

Hipotermia terapeutyczna – nadzieja dla chorych po nagłym zatrzymaniu krążenia

MAREK BANASZEWSKI, ELŻBIETA KREMIS

Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Instytut Kardiologii w Warszawie-Aninie

Adres do korespondencji: Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Instytut Kardiologii
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, e-mail: oiokanin@ikard.pl

Kardiologia po Dyplomie 2011; 10 (7): 32-37

Nagłe zatrzymanie krążenia

Nagłe zatrzymanie krążenia (NZK) jest poważnym problemem w krajach rozwiniętych. Wyniki badań wskazują, że NZK w Europie zdarza się z częstością 375 000 rocznie [1]. U ponad 50% osób, u których dochodzi do NZK, nie udaje uzyskać skutecznego hemodynamicznie rytmu serca (czynności reanimacyjne są nieskuteczne), a wśród chorych, u których resuscytacja krążeniowo-oddechowa jest skuteczna, przeżycie wciąż jest małe. Jeszcze mniej pacjentów przeżywa w dobrym stanie neurologicznym. Według danych europejskich pozaszpitalne zatrzymanie krążenia leczone przez służby ratownicze występuje z częstością 38 na 100 000 osób rocznie (dane sumaryczne dla wszystkich mechanizmów NZK) [2]. Według tych samych źródeł migotanie komór (ventricular fibrillation, VF) jest przyczyną NZK u 17 na 100 000 osób rocznie [2,3]. Do wypisu ze szpitala przeżywa odpowiednio 10,7% osób w przypadku NZK we wszystkich mechanizmach i 21,2% w przypadku NZK wtórnego do VF [2,3].

Encefalopatia hipoksemiczno-niedokrwienne

Uszkodzenie mózgu związane z niedokrwieniem, mimo że zależy od czasu trwania zatrzymania krążenia, postępuje nawet po powrocie skutecznego hemodynamicznie rytmu serca [4-6]. Encefalopatia hipoksemiczno-niedokrwienne jest częścią choroby poredusycyjnej, na którą składają się 4 zasadnicze elementy:

1. Związane z NZK uszkodzenie mózgu.
2. Upośledzenie kurczliwości miokardium.
3. Ogólnoustrojowa odpowiedź na niedokrwienie i reperfuzję.
4. Wyściowa patologia, która doprowadziła do NZK (choroba podstawowa) [7].

Mechanizmy prowadzące do uszkodzenia mózgu po NZK i przywróceniu rytmu perfuzyjnego są bardzo złożone i nie do końca poznane. Wiadomo, że toksyczne działanie nadmiernej stymulacji za pośrednictwem neuro-

przebiegów, zakłócenia w gospodarce wapniowej, powstawanie wolnych rodników, a także patologiczne kaskady proteazowe i aktywacja szlaków prowadzących do śmierci komórek, w tym szlaków apoptotycznych, istotnie uszkadzają ośrodkowy układ nerwowy (OUN) [7-9]. Istnieją także doniesienia sugerujące, że podwyższona temperatura ciała, a przede wszystkim gorączka, w pierwszych dobach po NZK istotnie zwiększa ryzyko niekorzystnego wyniku neurologicznego lub śmierci mózgu [7,10,11].

Hipotermia terapeutyczna

Hipotermia terapeutyczna jest stosowana u chorych po nagłym zatrzymaniu krążenia od prawie 50 lat [12,13]. Polega na obniżeniu temperatury kompartmentu centralnego i tym samym spowolnieniu tempa metabolizmu w tym przedziale. Kompartment centralny obejmuje organy, w których temperatura pozostaje stała mimo zmian temperatury zewnętrznej, czyli mózg oraz narządy klatki piersiowej i jamy brzusznej. Obniżenie tempa metabolizmu tych narządów zależy od stopnia ich schłodzenia. Skóra i kończyny wchodzą natomiast w skład kompartmentu obwodowego, w którym temperatura zmienia się i zależy od tempa metabolizmu i temperatury środowiska [14-16].

