dass die Umsetzung dieser Standards und Vorgaben bei Publikationen in internationalen Fachzeitschriften noch nicht weit genug fortgeschritten ist. Gerade im Bereich der tierexperimentellen Forschung wird eine Vielzahl an Studien publiziert, die sich auf Grund der inkonsistenten Terminologie nur sehr eingeschränkt vergleichen lassen. Dies führt dazu, dass Studien nicht reproduzierbar sind und somit ebenfalls inkonsistente Ergebnisse liefern. Trotzdem werden sie zum Beispiel bei der Erstellung von Leitlinien zitiert und berücksichtigt.

Offensichtlich sind die eigentlich etablierten Standards zur Berichterstattung in der Reanimationsforschung einigen Wissenschaftlern nicht bekannt oder sie werden bewusst ignoriert. Hier sollte von Seiten der Editoren der publizierenden Fachzeitschriften im peer-review-Verfahren auf die Einhaltung der Vorgaben geachtet werden.

Die bessere Berichterstattung bei Humanstudien sollte nicht darüber hinwegtäuschen, dass gerade hier eine genaue Prüfung der verwendeten Endpunktdefinition von ROSC

nicht immer möglich war. Grund hierfür waren die oft minimalistischen Angaben zur Datenerhebung innerhalb des publizierten Textes.

## 7 Literaturverzeichnis

1. [Anonym]. Call for comments on a proposal to improve reporting of clinical trials in the biomedical literature. Working Group on Recommendations for Reporting of Clinical Trials in the Biomedical Literature. *Ann Intern Med* 1994; 121: 894-895
2. [Anonym]. A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. The Standards of Reporting Trials Group. *Jama* 1994; 272: 1926-1931
3. [Anonym]. The European Code of Conduct for Research Integrity. In. Berlin: All European Academies; 2017
4. [Anonym]. Leitlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis. In: Deutsche Forschungsgemeinschaft; 2019
5. Andersen LW, Berg KM, Saindon BZ et al. Time to Epinephrine and survival after pediatric In-Hospital cardiac arrest. *Jama* 2015; 314: 802-810
6. Andersen LW, Granfeldt A, Callaway CW et al. Association between tracheal intubation during adult in-hospital cardiac arrest and survival. *Jama* 2017; 317: 494-506
7. Begg C, Cho M, Eastwood S et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *Jama* 1996; 276: 637-639
8. Blumle A, Antes G. Handsearching for randomized controlled clinical trials in German medical journals. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 230-234
9. Bradley MJ, Bonds BW, Chang L et al. Open chest cardiac massage offers no benefit over closed chest compressions in patients with traumatic cardiac arrest. *J Trauma Acute Care Surg* 2016; 81: 849-854
10. Brucken A, Derwall M, Bleilevens C et al. Brief inhalation of nitric oxide increases resuscitation success and improves 7-day-survival after cardiac arrest in rats: a randomized controlled animal study. *Crit Care* 2015; 19: 408
11. Castren M, Karlsten R, Lippert F et al. Recommended guidelines for reporting on emergency medical dispatch when conducting research in emergency medicine: the Utstein style. *Resuscitation* 2008; 79: 193-197
12. Chandrasekharan P, Vali P, Rawat M et al. Continuous capnography monitoring during resuscitation in a transitional large mammalian model of asphyxial cardiac arrest. *Pediatr Res* 2017; 81: 898-904
13. Chiang WC, Chen SY, Ko PC et al. Prehospital intravenous epinephrine may boost survival of patients with traumatic cardiac arrest: a retrospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015; 23: 102
14. Cour M, Jahandiez V, Loufouat J et al. Minor Changes in Core Temperature Prior to Cardiac Arrest Influence Outcomes: An Experimental Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015; 20: 407-413
15. Cummins RO, Chamberlain D, Hazinski MF et al. Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on in-hospital resuscitation: the

- in-hospital 'Utstein style'. American Heart Association. *Circulation* 1997; 95: 2213-2239
16. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation* 1991; 84: 960-975
  17. Derwall M, Brucken A, Bleilevens C et al. Doubling survival and improving clinical outcomes using a left ventricular assist device instead of chest compressions for resuscitation after prolonged cardiac arrest: a large animal study. *Crit Care* 2015; 19: 123
  18. Dominguez R. The Systolic Blood Pressure of the normal rabbit measured by a slightly modified Van Leersum Method : Final report. *J Exp Med* 1927; 46: 443-461
  19. Eisenberg MS, Bergner L, Hearne T. Out-of-hospital cardiac arrest: a review of major studies and a proposed uniform reporting system. *Am J Public Health* 1980; 70: 236-240
  20. Fabian-Jessing BK, Vallentin MF, Secher N et al. Animal models of cardiac arrest: A systematic review of bias and reporting. *Resuscitation* 2018; 125: 16-21
  21. Fendler TJ, Spertus JA, Kennedy KF et al. Alignment of Do-Not-Resuscitate status with patients' likelihood of favorable neurological survival after In-Hospital cardiac arrest. *Jama* 2015; 314: 1264-1271
  22. Hirst JA, Howick J, Aronson JK et al. The need for randomization in animal trials: an overview of systematic reviews. *PloS one* 2014; 9: e98856
  23. Hopewell S, Clark M, Lusher A et al. A comparison of handsearching versus MEDLINE searching to identify reports of randomized controlled trials. *Stat Med* 2002; 21: 1625–1634
  24. Idris AH, Becker LB, Ornato JP et al. Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research. A statement for healthcare professionals from a Task Force of the American Heart Association, the American College of Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine. *Resuscitation* 1996; 33: 69-84
  25. Idris AH, Becker LB, Wenzel V et al. Lack of uniform definitions and reporting in laboratory models of cardiac arrest: a review of the literature and a proposal for guidelines. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 9-16
  26. Idris AH, Bierens J, Perkins GD et al. 2015 revised Utstein-style recommended guidelines for uniform reporting of data from drowning-related resuscitation: An ILCOR advisory statement. *Resuscitation* 2017; 118: 147-158
  27. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries. A statement for healthcare professionals from a task force of the international liaison committee on resuscitation (American Heart

- Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa). *Resuscitation* 2004; 63: 233-249
28. Kilkenney C, Browne WJ, Cuthill IC et al. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol* 2010; 8: e1000412
  29. Kilkenney C, Parsons N, Kadyszewski E et al. Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. *PloS one* 2009; 4: e7824
  30. Kim T, Paine MG, Meng H et al. Combined intra- and post-cardiac arrest hypothermic-targeted temperature management in a rat model of asphyxial cardiac arrest improves survival and neurologic outcome compared to either strategy alone. *Resuscitation* 2016; 107: 94-101
  31. Knapp J, Roewer J, Bruckner T et al. Evaluation of cyclosporine a as a cardio- and neuroprotective agent after cardiopulmonary resuscitation in a rat model. *Shock* 2015; 43: 576-581
  32. Koller AC, Salcido DD, Menegazzi JJ. Perishock Pause Intervals and Rearrest after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *J Emerg Med* 2016; 50: 263-269
  33. Langhelle A, Nolan J, Herlitz J et al. Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on post-resuscitation care: the Utstein style. *Resuscitation* 2005; 66: 271-283
  34. Li M, Song W, Ouyang YH et al. Clinical evaluation of active abdominal lifting and compression CPR in patients with cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 1892-1894
  35. Movahedi A, Mirhafez SR, Behnam-Voshani H et al. A Comparison of the effect of interposed abdominal compression cardiopulmonary resuscitation and standard cardiopulmonary resuscitation methods on end-tidal CO<sub>2</sub> and the return of spontaneous circulation following cardiac arrest: a clinical trial. *Acad Emerg Med* 2016; 23: 448-454
  36. Nakagawa Y, Amino M, Inokuchi S et al. Novel CPR system that predicts return of spontaneous circulation from amplitude spectral area before electric shock in ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2017; 113: 8-12
  37. Nedovic D, Panic N, Pastorino R et al. Evaluation of the endorsement of the STrengthening the REporting of Genetic Association Studies (STREGA) Statement on the reporting quality of published genetic association studies. *J Epidemiol* 2016; 26: 399-404
  38. Nolan JP, Berg RA, Andersen LW et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: Update of the Utstein Resuscitation Registry Template for In-Hospital Cardiac Arrest: A Consensus Report From a Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia). *Circulation* 2019; 140: e746-e757

39. Pearce AK, Davis DP, Minokadeh A et al. Initial end-tidal carbon dioxide as a prognostic indicator for inpatient PEA arrest. *Resuscitation* 2015; 92: 77-81
40. Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Circulation* 2015; 132: 1286-1300
41. Plint AC, Moher D, Morrison A et al. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust* 2006; 185: 263-267
42. Pocock SJ, Hughes MD, Lee RJ. Statistical problems in the reporting of clinical trials. A survey of three medical journals. *N Engl J Med* 1987; 317: 426-432
43. Polnitsky CA, Capone RJ, Gagnon DE et al. Prehospital coronary care. Proposal for a uniform reporting system. *Jama* 1977; 237: 134-137
44. Prengel AW, Lindner KH, Wenzel V et al. Splanchnic and renal blood flow after cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and vasopressin in pigs. *Resuscitation* 1998; 38: 19-24
45. Schulz KF, Altman DG, Moher D et al. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg* 2011; 9: 672-677
46. Siempos, II, Ntaidou TK, Samonis G. The art of providing resuscitation in Greek mythology. *Anesth Analg* 2014; 119: 1336-1341
47. Sundermann ML, Salcido DD, Koller AC et al. Inaccuracy of patient care reports for identification of critical resuscitation events during out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 95-99
48. Verhaert DV, Bonnes JL, Nas J et al. Termination of resuscitation in the prehospital setting: A comparison of decisions in clinical practice vs. recommendations of a termination rule. *Resuscitation* 2016; 100: 60-65
49. Voelckel WG, Lindner KH, Wenzel V et al. Effects of vasopressin and epinephrine on splanchnic blood flow and renal function during and after cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Crit Care Med* 2000; 28: 1083-1088
50. Vogensen M, Fabian-Jessing BK, Secher N et al. Contemporary animal models of cardiac arrest: A systematic review. *Resuscitation* 2017; 113: 115-123
51. von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 2007; 4: e296
52. Zaritsky A, Nadkarni V, Hazinski MF et al. Recommended guidelines for uniform reporting of pediatric advanced life support: the Pediatric Utstein Style. A statement for healthcare professionals from a task force of the American Academy

of Pediatrics, the American Heart Association, and the European Resuscitation Council. Resuscitation 1995; 30: 95-115