Chłodzenie organizmu utrudniają mechanizmy kompensacyjne, które zapobiegają utracie ciepła (dreszcze zwiększające produkcję ciepła i obwodowa vazokonstrykcja zmniejszająca jego utratę). Po nagłym zatrzymaniu krążenia z powodu wzmożonego napięcia układu współczulnego izolacja termiczna organizmu dodatkowo wzrasta [14-16].

Przez wiele lat nie stosowano hipotermii terapeutycznej, ponieważ brakowało dowodów na jej skuteczność i odpowiednich urządzeń, jednak badania z ostatnich kilku lat dają podstawy, by uznać hipotermię za skuteczną metodę terapeutyczną u chorych w śpiączce hipoksemicznej po nagłym zatrzymaniu krążenia. W prowadzonych dotąd badaniach najczęściej kryteriami włączenia do leczenia hipotermią były nagłe zatrzymanie krążenia z powrotem skutecznego hemodynamicznie rytmu serca

(return of spontaneous circulation, ROSC), ale bez odzyskania przytomności (Glasgow coma scale [GCS] ≤ 8 pkt) u pacjentów powyżej 18 r.ż., zaintubowanych i wentylowanych mechanicznie, ze skurczowym ciśnieniem tętniczym co najmniej 90 mm Hg. Do kryteriów wyłączenia zaliczano inną przyczynę śpiączki (udar niedokrwienny mózgu, krwotok śródmózgowy, stan padaczkowy, przedawkowanie leków), temperaturę $< 30^{\circ}\text{C}$ po reanimacji, koagulopatię lub krwawienie w wywiadzie, brak wskazań do reanimacji lub intubacji (terminalny okres choroby) oraz czas trwania reanimacji powyżej 30 minut (jako kryterium względne).

Badania nad skutecznością hipotermii

W 2002 roku zostały opublikowane wyniki dwóch ważnych badań. Badanie Bernarda i wsp. [17], prowadzone w Melbourne w latach 1996-1999, w którym u pacjentów po zatrzymaniu krążenia w mechanizmie VF, pozostających w śpiączce mózgowej po skutecznej resuscytacji krążeniowo-oddechowej stosowano w ciągu 2 godzin zimne okłady głowy, szyi, tułowia i kończyn w celu obniżenia temperatury ciała do 33°C , którą mierzono początkowo w pęcherzu moczowym, a następnie cewnikiem Swan-Ganza i utrzymywano przez 12 godzin. Podczas schładzania utrzymywano skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) > 90 - 100 mm Hg oraz glikemię < 180 mg/dl. Po 12 godzinach hipotermii pacjentów aktywnie ogrzewano kocami wypełnionymi gorącym powietrzem. Do badania włączono łącznie 77 pacjentów: u 43 zastosowano hipotermię terapeutyczną (temperaturę $33,5^{\circ}\text{C}$ osiągnęto średnio w ciągu 2 godzin po resuscytacji), a u 34 utrzymywano prawidłową temperaturę ciała (obie grupy porównywalne demograficznie). W grupie poddanej hipotermii 49% pacjentów przeżyło do wypisu ze szpitala (wypisany do domu lub ośrodka rehabilitacyjnego) bez istotnych deficytów neurologicznych, natomiast wśród pacjentów, których nie poddawano hipotermii, tylko 26% osiągnęło porównywalny wynik ($p=0,011$). Wykazano ponadto, że rokowanie zależy od wieku: prawdopodobieństwo dobrego końcowego wyniku leczenia zmniejszało się o 9% na każde 2 lata życia ($p=0,014$), a odpowiednio każde opóźnienie o 1,5 minuty między NZK a ROSC o 14% ($p=0,001$) [17].

W tym samym czasie opublikowano także wyniki badania HACA (Hypothermia After Cardiac Arrest) [18], które prowadzono w 9 ośrodkach w Europie. W badaniu pacjentów po NZK w mechanizmie VF lub częstoskurczu komorowego (ventricular tachykardia, VT), po skutecznej reanimacji, pozostających w śpiączce hipoksemicznej w ciągu maksymalnie 4 godzin po ROSC ochładzano za pomocą materacy wypełnionych zimnym powietrzem do 32 - 34°C (mierzonej w pęcherzu moczowym) i w tej temperaturze utrzymywano przez 24 godziny. Następnie chorych biernie ogrzewano przez 8 godzin.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był dobry stan neurologiczny chorych, drugorzędowymi – śmiertelność w ciągu 6 miesięcy i powikłania w ciągu pierwszych 7 dni. Ze 136 pacjentów poddanych terapeutycznej hipotermii u 55% uzyskano dobry stan neurologiczny w porównaniu z 39% wśród chorych leczonych standardowo (OR 1,40, 95% PU 1,08-1,81). Analogicznie zanotowano istotną różnicę w 6-miesięcznej śmiertelności na korzyść chorych leczonych hipotermią (41 vs 55%, OR 0,74, 95% PU 0,58-0,95). Częstość innych powikłań nie różniła się istotnie między grupami [18].

W 2007 roku opublikowano wyniki rejestru prowadzonego w latach 2003-2005 w 19 krajach przez ERC (European Resuscitation Council) [19]. Objęto nim 650 pacjentów po NZK. U 462 (79%) z nich zastosowano terapeutyczną hipotermię (347 chłodzono za pomocą aparatów do chłodzenia wewnątrznaczyniowego, a 114 innymi metodami [okładanie lodem, podawanie zimnych płynów i.v.]), obniżając temperaturę ciała do 33°C najszybciej, jak to możliwe (średnia prędkość chłodzenia – $1,1^{\circ}\text{C/h}$), temperatura docelowa była utrzymana przez 24 godziny, a następnie pacjenci byli ogrzewani do temperatury 36 - 37°C przez co najmniej 8 godzin, a po osiągnięciu prawidłowej temperatury zapobiegano jej wzrostowi powyżej $37,5^{\circ}\text{C}$. Wśród pacjentów objętych rejestrem u 83% do NZK doszło poza szpitalem. Średni czas od NZK do ROSC wynosił 22 minuty, średni czas od ROSC do zastosowania hipotermii – 131 minut, a oziębienie do temperatury docelowej trwało przeciętnie 150 minut. U 3% pacjentów poddanych terapeutycznej hipotermii stwierdzono epizod krwawienia, a u 6% zanotowano co najmniej jeden epizod istotnej klinicznie arytmii w ciągu 7 dni od zastosowania hipotermii. Nie zanotowano żadnego zgonu w następstwie stosowania hipotermii. Na podstawie wyników rejestru uznano ją za metodę bezpieczną do stosowania w warunkach innych niż badania kliniczne [19]. Otworzyło to drogę do powszechniejszego stosowania hipotermii terapeutycznej i pozwoliło na umieszczenie jej w wytycznych postępowania poresuscytacyjnego.

Hipotermia terapeutyczna w wytycznych

W 2008 roku AHA (American Heart Association), ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) i ERC (European Resuscitation Council) w opublikowanych wytycznych dotyczących postępowania po zatrzymaniu krążenia po raz pierwszy uwzględniły hipotermię terapeutyczną jako metodę leczniczą:

1. AHA przyznała jej klasę zaleceń IIa w przypadku nieprzytomnych dorosłych, u których uzyskano powrót skutecznego hemodynamicznego rytmu serca po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia w mechanizmie migotania komór (wówczas chorzy powinni być chłodzeni do temperatury 32 - 34°C przez 12-24 h), oraz

klasę zaleceń IIb w przypadku pacjentów po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia w mechanizmie innym niż migotanie komór lub po wewnątrzszpitalnym zatrzymaniu krążenia.

2. ILCOR i ERC przyznały jej klasę zaleceń I w przypadku nieprzytomnych pacjentów, u których uzyskano powrót skutecznego hemodynamicznie rytmu serca po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia w mechanizmie VF (wówczas chorzy powinni być chłodzeni do 32-34°C przez 12-24 h), podkreślając jednocześnie, że może być ona również korzystna u pacjentów po zatrzymaniu krążenia w innym mechanizmie lub po wewnątrzszpitalnym zatrzymaniu krążenia [20].