## 8 Anhang: Übersicht der eingeschlossenen Studien

### 8.1 Tierexperimentelle Untersuchungen

1. Albrecht M, Meybohm P, Broch O et al. Evaluation of remote ischaemic post-conditioning in a pig model of cardiac arrest: A pilot study. *Resuscitation* 2015; 93: 89-95
2. Bartos JA, Matsuura TR, Sarraf M et al. Bundled postconditioning therapies improve hemodynamics and neurologic recovery after 17 min of untreated cardiac arrest. *Resuscitation* 2015; 87: 7-13
3. Brucken A, Derwall M, Bleilevens C et al. Brief inhalation of nitric oxide increases resuscitation success and improves 7-day-survival after cardiac arrest in rats: a randomized controlled animal study. *Crit Care* 2015; 19: 408
4. Cour M, Jahandiez V, Loufouat J et al. Minor changes in core temperature prior to cardiac arrest influence outcomes: an experimental study. *J Cardiovasc Pharmacol Thera* 2015; 20: 407-413
5. Derwall M, Brucken A, Bleilevens C et al. Doubling survival and improving clinical outcomes using a left ventricular assist device instead of chest compressions for resuscitation after prolonged cardiac arrest: a large animal study. *Crit Care* 2015; 19: 123
6. Derwall M, Ebeling A, Nolte KW et al. Inhaled nitric oxide improves transpulmonary blood flow and clinical outcomes after prolonged cardiac arrest: a large animal study. *Crit Care* 2015; 19: 328
7. Dokken BB, Gaballa MA, Hilwig RW et al. Inhibition of nitric oxide synthases, but not inducible nitric oxide synthase, selectively worsens left ventricular function after successful resuscitation from cardiac arrest in swine. *Acad Emerg Med* 2015; 22: 197-203
8. Gong P, Zhao H, Hua R et al. Mild hypothermia inhibits systemic and cerebral complement activation in a swine model of cardiac arrest. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35: 1289-1295
9. Gong P, Zhao S, Wang J et al. Mild hypothermia preserves cerebral cortex micro-circulation after resuscitation in a rat model of cardiac arrest. *Resuscitation* 2015; 97: 109-114
10. Ikeda K, Marutani E, Hirai S et al. Mitochondria-targeted hydrogen sulfide donor AP39 improves neurological outcomes after cardiac arrest in mice. *Nitric Oxide Biol Chem* 2015; 49: 90-96
11. Jenkins C, Brinkley K, Alford H et al. Effects of the ResQPOD on kinetics, hemodynamics of vasopressin, and survivability in a porcine cardiac arrest model. *Military Med* 2015; 180: 1011-1016
12. Jiang L, Hu CL, Wang ZP et al. Prearrest hypothermia improved defibrillation and cardiac function in a rabbit ventricular fibrillation model. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 1385-1390
13. Johnson D, Garcia-Blanco J, Burgert J et al. Effects of humeral intraosseous versus intravenous epinephrine on pharmacokinetics and return of spontaneous

- circulation in a porcine cardiac arrest model: A randomized control trial. *Ann Med Surg* 2015; 4: 306-310
14. Junyun H, Hongyang L, Ruoxian D et al. Real-time monitoring of cerebral blood flow by laser speckle contrast imaging after cardiac arrest in rat. *Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference 2015*; 2015: 6971-6974
  15. Karlis G, Iacovidou N, Lelovas P et al. Nifekalant versus amiodarone in the treatment of cardiac arrest: an experimental study in a swine model of prolonged ventricular fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2015; 29: 425-431
  16. Kim MJ, Jeung KW, Lee BK et al. Femoral venous oxygen saturation obtained during CPR predicts successful resuscitation in a pig model. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 941-945
  17. Knapp J, Roewer J, Bruckner T et al. Evaluation of cyclosporine a as a cardio- and neuroprotective agent after cardiopulmonary resuscitation in a rat model. *Shock* 2015; 43: 576-581
  18. Kosmidou ML, Xanthos T, Chalkias A et al. Levosimendan improves neurological out-come in a swine model of asphyxial cardiac arrest. *Heart Lung Circ* 2015; 24: 925-931
  19. Li Y, Wang P, Wei J et al. Inhibition of Drp1 by Mdivi-1 attenuates cerebral ischemic injury via inhibition of the mitochondria-dependent apoptotic pathway after cardiac arrest. *Neuroscience* 2015; 311: 67-74
  20. Li YQ, Liao XX, Lu JH et al. Assessing the early changes of cerebral glucose meta-bolism via dynamic (18)FDG-PET/CT during cardiac arrest. *Metab Brain Dis* 2015; 30: 969-977
  21. Liu S, Zhang Y, Zhao Y et al. Effects of hypothermia on S100B and glial fibrillary acidic protein in asphyxia rats after cardiopulmonary resuscitation. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71: 401-406
  22. McGovern M, Allen D, Chaudhry F et al. The ventricular fibrillation waveform approach to direct postshock chest compressions in a swine model of VF arrest. *J Emerg Med* 2015; 48: 373-381
  23. Mei X, Hang CC, Wang S et al. Renal doppler and novel biomarkers to assess acute kidney injury in a swine model of ventricular fibrillation cardiac arrest. *Chinese Med J* 2015; 128: 3069-3075
  24. Secher N, Ostergaard L, Iversen NK et al. Preserved cerebral microcirculation after cardiac arrest in a rat model. *Microcirculation* 2015; 22: 464-474
  25. Wang QY, Sun P, Zhang Q et al. Minocycline attenuates microglial response and re-duces neuronal death after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mice. *J Huazhong University of Science and Technology Medical Sciences* 2015; 35: 225-229
  26. Wijshoff RW, van Asten AM, Peeters WH et al. Photoplethysmography-based algo-rithm for detection of cardiogenic output during cardiopulmonary resuscitation. *IEEE Transact Bio-Med Eng* 2015; 62: 909-921
  27. Wu CJ, Guo ZJ, Li CS et al. Risk factor analyses for the return of spontaneous circ-ulation in the asphyxiation cardiac arrest porcine model. *Chinese Med J* 2015; 128: 1096-1101

28. Xie X, Zhang J, Chen D et al. Effects of ghrelin on postresuscitation brain injury in a rat model of cardiac arrest. *Shock* 2015; 43: 490-496
29. Zhang Q, Wang G, Yuan W et al. The effects of phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil against post-resuscitation myocardial and intestinal microcirculatory dysfunction by attenuating apoptosis and regulating microRNAs expression: essential role of nitric oxide synthases signaling. *J Translat Med* 2015; 13: 177
30. Zoerner F, Lennmyr F, Wiklund L et al. Milrinone and esmolol decrease cardiac damage after resuscitation from prolonged cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59: 465-474
31. Adams JA, Uryash A, Nadkarni V et al. Whole body periodic acceleration (pGz) preserves heart rate variability after cardiac arrest. *Resuscitation* 2016; 99: 20-25
32. Adams TS, Blouin D, Johnson D. Effects of tibial and humerus intraosseous and intra-venous vasopressin in porcine cardiac arrest model. *Am J Disaster Med* 2016; 11: 211-218
33. Burgert JM, Johnson AD, Garcia-Blanco J et al. The effects of proximal and distal routes of intraosseous epinephrine administration on short-term resuscitative outcome measures in an adult swine model of ventricular fibrillation: a randomized controlled study. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 49-53
34. Debaty G, Lurie K, Metzger A et al. Reperfusion injury protection during basic life support improves circulation and survival outcomes in a porcine model of prolonged cardiac arrest. *Resuscitation* 2016; 105: 29-35
35. Faa A, Faa G, Papalois A et al. Effects of erythropoietin administration on adrenal glands of landrace/large white pigs after ventricular fibrillation. *BioMed Res Internat* 2016; 2016: 7261960
36. Ferguson MA, Sutton RM, Karlsson M et al. Increased platelet mitochondrial respiration after cardiac arrest and resuscitation as a potential peripheral bio-signature of cerebral bioenergetic dysfunction. *J Bioenerget Biomembr* 2016; 48: 269-279
37. Fulkerson J, Lowe R, Anderson T et al. Effects of intraosseous tibial vs. intra-venous vasopressin in a hypovolemic cardiac arrest model. *West J Emerg Med* 2016; 17: 222-228
38. Georgiou M, Papathanassoglou E, Middleton N et al. Combination of chest compressions and interposed abdominal compressions in a swine model of ventricular fibrillation. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 968-974
39. Gu W, Zhang Q, Li CS. Effects of Shen-Fu Injection ( ) on apoptosis of regulatory T lymphocytes in spleen during post-resuscitation immune dysfunction in a porcine model of cardiac arrest. *Chinese J Integr Med* 2016; 22: 666-673
40. Gu W, Zhang Q, Li CS. Effect of splenic regulatory T-cell apoptosis on the post-resuscitation immune dysfunction in a porcine model. *Chinese Med J* 2016; 129: 1577-1583
41. Guo ZJ, Wu CJ, Li CS. Shen-Fu Injection ( ) alleviates post-resuscitation myocardial dysfunction by up-regulating expression of sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase. *Chinese J Integr Med* 2016; 22: 503-509

42. Huang CH, Wang CH, Tsai MS et al. Urocortin treatment improves acute hemodynamic instability and reduces myocardial damage in post-cardiac arrest myocardial dysfunction. *PloS one* 2016; 11: e0166324
43. Huang K, Wang Z, Gu Y et al. Glibenclamide Is comparable to target temperature management in improving survival and neurological outcome after asphyxial cardiac arrest in rats. *J Am Heart Ass* 2016; 5: e003465
44. Johnson D, Giles K, Acuna A et al. Effects of tibial intraosseous and IV administration of vasopressin on kinetics and survivability in cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 429-432
45. Kim T, Paine MG, Meng H et al. Combined intra- and post-cardiac arrest hypothermic-targeted temperature management in a rat model of asphyxial cardiac arrest improves survival and neurologic outcome compared to either strategy alone. *Resuscitation* 2016; 107: 94-101
46. Lamoureux L, Radhakrishnan J, Mason TG et al. Adverse postresuscitation myocardial effects elicited by buffer-induced alkalemia ameliorated by NHE-1 inhibition in a rat model of ventricular fibrillation. *J Appl Physiol* 2016; 121: 1160-1168
47. Li ES, Cheung PY, Lee TF et al. Return of spontaneous circulation Is not affected by different chest compression rates superimposed with sustained inflations during cardiopulmonary resuscitation in newborn piglets. *PloS one* 2016; 11: e0157249
48. Li ES, Cheung PY, O'Reilly M et al. Exhaled CO<sub>2</sub> Parameters as a tool to assess ventilation-perfusion mismatching during neonatal resuscitation in a swine model of neo-natal asphyxia. *PloS one* 2016; 11: e0146524
49. Li X, Liu YJ, Xia JM et al. Activation of autophagy improved the neurologic outcome after cardiopulmonary resuscitation in rats. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 1511-1518
50. Lopez J, Fernandez SN, Gonzalez R et al. Different respiratory rates during resuscitation in a pediatric animal model of asphyxial cardiac arrest. *PloS one* 2016; 11: e0162185
51. Mader TJ, Coute RA, Kellogg AR et al. Blinded evaluation of combination drug therapy for prolonged ventricular fibrillation using a swine model of sudden cardiac arrest. *Prehosp Emerg Care* 2016; 20: 390-398
52. Manning JE, Ross JD, McCurdy SL et al. Aortic hemostasis and resuscitation: preliminary experiments using selective aortic arch perfusion with oxygenated blood and intra-aortic calcium coadministration in a model of hemorrhage-induced traumatic cardiac arrest. *Acad Emerg Med* 2016; 23: 208-212
53. Marill KA, Salcido DD, Sundermann ML et al. Energy conserving chemical defibrillation of ventricular fibrillation: A randomized two phase controlled blinded trial. *Resuscitation* 2016; 103: 41-48
54. Mendler MR, Weber C, Hassan MA et al. Effect of different respiratory modes on return of spontaneous circulation in a newborn piglet model of hypoxic cardiac arrest. *Neonatology* 2016; 109: 22-30
55. Pantazopoulos C, Iacovidou N, Kouskouni E et al. Effect of erythropoietin on post-re-suscitation renal function in a swine model of ventricular fibrillation. *BioMed Res Internat* 2016; 2016: 3567275

56. Qin T, Lei LY, Li N et al. Edaravone improves survival and neurological outcomes after CPR in a ventricular fibrillation model of rats. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 1944-1949
57. Sachse D, Solevag AL, Berg JP et al. The role of plasma and urine metabolomics in identifying new biomarkers in severe newborn asphyxia: a study of asphyxiated new-born pigs following cardiopulmonary resuscitation. *PloS one* 2016; 11: e0161123
58. Schober A, Warenits AM, Testori C et al. Microdialysis assessment of cerebral perfusion during cardiac arrest, extracorporeal life support and cardiopulmonary resuscitation in rats - a pilot trial. *PloS one* 2016; 11: e0155303
59. Solevag AL, Schmolzer GM, O'Reilly M et al. Myocardial perfusion and oxidative stress after 21% vs. 100% oxygen ventilation and uninterrupted chest compressions in severely asphyxiated piglets. *Resuscitation* 2016; 106: 7-13
60. Sundermann ML, Salcido DD, Koller AC et al. Feasibility of biosignal-guided chest compression during cardiopulmonary resuscitation: a proof of concept. *Acad Emerg Med* 2016; 23: 93-97
61. Venkata GK, Forder JR, Clark D et al. Ventricular fibrillation-induced cardiac arrest results in regional cardiac injury preferentially in left anterior descending coronary artery territory in piglet model. *BioMed Res Internat* 2016; 2016: 5958196
62. Wang P, Zhang L, Gong Y et al. Impacts of systemic hypertension and left ventricular hypertrophy on outcome of cardiopulmonary resuscitation and therapeutic hypothermia in a cardiac arrest model of rat. *Shock* 2016; 45: 434-440
63. Wang Y, Song J, Liu Y et al. Mild hypothermia protects pigs' gastric mucosa after cardiopulmonary resuscitation via inhibiting interleukin 6 (IL-6) production. *Medi Sci Mon* 2016; 22: 3523-3528
64. Wei W, Lai SC, Xie Y et al. The protective effect of prostaglandin E1 combined with mild hypothermia on ischemic/reperfusion injury of pulmonary microvascular endothelium of ROSC rat. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9: 1095-1105
65. Wong MR, Reggio MJ, Morocho FR et al. Effects of intraosseous epinephrine in a cardiac arrest swine model. *J Surg Res* 2016; 201: 327-333
66. Xiao HL, Li CS, Zhao LX et al. Captopril improves postresuscitation hemodynamics protective against pulmonary embolism by activating the ACE2/Ang-(1-7)/Mas axis. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2016; 389: 1159-1169
67. Xu J, Li C, Li Y et al. Influence of chest compressions on circulation during the peri-cardiac arrest period in porcine models. *PloS one* 2016; 11: e0155212
68. Yin Q, Liu B, Wu C et al. Effects of Shen-Fu injection on coagulation-fibrinolysis disorders in a porcine model of cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 469-476
69. Youngquist ST, Shah AP, Rosborough JP et al. High serum tumor necrosis factor levels in the early post-cardiac arrest period are associated with poor short-term survival in a swine model of ventricular fibrillation. *J Interferon Cytokine Res* 2016; 36: 575-579

70. Zhang D, Li CS, Guo ZJ et al. Comparison of shenfu injection and epinephrine on ca-techolamine levels in a porcine model of prolonged cardiac arrest. *Chinese J Integr Med* 2016; 22: 370-376
71. Zhang N, Zang XX, Dong N et al. Effect of vasopressin on hippocampal injury in a rodent model of asphyxial cardiopulmonary arrest. *Exp Ther Med* 2016; 11: 1385-1392
72. Zhang Q, Li CS, Wang S et al. Effects of chinese medicine shen-fu injection on the expression of inflammatory cytokines and complements during post-resuscitation immune dysfunction in a porcine model. *Chinese J Integr Med* 2016; 22: 101-109
73. Zhang S, Yao YC, Sun CL et al. Effect of high-energy defibrillation on success rate of defibrillation and cardiac trauma in ventricular fibrillation pig model. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9: 3909-3916
74. Zhao LX, Li CS, Yang J et al. Study of cardiac arrest caused by acute pulmonary thromboembolism and thrombolytic resuscitation in a porcine model. *Chinese Med J* 2016; 129: 1569-1576
75. Zhuo X, Xie L, Shi FR et al. The benefits of respective and combined use of green tea polyphenols and ERK inhibitor on the survival and neurologic outcomes in cardiac arrest rats induced by ventricular fibrillation. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 570-575
76. Barnard EBG, Manning JE, Smith JE et al. A comparison of selective aortic arch per-fusion and resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta for the management of hemorrhage-induced traumatic cardiac arrest: A translational model in large swine. *PLoS Med* 2017; 14: e1002349
77. Burgert JM, Johnson AD, Garcia-Blanco J et al. The resuscitative and pharmacokinetic effects of humeral intraosseous vasopressin in a swine model of ventricular fibrillation. *Prehosp Disaster Med* 2017; 32: 305-310
78. Chandrasekharan P, Vali P, Rawat M et al. Continuous capnography monitoring during resuscitation in a transitional large mammalian model of asphyxial cardiac arrest. *Pediatr Res* 2017; 81: 898-904
79. Guo XG, Wang LX, Yang GR et al. The effects of cardiopulmonary resuscitation under the diaphragmatic muscle on post-resuscitation hemodynamics after cardiac arrest in rabbit models. *Biomed Res India* 2017; 28: 6277-6281
80. Hassan MA, Weber C, Waitz M et al. Reliability of pulse oximetry during progressive hypoxia, cardiopulmonary resuscitation, and recovery in a piglet model of neonatal hypoxic cardiac arrest. *Neonatology* 2017; 112: 40-46
81. Lee JH, Lee TK, Kim IH et al. Changes in histopathology and tumor necrosis factor-alpha levels in the hearts of rats following asphyxial cardiac arrest. *Clin Exp Emerg Med* 2017; 4: 160-167
82. Li ES, Gorens I, Cheung PY et al. Chest compressions during sustained inflations improve recovery when compared to a 3:1 compression:ventilation ratio during cardio-pulmonary resuscitation in a neonatal porcine model of asphyxia. *Neonatology* 2017; 112: 337-346
83. Li J, Li C, Yuan W et al. Therapeutic hypothermia attenuates brain edema in a pig model of cardiac arrest: Possible role of the angiopoietin-Tie-2 system. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 993-999

84. Liang LN, Zhong X, Zhou Y et al. Cardioprotective effect of nicorandil against myocardial injury following cardiac arrest in swine. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 1082-1089
85. Linner R, Cunha-Goncalves D, Perez-de-Sa V. One oxygen breath shortened the time to return of spontaneous circulation in severely asphyxiated piglets. *Acta Paediatr* 2017; 106: 1556-1563
86. Magnet IAM, Ettl F, Schober A et al. Extracorporeal life support increases survival after prolonged ventricular fibrillation cardiac arrest in the rat. *Shock* 2017; 48: 674-680
87. Modi HR, Wang Q, Gd S et al. Intranasal post-cardiac arrest treatment with orexin-A facilitates arousal from coma and ameliorates neuroinflammation. *PloS one* 2017; 12: e0182707
88. Nan F, Cai X, Ye Y et al. Levosimendan combined with epinephrine improves rescue outcomes in a rat model of lipid-based resuscitation from bupivacaine-induced cardiac arrest. *BMC Anesthesiology* 2017; 17: 128
89. Nelskyla A, Nurmi J, Jousi M et al. The effect of 50% compared to 100% inspired oxygen fraction on brain oxygenation and post cardiac arrest mitochondrial function in experimental cardiac arrest. *Resuscitation* 2017; 116: 1-7
90. Niforopoulou P, Iacovidou N, Lelovas P et al. Correlation of impedance threshold device use during cardiopulmonary resuscitation with post-cardiac arrest acute kidney injury. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 846-854
91. Papalexopoulou K, Chalkias A, Pliatsika P et al. Centhaquin effects in a swine model of ventricular fibrillation: centhaquin and cardiac arrest. *Heart Lung Circulation* 2017; 26: 856-863
92. Qiu Y, Wu Y, Meng M et al. Rosuvastatin improves myocardial and neurological outcomes after asphyxial cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in rats. *Biomed Pharmacother* 2017; 87: 503-508
93. Rall J, Cox JM, Maddry J. The use of the abdominal aortic and junctional tourniquet during cardiopulmonary resuscitation following traumatic cardiac arrest in swine. *Military Med* 2017; 182: e2001-e2005
94. Secher N, Malte CL, Tonnesen E et al. Comparing anesthesia with isoflurane and fentanyl/fluanisone/midazolam in a rat model of cardiac arrest. *J Appl Physiol* 2017; 123: 867-875
95. Solevag AL, Schmolzer GM, Nakstad B et al. Association between brain and kidney near-infrared spectroscopy and early postresuscitation mortality in asphyxiated new-born piglets. *Neonatology* 2017; 112: 80-86
96. Tang X, Chen F, Lin Q et al. Bone marrow mesenchymal stem cells repair the hippocampal neurons and increase the expression of IGF-1 after cardiac arrest in rats. *Exp Ther Med* 2017; 14: 4312-4320
97. Vali P, Chandrasekharan P, Rawat M et al. Evaluation of timing and route of epinephrine in a neonatal model of asphyxial arrest. *J Am Heart Ass* 2017; 6:e004402
98. Vali P, Chandrasekharan P, Rawat M et al. Hemodynamics and gas exchange during chest compressions in neonatal resuscitation. *PloS one* 2017; 12: e0176478