Kolejnym krokiem są najnowsze wytyczne resuscytacji opublikowane jesienią 2010 roku. ERC zaleca stosowanie hipotermii terapeutycznej u pacjentów pozostających w śpiączce po powrocie skutecznego hemodynamicznie rytmu serca niezależnie od tego, czy do NZK doszło w mechanizmie rytmów do defibrylacji, czy rytmów niedefibrylacyjnych. Podkreślono także, że zasadne jest stosowanie hipotermii u chorych po zewnątrz- i wewnątrzszpitalnym NZK oraz że w przypadku rytmów nie do defibrylacji dowody na skuteczność hipotermii terapeutycznej są słabsze [3]. Zaznaczono jednocześnie, że wiele z dotychczasowych czynników predykcyjnych niekorzystnego wyniku neurologicznego traci wartość, szczególnie przy zastosowaniu kontrolowanej hipotermii. Uznano, że zarówno u zwierząt, jak i ludzi hipotermia terapeutyczna działa neuroprotekcynie i poprawia wynik leczenia po epizodzie uogólnionej hipoksji i niedokrwienia [3,21,22]. Chłodzenie hamuje wiele mechanizmów prowadzących do opóźnionego obumierania komórek, w tym także do apoptozy. Hipotermia zmniejsza mózgowy metabolizm tlenu o ok. 6% na każdy 1°C poniżej prawidłowej temperatury ciała [3], co może ograniczać uwalnianie szkodliwych aminokwasów i powstawanie wolnych rodników [3,21]. Hipotermia hamuje szkodliwe wewnątrzkomórkowe rezultaty nadmiernej stymulacji za pośrednictwem neurotransmiterów oraz ogranicza odpowiedź zapalną związaną z chorobą poresuscytacyjną [3].

W najnowszych wytycznych ERC odniesiono się także do zastosowania hipotermii terapeutycznej u chorych po NZK w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych. Według ERC wyniki badań wskazują, że w zawale serca powikłanym NZK jednoczesne zastosowanie przezskórnych zabiegów angioplastyki wieńcowej i hipotermii jest możliwe i bezpieczne [3,23-25].

Praktyczne zastosowanie hipotermii

Praktyczne zastosowanie hipotermii terapeutycznej składa się z trzech etapów: indukcji, podtrzymania temperatury docelowej i ogrzewania [3,26].

INDUKCJA (WSTĘPNE OZIĘBIANIE)

Oziębienie powinno się rozpocząć jak najszybciej od powrotu skutecznego hemodynamicznie rytmu serca. Należy dążyć do jak najszybszego osiągnięcia temperatury docelowej. Dostępne są wyniki badań na zwierzętach, które wskazują, że krótszy czas między ROSC a schłodzeniem zwiększa prawdopodobieństwo dobrego wyniku leczenia [27]. Indukcji hipotermii można dokonać za pomocą metod wewnętrznych i zewnętrznych. Jedną ze skuteczniejszych metod wstępnego schładzania jest szybkie przetoczenie zimnych płynów infuzyjnych (o temperaturze 4°C) w dawce 30 ml/kg mc., co obniża temperaturę ciała średnio o 1,5°C [3].

PODTRZYMYWANIE TEMPERATURY DOCELOWEJ

Zaleca się oziębienie do temperatury docelowej 32-34°C (rycina), możliwie najlepszą stabilizację temperatury i unikanie jej wahań, co można osiągnąć, stosując urządzenia na bieżąco monitorujące temperaturę kompartmentu centralnego [3]. Wyniki badań dowiodły, że z temperaturą mózgu (której bezpośredni pomiar z oczywistych względów jest trudny do przeprowadzenia) najlepiej koreluje temperatura mierzona w pęcherzu moczowym.

Niezamierzone nadmierne schłodzenie (<32°C) zwiększa ryzyko zaburzeń rytmu, koagulopatii i infekcji, a obniżenie temperatury głębokiej poniżej 30°C może być powodem nawracającego migotania komór opornego na defibrylację i leki antyarytmiczne [28-30].