99. Wang Q, Yin Q, Yang J et al. Evaluation of the cardiotoxicity and resuscitation of rats of a newly developed mixture of a QX-314 analog and levobupivacaine. *J Pain Res* 2017; 10: 737-746
100. Wei W, Xie Y, Lai SC et al. Benefits of antiinflammatory therapy in the treatment of ischemia/reperfusion injury in the renal microvascular endothelium of rats with return of spontaneous circulation. *Mol Med Rep* 2017; 15: 4231-4238
101. Wiesmann T, Freitag D, Dersch W et al. Dantrolene versus amiodarone for cardiopulmonary resuscitation: a randomized, double-blinded experimental study. *Sci Rep* 2017; 7: 40875
102. Wong GK, Pehora C, Crawford MW. L-carnitine reduces susceptibility to bupivacaine-induced cardiotoxicity: an experimental study in rats. *Can J Anesth* 2017; 64: 270-279
103. Wu J, Yuan W, Li J et al. Effects of mild hypothermia on cerebral large and small micro-vessels blood flow in a porcine model of cardiac arrest. *Neurocrit Care* 2017; 27: 297-303
104. Wu L, Sun HL, Gao Y et al. Therapeutic hypothermia enhances cold-inducible RNA-binding protein expression and inhibits mitochondrial apoptosis in a rat model of cardiac arrest. *Mol Neurobiol* 2017; 54: 2697-2705
105. Wu MJ, Zhang YJ, Yu H et al. Emulsified isoflurane combined with therapeutic hypothermia improves survival and neurological outcomes in a rat model of cardiac arrest. *Exp Ther Med* 2017; 13: 891-898
106. Xia D, Zhang H. Effects of mild hypothermia on expression of NF-E2-related factor 2 and heme-oxygenase-1 in cerebral cortex and hippocampus after cardiopulmonary resuscitation in rats. *Iran J Basic Med Sci* 2017; 20: 1002-1008
107. Xiao X, Hou H, Lin V et al. Probucol protects rats from cardiac dysfunction induced by oxidative stress following cardiopulmonary resuscitation. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 1284804
108. Yang J, Zhao LX, Li CS et al. Variations of postresuscitation lung function after thrombolysis therapy in a cardiac arrest porcine model caused by pulmonary thromboembolism. *Chinese Med J* 2017; 130: 1475-1480
109. Yannopoulos D, Bartos JA, George SA et al. Sodium nitroprusside enhanced cardio-pulmonary resuscitation improves short term survival in a porcine model of ischemic refractory ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2017; 110: 6-11
110. Yin Q, Wu CJ, Yang J et al. Effects of Shenfu Injection ( ) on cerebral metabolism in a porcine model of cardiac arrest. *Chinese J Integr Med* 2017; 23: 33-39
111. Yuan W, Wu JY, Zhao YZ et al. Effect of mild hypothermia on renal ischemia/reperfusion injury after cardiopulmonary resuscitation in a swine model. *Acta Chir Brasil* 2017; 32: 523-532
112. Yuan W, Wu JY, Zhao YZ et al. Comparison of early sequential hypothermia and delayed hypothermia on neurological function after resuscitation in a swine model. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 1645-1652
113. Zhang YJ, Wu MJ, Yu H et al. Emulsified isoflurane postconditioning improves survival and neurological outcomes in a rat model of cardiac arrest. *Exp Ther Med* 2017; 14: 65-72

114. Zhou X, Liu Y, Huang Y et al. Hypertonic saline infusion suppresses apoptosis of hippocampal cells in a rat model of cardiopulmonary resuscitation. *Sci Rep* 2017; 7: 5783

## 8.2 Humanstudien

1. Andersen LW, Berg KM, Saindon BZ et al. Time to epinephrine and survival after pediatric in-hospital cardiac arrest. *Jama* 2015; 314: 802-810
2. Andersen LW, Bivens MJ, Giberson T et al. The relationship between age and outcome in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2015; 94: 49-54
3. Bae KS, Shin SD, Ro YS et al. The effect of mild therapeutic hypothermia on good neurological recovery after out-of-hospital cardiac arrest according to location of return of spontaneous circulation: a nationwide observational study. *Resuscitation* 2015; 89: 129-136
4. Benson-Cooper KA. Therapeutic hypothermia is independently associated with favourable outcome after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: a retrospective, observational cohort study. *New Zealand Med J* 2015; 128: 33-37
5. Bouland AJ, Risko N, Lawner BJ et al. The price of a helping hand: modeling the outcomes and costs of bystander CPR. *Prehosp Emerg Care* 2015; 19: 524-534
6. Broessner G, Hasslacher J, Beer R et al. Outcome prediction and temperature dependency of MR-proANP and Copeptin in comatose resuscitated patients. *Resuscitation* 2015; 89: 75-80
7. Cha WC, Cho JS, Shin SD et al. The impact of prolonged boarding of successfully resuscitated out-of-hospital cardiac arrest patients on survival-to-discharge rates. *Resuscitation* 2015; 90: 25-29
8. Chen JJ, Lee YK, Hou SW et al. End-tidal carbon dioxide monitoring may be associated with a higher possibility of return of spontaneous circulation during out-of-hospital cardiac arrest: a population-based study. *Scand J Trauma Resuscitation Emerg Med* 2015; 23: 104
9. Chen TT, Ma MH, Chen FJ et al. The relationship between survival after out-of-hospital cardiac arrest and process measures for emergency medical service ambulance team performance. *Resuscitation* 2015; 97: 55-60
10. Cheskes S, Common MR, Byers AP et al. The association between chest compression release velocity and outcomes from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2015; 86: 38-43
11. Cheskes S, Schmicker RH, Rea T et al. Chest compression fraction: A time dependent variable of survival in shockable out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2015; 97: 129-135
12. Chiang WC, Chen SY, Ko PC et al. Prehospital intravenous epinephrine may boost survival of patients with traumatic cardiac arrest: a retrospective cohort study. *Scand J Trauma Resuscitation Emerg Med* 2015; 23: 102

13. Choudry FA, Weerackody RP, Timmis AD et al. Importance of primary percutaneous coronary intervention for reducing mortality in ST-elevation myocardial infarction complicated by out of hospital cardiac arrest. *European Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015; 4: 378-385
14. Chung CW, Lui CT, Tsui KL. Role of sodium bicarbonate in resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest. *Hong Kong J Emerg Med* 2015; 22: 281-290
15. Cortez E, Panchal AR, Davis J et al. Clinical outcomes in cardiac arrest patients following prehospital treatment with therapeutic hypothermia. *Prehosp Disaster Med* 2015; 30: 452-456
16. Del Castillo J, Lopez-Herce J, Matamoros M et al. Long-term evolution after in-hospital cardiac arrest in children: Prospective multicenter multinational study. *Resuscitation* 2015; 96: 126-134
17. Deutsch L, Paternoster R, Putman K et al. Care for cardiac arrest on golf courses: still not up to par? *Prehosp Emerg Care* 2015; 19: 31-35
18. Eltayeb AA, Monazea EM, Elsayeh KI. Cardiac arrest in children: relation to resuscitation and outcome. *Indian J Pediatr* 2015; 82: 612-618
19. Everding S, Romer S, Bohn A et al. Clinical practice of systemic lysis in prehospital resuscitation. Success and complication rates. *Med Klin Intensivmed Notfallmed* 2015; 110: 445-451
20. Fendler TJ, Spertus JA, Kennedy KF et al. Alignment of do-not-resuscitate status with patients' likelihood of favorable neurological survival after In-Hospital cardiac arrest. *Jama* 2015; 314: 1264-1271
21. Flato UA, Paiva EF, Carballo MT et al. Echocardiography for prognostication during the resuscitation of intensive care unit patients with non-shockable rhythm cardiac arrest. *Resuscitation* 2015; 92: 1-6
22. Frydland M, Kjaergaard J, Erlinge D et al. Target temperature management of 33 degrees C and 36 degrees C in patients with out-of-hospital cardiac arrest with initial non-shockable rhythm - a TTM sub-study. *Resuscitation* 2015; 89: 142-148
23. Genbrugge C, Meex I, Boer W et al. Increase in cerebral oxygenation during advanced life support in out-of-hospital patients is associated with return of spontaneous circulation. *Crit Care* 2015; 19: 112
24. Group S-KS. Changes in treatments and outcomes among elderly patients with out-of-hospital cardiac arrest between 2002 and 2012: A post hoc analysis of the SOS-KANTO 2002 and 2012. *Resuscitation* 2015; 97: 76-82
25. Gunther A, Harding U, Gietzelt M et al. An urban EMS at the start of a cross-sectoral quality management system: prioritized implementation of the 2010 ERC recommendations and long-term survival after cardiac arrest. *Z Evi Fortbil Qual Gesundheitswesen* 2015; 109: 714-724
26. Hagihara A, Onozuka D, Nagata T et al. Ambulance dispatches from unaffected areas after the great east japan earthquake: impact on emergency care in the unaffected areas. *Disaster Med Public Health Preparedn* 2015; 9: 609-613
27. Hasegawa M, Abe T, Nagata T et al. The number of prehospital defibrillation shocks and 1-month survival in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015; 23: 34