Najczęściej opisywane protokoły przewidują 12-24-godzinny czas hipotermii, po którym następuje ogrzewanie z kontrolowaną prędkością. Nie ustalono jednak optymalnego czasu utrzymywania temperatury docelowej. Wciąż trwają badania dążące do określenia czasu, który będzie najkorzystniejszy z punktu widzenia efektu neurologicznego i jednocześnie pozwoli uniknąć nadmiernej liczby powikłań.

OGRZEWANIE

Bardzo istotnym elementem zastosowania hipotermii terapeutycznej jest kontrolowane ogrzewanie. ERC zaleca przywracanie prawidłowej temperatury ciała z prędkością 0,25-0,5°C/h [3]. Po ogrzaniu należy zapobiegać wzrostowi temperatury i gorączce (która może niwelować korzystne działanie hipotermii).

Kontrola procesów metabolicznych podczas hipotermii

Niezwykle istotna jest ścisła kontrola glikemii, której nadmierny wzrost szkodliwie działa na mózg, a stosowanie hipotermii sprzyja hiperglikemii [17]. Także – szczególnie w trakcie schładzania i ogrzewania – należy systematycznie kontrolować parametry gospodarki wodno-elektrolitowej ze względu na możliwe znaczne ich wahania towarzyszące zmianom tempa metabolizmu

związanym ze zmianami temperatury [3]. Należy również pamiętać, że czas działania niektórych substancji (np. leków anestetycznych stosowanych powszechnie w celu zniesienia mechanizmów zapobiegających utracie temperatury) jest dłuższy, a ich klirens wolniejszy w niższej temperaturze. W większości protokołów stosowania hipotermii w trakcie schładzania podaje się leki anestetyczne w celu sedacji pacjenta (propofol lub midazolam w ciągłym wlewie) i ograniczenia drgawek (wekuronium w ciągłym wlewie lub w dawkach frakcjonowanych). Powszechnie stosuje się także dożylną suplementację magnezu. Zalecane jest również prowadzenie ścisłego bilansu płynów, ponieważ obniżanie temperatury organizmu nasila diurezę, co może w krótkim czasie doprowadzić do hipowolemii i hipotonii. Znaczna diureza dodatkowo stanowi zagrożenie hipokaliemią, dlatego wymagana jest częsta kontrola stężenia elektrolitów we krwi.

Poszukiwanie najlepszej metody stosowania kontrolowanej hipotermii

Do dziś stosowane były różne metody schładzania całego organizmu (chłodzenie powierzchniowe za pomocą koców z zimnym powietrzem lub worków z lodem, cewniki naczyniowe, zimne płyny podawane i.v. [sól fizjologiczna o temperaturze 4°C, kryształki lodu o średnicy <100 mikrometrów], krążenie pozaustrojowe, wymienniki ciepła) oraz wybiórcze oziębianie głowy jako metoda o potencjalnie mniejszej liczbie powikłań, ale i znacznie mniej skuteczna i niestabilna (czepki chłodzące, chłodzenie krwi dzięki wytworzeniu sztucznego pomostu udowo-szyjnego) [31-36]. Wiele z nich jest nadal stosowanych, a wszystkie mają różne właściwości i ograniczenia oraz wiążą się z możliwością różnych powikłań.

W maju 2010 roku opublikowano wyniki retrospektywnego badania porównującego chłodzenie metodami powierzchniowymi i wewnątrznaczyniowymi w jednym z ośrodków uniwersyteckich w Wielkiej Brytanii [37]. Zebrano dane o zastosowaniu hipotermii terapeutycznej u 83 pacjentów, z których 42 chłodzono metodą wewnątrznaczyniową, a 41 metodami powierzchniowymi (u wszystkich osiągnęto temperaturę 32-34°C, którą utrzymywano przez 12-24 h). Obie grupy były porównywalne pod względem wieku, płci, wagi i punktacji w skali APACHE II. U większość pacjentów doszło do pozaszpitalnego NZK, a dominującym rytmem było VF, przy czym w grupie chłodzonej wewnątrznaczyniowo więcej było chorych z VF lub VT bez tętna. Czas od NZK do powrotu skutecznego hemodynamicznie rytmu serca był porównywalny w obu grupach. W grupie chorych leczonych hipotermią wewnątrznaczyniową czas utrzymywania temperatury docelowej był dłuższy ($22,4 \pm 6$ vs $17,5 \pm 12,3$ h, $p=0,02$) i byli oni wolniej ogrzewani ($p=0,04$). Natomiast w grupie chłodzonej metodami powierzchniowymi częściej dochodziło do nad-



RYCINA. Zastosowanie hipotermii w Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej Instytutu Kardiologii.

miernego ochłodzenia (27 vs 10%, $p=0,049$) i częściej nie osiągnęto temperatury docelowej (24 vs 7%, $p=0,04$) [37].

Mimo że stosuje się metody schładzania wewnątrznaczyniowego i powierzchniowego, wydaje się, że te pierwsze mimo większej inwazyjności (ich zastosowanie wymaga założenia specjalnego cewnika naczyniowego do żyły centralnej) są skuteczniejsze, umożliwiając lepszą kontrolę temperatury pacjenta, nie ograniczają dostępu do chorego (w odróżnieniu od metod powierzchniowych, które często utrudniają opiekę pielęgniarską), a nowoczesne cewniki pełnią jednocześnie rolę dostępowych naczyń do żył centralnych.

Podsumowanie

Od wielu lat nagłe zatrzymanie krążenia jest jednym z kluczowych tematów podnoszonych na wszystkich konferencjach i zjazdach kardiologicznych. Zanotowano

istotny postęp zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej NZK. Przede wszystkim wiemy, jacy chorzy są najbardziej nim zagrożeni. Dzięki wszczepialnym automatycznym defibrylatorom potrafimy u nich zmniejszyć ryzyko śmierci sercowej. Z drugiej strony kładzie się ogromny nacisk na edukację społeczeństwa dotyczącą umiejętności udzielania pierwszej pomocy, a szczególnie prowadzenia czynności reanimacyjnych. Coraz częściej na dworcach i w innych miejscach, gdzie gromadzą się ludzie, montowane są automatyczne defibrylatory zewnętrzne (automated external defibrillator, AED). Mimo to wydaje się, że podejmowane działania koncentrują się jedynie na wierzchołku góry lodowej. Nadal około 25% chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi umiera przed dotarciem do szpitala. Według niepublikowanych danych NZK dotyka rocznie ok. 75 000 Niemców. Przekładając ten dane na polski grunt, co roku niespodziewana plaga spada na 35-tysięczne miasteczko. Połowa z jego mieszkańców na pewno umrze, a 25% z tych, którzy przeżyją, do końca życia będzie wymagała pomocy innych. Mimo tak pesymistycznych danych problem w Polsce jest niedostrzegalny. W środkach masowego przekazu prowadzone są kampanie promujące bezpieczeństwo na drogach, zwraca się uwagę na dramat, jaki niesie ze sobą nagła śmierć w wypadku, często mówi się o ich skali i konsekwencjach wypadków, w których każdego roku ginie około 4000 osób. NZK co roku dotyka w Polsce niemal 10 razy więcej osób. Śmierci i ciężkiemu kalectwu większości z nich można zapobiec, opracowując odpowiednie schematy postępowania, szkółąc społeczeństwo i tworząc sieci współpracy służb ratunkowych i szpitali dysponujących sprzętem niezbędnym do właściwej opieki poresuscytacyjnej, w tym do hipotermii terapeutycznej. Wszystko to jednak wymaga uświadomienia skali problemu, który wciąż jest w Polsce bagatelizowany.