28. Hubble MW, Johnson C, Blackwelder J et al. Probability of return of spontaneous circulation as a function of timing of vasopressor administration in out-of-hospital cardiac arrest. *Prehosp Emerg Care* 2015; 19: 457-463
29. Ibrahim AW, Trammell AR, Austin H et al. Cerebral oximetry as a real-time monitoring tool to assess quality of in-hospital cardiopulmonary resuscitation and post cardiac arrest care. *J Am Heart Ass* 2015; 4: e001859
30. Kang J, Kim J, Jo YH et al. ED crowding and the outcomes of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 1659-1664
31. Kjaergaard J, Nielsen N, Winther-Jensen M et al. Impact of time to return of spontaneous circulation on neuroprotective effect of targeted temperature management at 33 or 36 degrees in comatose survivors of out-of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2015; 96: 310-316
32. Lee DH, Cho IS, Lee SH et al. Correlation between initial serum levels of lactate after return of spontaneous circulation and survival and neurological outcomes in patients who undergo therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2015; 88: 143-149
33. Masterson S, Vellinga A, Wright P et al. General practitioner contribution to out-of-hospital cardiac arrest outcome: A national registry study. *Eur J Gen Practice* 2015; 21: 131-137
34. Miller AH, Sandoval M, Wattana M et al. Cardiopulmonary resuscitation outcomes in a cancer center emergency department. *Springerplus* 2015; 4: 106
35. Mohammad R, Shah S, Donath E et al. Non-critical care telemetry and in-hospital cardiac arrest outcomes. *J Electrocardiol* 2015; 48: 426-429
36. Moroder L, Mair B, Brugger H et al. Outcome of avalanche victims with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2015; 89: 114-118
37. Nagata K, Tsurukiri J, Ueno K et al. Predictors of neurological outcome in the emergency department for elderly patients following out-of-hospital restoration of spontaneous circulation. *Signa Vitae* 2015; 10: 53-63
38. Nishiyama K, Ito N, Orita T et al. Characteristics of regional cerebral oxygen saturation levels in patients with out-of-hospital cardiac arrest with or without return of spontaneous circulation: A prospective observational multicentre study. *Resuscitation* 2015; 96: 16-22
39. Nishiyama K, Ito N, Orita T et al. Regional cerebral oxygen saturation monitoring for predicting interventional outcomes in patients following out-of-hospital cardiac arrest of presumed cardiac cause: A prospective, observational, multicentre study. *Resuscitation* 2015; 96: 135-141
40. Nishiyama K, Ito N, Orita T et al. Regional cerebral oxygen saturation monitoring for predicting interventional outcomes in patients following out-of-hospital cardiac arrest of presumed cardiac cause: A prospective, observational, multicentre study. *Resuscitation* 2015; 96: 135-141
41. Ocal O, Ozucelik DN, Avci A et al. A comparison of the outcome of CPR according to AHA 2005 ACLS and AHA 2010 ACLS guidelines in cardiac arrest: multicenter study. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 21549-21556
42. Ocen D, Kalungi S, Ejoku J et al. Prevalence, outcomes and factors associated with adult in hospital cardiac arrests in a low-income country tertiary hospital: a prospective observational study. *BMC Emerg Med* 2015; 15: 23

43. Ono Y, Hayakawa M, Wada T et al. Effects of prehospital epinephrine administration on neurological outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *J Intens Care* 2015; 3: 29
44. Pearce AK, Davis DP, Minokadeh A et al. Initial end-tidal carbon dioxide as a prognostic indicator for inpatient PEA arrest. *Resuscitation* 2015; 92: 77-81
45. Perman SM, Ellenberg JH, Grossestreuer AV et al. Shorter time to target temperature is associated with poor neurologic outcome in post-arrest patients treated with targeted temperature management. *Resuscitation* 2015; 88: 114-119
46. Pierce AE, Roppolo LP, Owens PC et al. The need to resume chest compressions immediately after defibrillation attempts: an analysis of post-shock rhythms and duration of pulselessness following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2015; 89: 162-168
47. Poppe M, Weiser C, Holzer M et al. The incidence of "load & go" out-of-hospital cardiac arrest candidates for emergency department utilization of emergency extracorporeal life support: A one-year review. *Resuscitation* 2015; 91: 131-136
48. Ramjee V, Grossestreuer AV, Yao Y et al. Right ventricular dysfunction after resuscitation predicts poor outcomes in cardiac arrest patients independent of left ventricular function. *Resuscitation* 2015; 96: 186-191
49. Razi RR, Churpek MM, Yuen TC et al. Racial disparities in outcomes following PEA and asystole in-hospital cardiac arrests. *Resuscitation* 2015; 87: 69-74
50. Rundgren M, Lyngbaek S, Fisker H et al. The inflammatory marker suPAR after cardiac arrest. *Therapeutic hypothermia and temperature management* 2015; 5: 89-94
51. Schewe JC, Kappler J, Heister U et al. Outcome of out-of-hospital cardiac arrest over a period of 15 years in comparison to the RACA score in a physician staffed urban emergency medical service in Germany. *Resuscitation* 2015; 96: 232-238
52. Singer AJ, Ahn A, Inigo-Santiago LA et al. Cerebral oximetry levels during CPR are associated with return of spontaneous circulation following cardiac arrest: an observational study. *Emerg Med J* 2015; 32: 353-356
53. Staer-Jensen H, Nakstad ER, Fossum E et al. Post-Resuscitation ECG for Selection of Patients for Immediate Coronary Angiography in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circulation Cardiovasc Intervent* 2015; 8
54. Steinberg MT, Olsen JA, Brunborg C et al. Minimizing pre-shock chest compression pauses in a cardiopulmonary resuscitation cycle by performing an earlier rhythm analysis. *Resuscitation* 2015; 87: 33-37
55. Stromsoe A, Svensson L, Axelsson AB et al. Improved outcome in Sweden after out-of-hospital cardiac arrest and possible association with improvements in every link in the chain of survival. *Eur Heart J* 2015; 36: 863-871
56. Sundermann ML, Salcido DD, Koller AC et al. Inaccuracy of patient care reports for identification of critical resuscitation events during out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 95-99
57. Sutton RM, Case E, Brown SP et al. A quantitative analysis of out-of-hospital pediatric and adolescent resuscitation quality-A report from the ROC epistry-cardiac arrest. *Resuscitation* 2015; 93: 150-157

58. Taha HS, Bakhoun SWG, Kasem HH et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation of in-hospital cardiac arrest and its relation to clinical outcome: An Egyptian university hospital experience. *Egypt Heart J* 2015; 67: 137-143
59. Uray T, Mayr FB, Stratil P et al. Prehospital surface cooling is safe and can reduce time to target temperature after cardiac arrest. *Resuscitation* 2015; 87: 51-56
60. van Zelle L, de Jonge R, van Rosmalen J et al. High cumulative oxygen levels are associated with improved survival of children treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2015; 90: 150-157
61. Wang CH, Huang CH, Chang WT et al. Association between early arterial blood gas tensions and neurological outcome in adult patients following in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2015; 89: 1-7
62. Wibrandt I, Norsted K, Schmidt H et al. Predictors for outcome among cardiac arrest patients: the importance of initial cardiac arrest rhythm versus time to return of spontaneous circulation, a retrospective cohort study. *BMC Emerg Med* 2015; 15: 3
63. Winther-Jensen M, Kjaergaard J, Wanscher M et al. No difference in mortality between men and women after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2015; 96: 78-84
64. Wnent J, Franz R, Seewald S et al. Difficult intubation and outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a registry-based analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015; 23: 43
65. Wurmb T, Vollmer T, Sefrin P et al. Monitoring of in-hospital cardiac arrest events with the focus on automated external defibrillators-a retrospective observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015; 23: 87
66. Albaeni A, Eid SM, Akinyele B et al. The association between post resuscitation hemo-globin level and survival with good neurological outcome following out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2016; 99: 7-12
67. Alonso E, Aramendi E, Daya M et al. Circulation detection using the electrocardiogram and the thoracic impedance acquired by defibrillation pads. *Resuscitation* 2016; 99: 56-62
68. Assar S, Husseinzadeh M, Nikraves AH et al. The success rate of pediatric in-hospital cardiopulmonary resuscitation in Ahvaz training hospitals. *Scientifica* 2016; 2016: 9648140
69. Bansal A, Singh T, Ahluwalia G et al. Outcome and predictors of cardiopulmonary re-suscitation among patients admitted in medical intensive care unit in North India. *Indian J Crit Care Med* 2016; 20: 159-163
70. Bergman R, Hiemstra B, Nieuwland W et al. Long-term outcome of patients after out-of-hospital cardiac arrest in relation to treatment: a single-centre study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016; 5: 328-338
71. Bosson NE, Kaji AH, Koenig WJ et al. Effect of therapeutic hypothermia on survival and neurologic outcome in the elderly. *Ther Hypotherm Temp Managem* 2016; 6: 71-75
72. Botelho RM, Campanharo CR, Lopes MC et al. The use of a metronome during cardio-pulmonary resuscitation in the emergency room of a university hospital. *Rev Lat Am Enfermagem* 2016; 24: e2829

73. Bougle A, Daviaud F, Bougouin W et al. Determinants and significance of cerebral oximetry after cardiac arrest: A prospective cohort study. *Resuscitation* 2016; 99: 1-6
74. Bradley MJ, Bonds BW, Chang L et al. Open chest cardiac massage offers no benefit over closed chest compressions in patients with traumatic cardiac arrest. *J Trauma Acute Care Surg* 2016; 81: 849-854
75. Buick JE, Ray JG, Kiss A et al. The association between neighborhood effects and out-of-hospital cardiac arrest outcomes. *Resuscitation* 2016; 103: 14-19
76. Cebula GM, Osadnik S, Wysocki M et al. Comparison of the early effects of out-of-hospital resuscitation in selected urban and rural areas in Poland. A preliminary report from the Polish Cardiac Arrest Registry by the Polish Resuscitation Council. *Kardiol Pol* 2016; 74: 356-361
77. Cheetham OV, Thomas MJ, Hadfield J et al. Rates of organ donation in a UK tertiary cardiac arrest centre following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2016; 101: 41-43
78. Chen CT, Chiu PC, Tang CY et al. Prognostic factors for survival outcome after in-hospital cardiac arrest: An observational study of the oriental population in Taiwan. *J Chin Med Ass* 2016; 79: 11-16
79. Chien CY, Su YC, Lin CC et al. Is 15 minutes an appropriate resuscitation duration before termination of a traumatic cardiac arrest? A case-control study. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 505-509
80. Choi S, Park K, Ryu S et al. Use of S-100B, NSE, CRP and ESR to predict neurological outcomes in patients with return of spontaneous circulation and treated with hypothermia. *Emerg Med J* 2016; 33: 690-695
81. Chokengarmwong N, Ortiz LA, Raja A et al. Outcome of patients receiving CPR in the ED of an urban academic hospital. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 1595-1599
82. Chung SP, Yune HY, Park YS et al. Usefulness of mean platelet volume as a marker for clinical outcomes after out-of-hospital cardiac arrest: a retrospective cohort study. *J Thromb Hemost* 2016; 14: 2036-2044
83. de Lima Pereira A, Narayan G, Murty S. Survival after cardiopulmonary resuscitation and factors influencing it in the emergency department of a tertiary care hospital in Bangalore, India. *J Evol Med Dent Sci* 2016; 5: 173-176
84. Deng Y, He L, Yang J et al. Serum D-dimer as an indicator of immediate mortality in patients with in-hospital cardiac arrest. *Thromb Res* 2016; 143: 161-165
85. Engsig M, Soholm H, Folke F et al. Similar long-term survival of consecutive in-hospital and out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted temperature management. *Clin Epidemiol* 2016; 8: 761-768
86. Feinstein BA, Stubbs B, Kudenchuk PJ. Survival from out-of-hospital cardiac arrest: intravenous versus intraosseous resuscitation. *Circulation* 2016; 134 Suppl 1, Abstr 11969
87. Frydland M, Kjaergaard J, Erlinge D et al. Usefulness of serum B-type natriuretic peptide levels in comatose patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest to predict outcome. *Am J Cardiol* 2016; 118: 998-1005
88. Fukuda T, Ohashi-Fukuda N, Kondo Y et al. Epidemiology, risk factors, and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest caused by stroke: A population-based study. *Medicine* 2016; 95: e3107

89. Gao C, Chen Y, Peng H et al. Clinical evaluation of the AutoPulse automated chest compression device for out-of-hospital cardiac arrest in the northern district of Shanghai, China. *Arch Med Sci* 2016; 12: 563-570
90. Gilje P, Koul S, Thomsen JH et al. High-sensitivity troponin-T as a prognostic marker after out-of-hospital cardiac arrest - A targeted temperature management (TTM) trial substudy. *Resuscitation* 2016; 107: 156-161
91. Goto Y, Funada A, Goto Y. Duration of prehospital cardiopulmonary resuscitation and favorable neurological outcomes for pediatric out-of-hospital cardiac arrests: A nation-wide, population-based cohort study. *Circulation* 2016; 134: 2046-2059
92. Grasner JT, Lefering R, Koster RW et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation* 2016; 105: 188-195
93. Grunau B, Reynolds J, Scheuermeyer F et al. Relationship between time-to-ROSC and survival in out-of-hospital cardiac arrest ECPR candidates: when is the best time to consider transport to hospital? *Prehop Emerg Care* 2016; 20: 615-622
94. Grunau B, Reynolds JC, Scheuermeyer FX et al. Comparing the prognosis of those with initial shockable and non-shockable rhythms with increasing durations of CPR: In-forming minimum durations of resuscitation. *Resuscitation* 2016; 101: 50-56
95. Gulacti U, Lok U. Influences of "do-not-resuscitate order" prohibition on CPR out-comes. *Turk J Emerg Med* 2016; 16: 47-52
96. Gulacti U, Lok U, Aydin I et al. Outcomes of in-hospital cardiopulmonary resuscitation after introduction of medical emergency team. *Kuwait Med J* 2016; 48: 127-131
97. Hagiwara S, group S-Ks. Study on the priority of coronary arteriography or therapeutic hypothermia after return of spontaneous circulation in patients with out-of-hospital cardiac arrest: results from the SOS-KANTO 2012 study. *Intern Emerg Med* 2016; 11: 577-585
98. Hamilton A, Steinmetz J, Wissenberg M et al. Association between prehospital physician involvement and survival after out-of-hospital cardiac arrest: a Danish nation-wide observational study. *Resuscitation* 2016; 108: 95-101
99. Harjanto S, Na MX, Hao Y et al. A before-after interventional trial of dispatcher-assisted cardio-pulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrests in Singapore. *Resuscitation* 2016; 102: 85-93
100. Hirose T, Shiozaki T, Nomura J et al. Pre-hospital portable monitoring of cerebral regional oxygen saturation (rSO<sub>2</sub>) in seven patients with out-of-hospital cardiac arrest. *BMC Res Notes* 2016; 9: 428
101. Hovdenes J, Roysland K, Nielsen N et al. A low body temperature on arrival at hospital following out-of-hospital-cardiac-arrest is associated with increased mortality in the TTM-study. *Resuscitation* 2016; 107: 102-106
102. Hunter BR, O'Donnell DP, Kline JA. Receiving hospital characteristics associated With survival in patients transported by emergency medical services after out-of-hospital cardiac arrest. *Acad Emerg Med* 2016; 23: 905-909

103. Hwang SO, Cha KC, Kim K et al. A randomized controlled trial of compression rates during cardiopulmonary resuscitation. *J Korean Med Sci* 2016; 31: 1491-1498
104. Jung C, Janssen K, Kaluza M et al. Outcome predictors in cardiopulmonary resuscitation facilitated by extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Res Cardiol* 2016; 105: 196-205
105. Kim HB, Suh JY, Choi JH et al. Can serial focussed echocardiographic evaluation in life support (FEEL) predict resuscitation outcome or termination of resuscitation (TOR)? A pilot study. *Resuscitation* 2016; 101: 21-26
106. Kim J, Kim K, Park J et al. Sodium bicarbonate administration during ongoing resuscitation is associated with increased return of spontaneous circulation. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 225-229
107. Kim WY, Ahn S, Hong JS et al. The impact of downtime on neurologic intact survival in patients with targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest: National multicenter cohort study. *Resuscitation* 2016; 105: 203-208
108. Kim YJ, Ahn S, Sohn CH et al. Long-term neurological outcomes in patients after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2016; 101: 1-5
109. Kim YJ, Lee YJ, Ryoo SM et al. Role of blood gas analysis during cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Medicine* 2016; 95: e3960
110. Koller AC, Salcido DD, Menegazzi JJ. Perishock pause intervals and rearrest after out-of-hospital cardiac arrest. *J Emerg Med* 2016; 50: 263-269
111. Lee YH, Lee KJ, Min YH et al. Refractory ventricular fibrillation treated with esmolol. *Resuscitation* 2016; 107: 150-155
112. Lim CS, Koh JYL, Ng WY et al. Is bispectral index (BIS) monitoring in the emergency department helpful for prognostication during resuscitation of cardiac arrest patients? *Proc Singapore Healthcare* 2016; 25: 152-157
113. Lin YR, Syue YJ, Buddhakosai W et al. Impact of different initial epinephrine treatment time points on the early postresuscitative hemodynamic status of children with traumatic out-of-hospital cardiac arrest. *Medicine* 2016; 95: e3195
114. Liu Y, Tian Z, Yu C et al. Transesophageal echocardiography to assess mitral valve movement and flow during long term cardiopulmonary resuscitation: How cardiac effects fade with time. *Int J Cardiol* 2016; 223: 693-698
115. Lui CT, Poon KM, Tsui KL. Abrupt rise of end tidal carbon dioxide level was a specific but non-sensitive marker of return of spontaneous circulation in patient with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2016; 104: 53-58
116. Monsomboon A, Chantawatsharakorn P, Suksuriyayothin S et al. Prevalence of emergency medical service utilisation in patients with out-of-hospital cardiac arrest in Thailand. *Emerg Med J* 2016; 33: 213-217
117. Movahedi A, Mirhafez SR, Behnam-Voshani H et al. A comparison of the effect of inter-posed abdominal compression cardiopulmonary resuscitation and standard cardiopulmonary resuscitation methods on end-tidal CO<sub>2</sub> and the return of spontaneous circulation following cardiac arrest: A clinical trial. *Acad Emerg Med* 2016; 23: 448-454

118. Ng YY, Wah W, Liu N et al. Associations between gender and cardiac arrest outcomes in Pan-Asian out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2016; 102: 116-121
119. Nichol G, Cobb LA, Yin L et al. Briefer activation time is associated with better out-comes after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2016; 107: 139-144
120. Otani T, Sawano H, Oyama K et al. Resistance to conventional cardiopulmonary resus-citation in witnessed out-of-hospital cardiac arrest patients with shockable initial car-diac rhythm. *J Cardiol* 2016; 68: 161-167
121. Ozen C, Salcin E, Akoglu H et al. Assessment of ventricular wall motion with focused echocardiography during cardiac arrest to predict survival. *Turk J Emerg Med* 2016; 16: 12-16
122. Park SO, Ahn JY, Lee YH et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early predicting biomarker of acute kidney injury and clinical out-comes after reco-very of spontaneous circulation in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resusci-tation* 2016; 101: 84-90
123. Plodr M, Truhlar A, Krencikova J et al. Effect of introduction of a standardized protocol in dispatcher-assisted cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2016; 106: 18-23
124. Pohl J, Rammos C, Totzeck M et al. MIF reflects tissue damage rather than inflame-ment in post-cardiac arrest syndrome in a real life cohort. *Resuscita-tion* 2016; 100: 32-37
125. Poon KM, Lui CT, Tsui KL. Prognostication of out-of-hospital cardiac arrest pa-tients by 3-min end-tidal capnometry level in emergency department. *Resusci-tation* 2016; 102: 80-84
126. Rajan S, Folke F, Kragholm K et al. Prolonged cardiopulmonary resuscitation and out-comes after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2016; 105: 45-51
127. Reynolds JC, Grunau BE, Rittenberger JC et al. Association between duration of res-uscitation and favorable outcome after out-of-hospital cardiac arrest: im-plications for prolonging or terminating resuscitation. *Circulation* 2016; 134: 2084-2094
128. Robinson EJ, Smith GB, Power GS et al. Risk-adjusted survival for adults follo-wing in-hospital cardiac arrest by day of week and time of day: observational cohort study. *BMJ Qual Saf* 2016; 25: 832-841
129. Rotering VM, Trepels-Kottek S, Heimann K et al. Adult "termination-of-resusci-tation" (TOR)-criteria may not be suitable for children - a retrospective analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016; 24: 144
130. Salam I, Hassager C, Thomsen JH et al. Is the pre-hospital ECG after out-of-hospital cardiac arrest accurate for the diagnosis of ST-elevation myocardial infarction? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016; 5: 317-326
131. Schefold JC, Fritschi N, Fusch G et al. Influence of core body temperature on trypto-phan metabolism, kynurenines, and estimated IDO activity in critically ill patients re-ceiving target temperature management following cardiac arrest. *Resuscitation* 2016; 107: 107-114