Piśmiennictwo

- De Vreede-Swagemakers J, Gorgels A, Dibois-Arbouw W, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990s: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1500-1505.
- Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, et al. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005; 67: 75-80.
- Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al., w imieniu ERC Guidelines Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 1. Executive Summary. *Resuscitation* 2010; 81: 1219-1276.
- Cheung KW, Green RS, Magee KD. Systematic review of randomized controlled trials of therapeutic hypothermia as a neuroprotectant in post cardiac arrest patients. *CJEM* 2006; 8 (5): 329-337.
- White BC, Sullivan JM, DeGracia DJ, et al. Brain ischaemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *J Neurol Sci* 2000; 179: 1-33.
- Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Crit Care Med* 1988; 16: 942-6.
- Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation* 2008; 118 (23): 2452-2483.
- Neumar RW. Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 483-506.
- Bano D, Nicotera P. Ca²⁺ signals and neuronal death in brain ischemia. *Stroke* 2007; 38: 674-676.
- Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2007-2012.
- Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, et al. In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a comparison between four regions in Norway. *Resuscitation* 2003; 56: 247-263.
- Williams GR, Jr, Spencer FC. The clinical use of hypothermia following cardiac arrest. *Ann Surg* 1958; 148 (3): 462-468.
- Benson DW, Williams GR, Spencer FC, et al. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg* 1959; 38: 423-428.
- Rajak A, Greif R, Sessler DI, et al. Core cooling by central venous infusion of ice-cold (4 degrees C and 20 degrees C) fluid: isolation of core and peripheral thermal compartments. *Anesthesiology* 2000; 93 (3): 629-637.
- Sessler DI. Perioperative Heat Balance. *Anesthesiology* 2000; 92: 578-596.
- Kurz A, Sessler DI, Birnbauer F, et al. Thermoregulatory vasoconstriction impairs active core cooling. *Anesthesiology* 1995; 82: 870-876.
- Bernard S, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346 (8): 557-563.
- The Hypothermia after cardiac arrest group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346 (8): 549-556.
- Arrich J. Clinical Application of Mild Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest. *Crit Care Med* 2007; 35 (4): 1041-1047.
- Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Epidemiology, Pathophysiology, Treatment and Prognostication. A Consensus Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2008; 118: 2452-2483.
- Gunn AJ, Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx* 2006; 3: 154-169.
- Froehler MT, Geocadin RG. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care. *J Neurol Sci* 2007; 261: 118-126.
- Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007; 73: 29-39.
- Knafelj R, Radsel P, Ploj T, et al. Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction. *Resuscitation* 2007; 74: 227-234.
- Wolfrum S, Pierau C, Radke PW, et al. Mild therapeutic hypothermia in patients after out-of-hospital cardiac arrest due

- to acute STsegment elevation myocardial infarction undergoing immediate percutaneous coronary intervention. *Crit Care Med* 2008; 36: 1780-1786.
26. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* 2009; 37: 1101-1120.
 27. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, et al. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1993; 21: 1348-1358.
 28. Abella BS, Rhee JW, Huang KN, et al. Induced hypothermia is underused after resuscitation from cardiac arrest: a current practice survey. *Resuscitation* 2005; 64: 181-186.
 29. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality, part 2: practical aspects and side effects. *Intensive Care Med* 2004; 30: 757-769.
 30. Mouritzen and MN Andersen Mechanisms of ventricular fibrillation during hypothermia. Relative changes in myocardial refractory period and conduction velocity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966; 51: 579-584.
 31. Felberg RA, Krieger DW, Chuang R, et al. Hypothermia after cardiac arrest: feasibility and safety of an external cooling protocol. *Circulation* 2001; 104: 1799-1804.
 32. Al Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC, et al. A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard System and Icy catheter following cardiac arrest. *Resuscitation* 2004; 62: 143-150.
 33. Kliegel A, Lorset H, Sterz F, et al. Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest – a feasibility study. *Resuscitation* 2005; 64: 347-351.
 34. Callaway CW, Tadler SC, Katz LM, et al. Feasibility of external cranial cooling during out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2002; 52: 159-165.
 35. Bernard S, Buist M, Monteiro O, et al. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 2003; 56: 9-13.
 36. Nagao K, Hayashi N, Kanmatsuse K, et al. Cardiopulmonary cerebral resuscitation using emergency cardiopulmonary bypass, coronary reperfusion therapy and mild hypothermia in patients with cardiac arrest outside the hospital. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 776-783.
 37. Gillies MA, Pratt R, Whiteley C, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: A retrospective comparison of surface and endovascular techniques. *Resuscitation* 2010; 81 (9): 1117-1122.