132. Sharma AS, Pijls RW, Weerwind PW et al. Out-of-hospital cardiac arrest: the prospect of E-CPR in the Maastricht region. *Neth Heart J* 2016; 24: 120-126
133. Singh S, Namrata, Grewal A et al. Evaluation of cardiopulmonary resuscitation (CPR) for patient outcomes and their predictors. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: UC01-04
134. Spangenberg T, Meincke F, Brooks S et al. "Shock and Go?" extracorporeal cardio-pulmonary resuscitation in the golden-hour of ROSC. *Catheterization Cardiovasc In-terv* 2016; 88: 691-696
135. Spindelboeck W, Gemes G, Strasser C et al. Arterial blood gases during and their dynamic changes after cardiopulmonary resuscitation: A prospective clinical study. *Resuscitation* 2016; 106: 24-29
136. Steinberg MT, Olsen JA, Brunborg C et al. Defibrillation success during different phases of the mechanical chest compression cycle. *Resuscitation* 2016; 103: 99-105
137. Storm C, Wutzler A, Trenkmann L et al. Good neurological outcome despite very low regional cerebral oxygen saturation during resuscitation--a prospective preclinical trial in 29 patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016; 24: 43
138. Sutton RM, French B, Meaney PA et al. Physiologic monitoring of CPR quality during adult cardiac arrest: A propensity-matched cohort study. *Resuscitation* 2016; 106: 76-82
139. Syue YJ, Huang JB, Cheng FJ et al. The prognosis of cardiac origin and non-cardiac origin in-hospital cardiac arrest occurring during night shifts. *BioMed Res Intern* 2016; 2016: 4626027
140. Tran S, Deacon N, Minokadeh A et al. Frequency and survival pattern of in-hospital cardiac arrests: The impacts of etiology and timing. *Resuscitation* 2016; 107: 13-18
141. Vahedian-Azimi A, Hajiesmaeili M, Amirsavadkouhi A et al. Effect of the Cardio First Angel device on CPR indices: a randomized controlled clinical trial. *Crit Care* 2016; 20: 147
142. Verhaert DV, Bonnes JL, Nas J et al. Termination of resuscitation in the prehospital setting: A comparison of decisions in clinical practice vs. recommendations of a termination rule. *Resuscitation* 2016; 100: 60-65
143. Wang AY, Huang CH, Chang WT et al. Initial end-tidal CO<sub>2</sub> partial pressure predicts outcomes of in-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 2367-2371
144. Wang CH, Huang CH, Chang WT et al. Association between hemoglobin levels and clinical outcomes in adult patients after in-hospital cardiac arrest: a retrospective cohort study. *Intern Emerg Med* 2016; 11: 727-736
145. Wang CH, Huang CH, Chang WT et al. The effects of calcium and sodium bicarbonate on severe hyperkalaemia during cardiopulmonary resuscitation: a retrospective cohort study of adult in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2016; 98: 105-111
146. Whittaker A, Lehal M, Calver AL et al. Predictors of inhospital mortality following out-of-hospital cardiac arrest: Insights from a single-centre consecutive case series. *Post-grad Med J* 2016; 92: 250-254

147. Zhang S, Liu Q, Han S et al. Standard versus abdominal lifting and compression CPR. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 9416908
148. Zheng R, Luo S, Liao J et al. Conversion to shockable rhythms is associated with better outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients with initial asystole but not in those with pulseless electrical activity. *Resuscitation* 2016; 107: 88-93
149. Zwingmann J, Lefering R, Feucht M et al. Outcome and predictors for successful resuscitation in the emergency room of adult patients in traumatic cardiorespiratory arrest. *Crit Care* 2016; 20: 282
150. Agerskov M, Hansen MB, Nielsen AM et al. Return of spontaneous circulation and long-term survival according to feedback provided by automated external defibrillators. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017; 61: 1345-1353
151. Anantharaman V, Ng BL, Ang SH et al. Prompt use of mechanical cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: the MECCA study report. *Singapore Med J* 2017; 58: 424-431
152. Anantharaman V, Tay SY, Manning PG et al. A multicenter prospective randomized study comparing the efficacy of escalating higher biphasic versus low biphasic energy defibrillations in patients presenting with cardiac arrest in the in-hospital environment. *Open Access Emerg Med* 2017; 9: 9-17
153. Andersen LW, Granfeldt A, Callaway CW et al. Association between tracheal intubation during adult in-hospital cardiac arrest and survival. *Jama* 2017; 317: 494-506
154. Balci KG, Balci MM, Sen F et al. Predictors of neurologically favorable survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest: A tertiary referral hospital experience. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi* 2017; 45: 254-260
155. Beck B, Bray JE, Cameron P et al. Predicting outcomes in traumatic out-of-hospital cardiac arrest: the relevance of Utstein factors. *Emerg Med J* 2017; 34: 786-792
156. Beom JH, You JS, Kim MJ et al. Investigation of complications secondary to chest compressions before and after the 2010 cardiopulmonary resuscitation guideline changes by using multi-detector computed tomography: a retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2017; 25: 8
157. Berg KM, Grossestreuer AV, Uber A et al. Intubation is not a marker for coma after in-hospital cardiac arrest: A retrospective study. *Resuscitation* 2017; 119: 18-20
158. Bhardwaj A, Ikeda DJ, Grossestreuer AV et al. Factors associated with re-arrest following initial resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* 2017; 111: 90-95
159. Bhardwaj A, Wernovsky M, Blewer AL et al. Quantitative relationship of end-tidal carbon dioxide with ventilation characteristics during CPR. *Circulation* 2017; 136
160. Bougouin W, Aissaoui N, Combes A et al. Post-cardiac arrest shock treated with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: An observational study and propensity-score analysis. *Resuscitation* 2017; 110: 126-132

161. Braunstein M, Williamson M, Kusmenkov T et al. Significant cytokine mRNA expression changes immediately after initiation of cardiopulmonary resuscitation. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 8473171
162. Bruckel JT, Wong SL, Chan PS et al. Patterns of resuscitation care and survival after in-hospital cardiac arrest in patients with advanced cancer. *J Oncol Pract* 2017; 13: e821-e830
163. Bullock A, Dodington JM, Donoghue AJ et al. Capnography use during intubation and cardiopulmonary resuscitation in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2017; 33: 457-461
164. Caglar A, Er A, Ulusoy E et al. Cerebral oxygen saturation monitoring in pediatric cardiopulmonary resuscitation patients in the emergency settings: A small descriptive study. *Turk J Pediatr* 2017; 59: 642-647
165. Cha KC, Kim YW, Kim HI et al. Parenchymal lung injuries related to standard cardiopulmonary resuscitation. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 117-121
166. Chalkias A, Pavlopoulos F, Koutsovasilis A et al. Airway pressure and outcome of out-of-hospital cardiac arrest: A prospective observational study. *Resuscitation* 2017; 110: 101-106
167. Cheskes S, Schmicker RH, Rea T et al. The association between AHA CPR quality guideline compliance and clinical outcomes from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017; 116: 39-45
168. Chocron R, Bougouin W, Beganton F et al. Are characteristics of hospitals associated with outcome after cardiac arrest? Insights from the great Paris registry. *Resuscitation* 2017; 118: 63-69
169. Clemency B, Tanaka K, May P et al. Intravenous vs. intraosseous access and return of spontaneous circulation during out of hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 222-226
170. Constant AL, Mongardon N, Morelot Q et al. Targeted temperature management after intraoperative cardiac arrest: a multicenter retrospective study. *Intensive Care Med* 2017; 43: 485-495
171. De Silva AP, Sujeewa JA, De Silva N et al. A retrospective study of physiological observation-reporting practices and the recognition, response, and outcomes following cardiopulmonary arrest in a low-to-middle-income country. *Indian J Crit Care Med* 2017; 21: 343-345
172. Drennan IR, Case E, Verbeek PR et al. A comparison of the universal TOR Guideline to the absence of prehospital ROSC and duration of resuscitation in predicting futility from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017; 111: 96-102
173. Emmerson AC, Whitbread M, Fothergill RT. Double sequential defibrillation therapy for out-of-hospital cardiac arrests: The London experience. *Resuscitation* 2017; 117: 97-101
174. Feinstein BA, Stubbs BA, Rea T et al. Intraosseous compared to intravenous drug resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017; 117: 91-96
175. Fendler TJ, Spertus JA, Kennedy KF et al. Association between hospital rates of early do-not-resuscitate orders and favorable neurological survival among survivors of in-hospital cardiac arrest. *Am Heart J* 2017; 193: 108-116

176. Fernandez A, Solis A, Canete P et al. Incidence and prognosis of nosocomial infection after recovering of cardiac arrest in children. *Resuscitation* 2017; 113: 87-89
177. Funada A, Goto Y, Maeda T et al. Prehospital predictors of neurological outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients aged 95 years and older: A nationwide population-based observational study. *J Cardiol* 2017; 69: 340-344
178. Funada A, Goto Y, Tada H et al. Age-specific differences in the duration of prehospital cardiopulmonary resuscitation administered by emergency medical service providers necessary to achieve favorable neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Circ J* 2017; 81: 652-659
179. Galatianou I, Karlis G, Apostolopoulos A et al. Body mass index and outcome of out-of-hospital cardiac arrest patients not treated by targeted temperature management. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 1247-1251
180. Gaspari R, Weekes A, Adhikari S et al. A retrospective study of pulseless electrical activity, bedside ultrasound identifies interventions during resuscitation associated with improved survival to hospital admission. A REASON Study. *Resuscitation* 2017; 120: 103-107
181. Goury A, Poirson F, Chaput U et al. Targeted temperature management using the "esophageal cooling device" after cardiac arrest (the COOL study): A feasibility and safety study. *Resuscitation* 2017; 121: 54-61
182. Gueret RM, Bailitz JM, Sahni AS et al. Therapeutic hypothermia at an urban public hospital: Development, implementation, experience and outcomes. *Heart Lung* 2017; 46: 40-45
183. Hagihara A, Onozuka D, Ono J et al. Age x gender interaction effect on resuscitation outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2017; 120: 387-392
184. Hagiwara S, Oshima K, Aoki M et al. Does the number of emergency medical technicians affect the neurological outcome of patients with out-of-hospital cardiac arrest? *Am J Emerg Med* 2017; 35: 391-396
185. Hansen ML, Lin A, Eriksson C et al. A comparison of pediatric airway management techniques during out-of-hospital cardiac arrest using the CARES database. *Resuscitation* 2017; 120: 51-56
186. Hara M, Hayashi K, Kitamura T. Outcomes differ by first documented rhythm after witnessed out-of-hospital cardiac arrest in children: an observational study with prospective nationwide population-based cohort database in Japan. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2017; 3: 83-92
187. Hardig BM, Lindgren E, Ostlund O et al. Outcome among VF/VT patients in the LINC (LUCAS IN cardiac arrest) trial - A randomised, controlled trial. *Resuscitation* 2017; 115: 155-162
188. Huang CH, Tsai MS, Ong HN et al. Association of hemodynamic variables with in-hospital mortality and favorable neurological outcomes in post-cardiac arrest care with targeted temperature management. *Resuscitation* 2017; 120: 146-152
189. Hubble MW, Tyson C. Impact of early vasopressor administration on neurological outcomes after prolonged out-of-hospital cardiac arrest. *Prehosp Disaster Med* 2017; 32: 297-304

190. Hubner P, Lobmeyr E, Wallmuller C et al. Improvements in the quality of advanced life support and patient outcome after implementation of a standardized real-life post-re-suscitation feedback system. *Resuscitation* 2017; 120: 38-44
191. Hung SC, Mou CY, Hung HC et al. Non-traumatic out-of-hospital cardiac arrest in rural Taiwan: A retrospective study. *Aust J Rural Health* 2017; 25: 354-361
192. Jaffe E, Sonkin R, Goldberg J et al. Paramedics declare death - A lifesaving decision. *Health Policy Technol* 2017; 6: 316-321
193. Jouffroy R, Ravasse P, Saade A et al. Number of prehospital defibrillation shocks and the return of spontaneous circulation in out-of-hospital cardiac arrest. *Turk J Anaes-thesiol Reanim* 2017; 45: 340-345
194. Kaneko M, Hagiwara S, Aoki M et al. The significance of strong ion gap for predicting return of spontaneous circulation in patients with cardiopulmonary arrest. *Open Med* 2017; 12: 33-38
195. Kilgannon JH, Kirchhoff M, Pierce L et al. Association between chest compression rates and clinical outcomes following in-hospital cardiac arrest at an academic tertiary hospital. *Resuscitation* 2017; 110: 154-161
196. Kim J, Kim K, Callaway CW et al. Dynamic prediction of patient outcomes during on-going cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2017; 111: 127-133
197. Kim YT, Shin SD, Hong SO et al. Effect of national implementation of Utstein recommendation from the global resuscitation alliance on ten steps to improve outcomes from out-of-hospital cardiac arrest: a ten-year observational study in Korea. *BMJ Open* 2017; 7: e016925
198. Klosiewicz T, Skitek-Adamczak I, Zielinski M. Emergency medical system response time does not affect incidence of return of spontaneous circulation after prehospital re-suscitation in one million central European agglomeration residents. *Kardiol Pol* 2017; 75: 240-246
199. Koami H, Sakamoto Y, Sakurai R et al. Thromboelastometric analysis of the risk factors for return of spontaneous circulation in adult patients with out-of-hospital cardiac arrest. *PloS one* 2017; 12: e0175257
200. Krishna CK, Showkat HI, Taktani M et al. Out of hospital cardiac arrest resuscitation outcome in North India - CARO study. *World J Emerg Med* 2017; 8: 200-205
201. Kuisma M, Salo A, Puolakka J et al. Delayed return of spontaneous circulation (the La-zarus phenomenon) after cessation of out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2017; 118: 107-111
202. Kupari P, Skrifvars M, Kuisma M. External validation of the ROSC after cardiac arrest (RACA) score in a physician staffed emergency medical service system. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2017; 25: 34
203. Lee DH, Lee BK, Jeung KW et al. Disseminated intravascular coagulation is associated with the neurologic outcome of cardiac arrest survivors. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 1617-1623
204. Lee KS, Lee SE, Choi JY et al. Useful computed tomography score for estimation of early neurologic outcome in post-cardiac arrest patients with therapeutic hypothermia. *Circ J* 2017; 81: 1628-1635

205. Lee SW, Han KS, Park JS et al. Prognostic indicators of survival and survival prediction model following extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in patients with sudden refractory cardiac arrest. *Ann Intensive Care* 2017; 7: 87
206. Lee TR, Hwang SY, Cha WC et al. Role of coronary angiography for out-of-hospital cardiac arrest survivors according to postreturn of spontaneous circulation on an elec-trocardiogram. *Medicine* 2017; 96: e6123
207. Li M, Song W, Ouyang YH et al. Clinical evaluation of active abdominal lifting and com-pression CPR in patients with cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 1892-1894
208. Luiz T, Wilhelms A, Madler C et al. Outcome of out-of-hospital cardiac arrest after fi-brinolysis with reteplase in comparison to the return of spontaneous circulation after cardiac arrest score in a geographic region without emergency coronary intervention. *Exp Ther Med* 2017; 13: 1598-1603
209. Matsuyama T, Kitamura T, Kiyohara K et al. Impact of cardiopulmonary resuscitation duration on neurologically favourable outcome after out-of-hospital cardiac arrest: A population-based study in Japan. *Resuscitation* 2017; 113: 1-7
210. Nagata T, Abe T, Hasegawa M et al. Factors associated with the outcome of out-of-hospital cardiopulmonary arrest among people over 80 years old in Japan. *Resus-citation* 2017; 113: 63-69
211. Nakagawa Y, Amino M, Inokuchi S et al. Novel CPR system that predicts return of spontaneous circulation from amplitude spectral area before electric shock in ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2017; 113: 8-12
212. Oh TK, Park YM, Do SH et al. ROSC rates and live discharge rates after cardio-pul-monary resuscitation by different CPR teams - a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol* 2017; 17: 166
213. Ono Y, Hayakawa M, Maekawa K et al. Fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) at hospital admission predict neurological outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2017; 111: 62-67
214. Parry M, Danielson K, Brennenstuhl S et al. The association between diabetes status and survival following an out-of-hospital cardiac arrest: A retrospective cohort study. *Resuscitation* 2017; 113: 21-26
215. Pearson DA, Mayer K, Wares CM et al. Factors associated with delayed cooling in cardiac arrest patients. *Ther Hypotherm Temp Managem* 2017; 7: 81-87
216. Radeschi G, Mina A, Berta G et al. Incidence and outcome of in-hospital cardiac arrest in Italy: a multicenter observational study in the Piedmont region. *Resuscitation* 2017; 119: 48-55
217. Reynolds JC, Grunau BE, Elmer J et al. Prevalence, natural history, and time-depen-dent outcomes of a multi-center North American cohort of out-of-hospital cardiac arrest extracorporeal CPR candidates. *Resuscitation* 2017; 117: 24-31
218. Ruttman E, Dietl M, Kastenberger T et al. Characteristics and outcome of patients with hypothermic out-of-hospital cardiac arrest: Experience from a Euro-pean trauma center. *Resuscitation* 2017; 120: 57-62
219. Salcido DD, Schmicker RH, Buick JE et al. Compression-to-ventilation ratio and inci-dence of rearrest - A secondary analysis of the ROC CCC trial. *Resuscita-tion* 2017; 115: 68-74

220. Sariaydin T, Corbacioglu SK, Cevik Y et al. Effect of initial lactate level on short-term survival in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Turk J Emerg Med* 2017; 17: 123-127
221. Sauter TC, Iten N, Schwab PR et al. Out-of-hospital cardiac arrests in Switzerland: Predictors for emergency department mortality in patients with ROSC or on-going CPR on admission to the emergency department. *PloS one* 2017; 12: e0188180
222. Savastano S, Baldi E, Raimondi M et al. End-tidal carbon dioxide and defibrillation success in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017; 121: 71-75
223. Scales DC, Cheskes S, Verbeek PR et al. Prehospital cooling to improve successful targeted temperature management after cardiac arrest: A randomized controlled trial. *Resuscitation* 2017; 121: 187-194
224. Stein P, Spahn GH, Muller S et al. Impact of city police layperson education and equipment with automatic external defibrillators on patient outcome after out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017; 118: 27-34
225. Talikowska M, Tohira H, Inoue M et al. Lower chest compression fraction associated with ROSC in OHCA patients with longer downtimes. *Resuscitation* 2017; 116: 60-65
226. Tolins ML, Henning DJ, Gaieski DF et al. Initial arterial carbon dioxide tension is associated with neurological outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* 2017; 114: 53-58
227. Tranberg T, Lippert FK, Christensen EF et al. Distance to invasive heart centre, performance of acute coronary angiography, and angioplasty and associated outcome in out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide study. *Eur Heart J* 2017; 38: 1645-1652
228. Tsurukiri J, Nagata K, Kumasaka K et al. Middle latency auditory evoked potential index for prediction of post-resuscitation survival in elderly populations with out-of-hospital cardiac arrest. *Signa Vitae* 2017; 13: 80-83
229. Ueta H, Tanaka H, Tanaka S et al. Quick epinephrine administration induces favorable neurological outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 676-680
230. Venturini JM, Retzer E, Estrada JR et al. Mechanical chest compressions improve rate of return of spontaneous circulation and allow for initiation of percutaneous circulatory support during cardiac arrest in the cardiac catheterization laboratory. *Resuscitation* 2017; 115: 56-60
231. Viereck S, Moller TP, Ersboll AK et al. Recognising out-of-hospital cardiac arrest during emergency calls increases bystander cardiopulmonary resuscitation and survival. *Resuscitation* 2017; 115: 141-147
232. Viereck S, Palsgaard Moller T, Kjaer Ersboll A et al. Effect of bystander CPR initiation prior to the emergency call on ROSC and 30day survival-An evaluation of 548 emergency calls. *Resuscitation* 2017; 111: 55-61
233. Villosi P, Grimaldi D, Spadaro S et al. Lymphopaenia in cardiac arrest patients. *Ann Intensive Care* 2017; 7: 85
234. Wang HE, Prince DK, Drennan IR et al. Post-resuscitation arterial oxygen and carbon dioxide and outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017; 120: 113-118

235. Wardi G, Villar J, Nguyen T et al. Factors and outcomes associated with inpatient car-diac arrest following emergent endotracheal intubation. *Resuscitation* 2017; 121: 76-80
236. Weiser C, Schwameis M, Sterz F et al. Mortality in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest based on automated blood cell count and neutrophil lymphocyte ratio at admission. *Resuscitation* 2017; 116: 49-55
237. Wilson M, Grossestreuer AV, Gaieski DF et al. Incidence of coronary intervention in cardiac arrest survivors with non-shockable initial rhythms and no evidence of ST-elevation MI (STEMI). *Resuscitation* 2017; 113: 83-86
238. Wolfskeil M, Vanwulpen M, Duchatelet C et al. Detection and quantification of gasping during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017; 117: 40-45
239. Xiong Y, Zhan H, Lu Y et al. Out-of-hospital cardiac arrest without return of spontaneous circulation in the field: Who are the survivors? *Resuscitation* 2017; 112: 28-33
240. Zanyk-McLean K, Sawyer KN, Paternoster R et al. Time to awakening is often delayed in patients who receive targeted temperature management after cardiac arrest. *Ther Hypotherm Temp Managem* 2017; 7: 95-100
241. Chiu YK, Lui CT, Tsui KL. Impact of hypotension after return of spontaneous circulation on survival in patients of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2018; 36: 79-83
242. Lee DH, Lee BK, Cho YS et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured immediately after restoration of spontaneous circulation predicts acute kidney injury in cardiac arrest survivors who underwent therapeutic hypothermia. *Ther Hypotherm Temp Managem* 2018; 8: 99-107
243. Look X, Li H, Ng M et al. Randomized controlled trial of internal and external targeted temperature management methods in post-cardiac arrest patients. *Am J Emerg Med* 2018; 36: 66-72





