

UNIVERZITA KARLOVA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Vybrané patofyziologické a klinické aspekty
u náhlé zástavy oběhu

HABILITAČNÍ PRÁCE

MUDr. Roman Škulec, Ph.D.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Fakultní nemocnice Hradec Králové

Hradec Králové 2019

Prohlášení autora

Prohlašuji tímto, že jsem habilitační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy.

Hradec Králové, prosinec 2018

Poděkování

Upřímně děkuji všem svým spolupracovníkům, kteří se podíleli na realizaci projektů uvedených v této habilitační práci. Děkuji především prof. MUDr. Vladimíru Černému, Ph.D., FCCM, nejenom za pomoc při realizaci projektů, ale za mnohaleté osobní a přátelské odborné vedení. Dál děkuji MUDr. Davidu Astapenkovi, MUDr. Renatě Černé Pařízkové, Ph.D., MUDr. Anatolijovi Truhlářovi, Ph.D., MUDr. Tomáši Pařízkovi i dalším kolegům za pomoc, inspiraci a neopakovatelnou tvůrčí atmosféru, díky kterým byly popisované experimenty realizovány. Děkuji všem pacientům, jejich příbuzným a všem dobrovolníkům za účast v klinické části projektu a svojí rodině za neutuchající podporu.

Studie uvedené v habilitační práci byly podpořeny granty a projekty:

- PROGRES Q40/2
- MH CZ – DRO (UHHK, 00179906)
- IGA MZMHCZ NS10383-2/2009
- PRVOUK P37/02

Hradec Králové, prosinec 2018

OBSAH

| | |
|---|----|
| Seznam použitých zkratk | 9 |
| 1 ÚVOD | 13 |
| 2 TEORETICKÁ ČÁST | 14 |
| 2.1 Epidemiologie mimonemocniční náhlé zástavy oběhu | 14 |
| 2.1.1 Úvod | 14 |
| 2.1.2 Protokol pro sledování epidemiologie mimonemocniční náhlé zástavy oběhu – Utsteinský protokol | 14 |
| 2.1.3 Hlavní světové registry hodnotící epidemiologii náhlé zástavy oběhu | 15 |
| 2.1.3.1 American Heart Association heart disease statistics | 15 |
| 2.1.3.2 The Pan Asian Resuscitation Outcomes Study | 16 |
| 2.1.3.3 The All-Japan Utstein Registry | 16 |
| 2.1.3.4 European Registry of Cardiac Arrest | 16 |
| 2.1.4 Registry mimonemocniční náhlé zástavy oběhu v České republice | 18 |
| 2.2 Vztah elektrické a mechanické aktivity myokardu levé komory srdeční během náhlé zástavy oběhu | 19 |
| 2.2.1 Úvod | 19 |
| 2.2.2 Definice náhlé zástavy oběhu a elektrické aktivity | 19 |
| 2.2.3 Diagnostika spontánních koordinovaných kontrakcí myokardu levé komory srdeční v klinické praxi a v experimentu | 20 |
| 2.2.4 Vztah elektrické a mechanické aktivity myokardu levé komory srdeční během náhlé zástavy oběhu s bezpulzovou elektrickou aktivitou | 24 |
| 2.2.5 Vztah elektrické a mechanické aktivity myokardu levé komory srdeční během náhlé zástavy oběhu u ostatních rytmů | 27 |

| | |
|--|----|
| 2.2.6 Nezodpovězené otázky a kontroverze ve vztahu elektrické a mechanické aktivity myokardu levé komory srdeční u náhlé zástavy oběhu | 27 |
| 2.3 Náhlá zástava oběhu a cílená regulace tělesné teploty | 29 |
| 2.3.1 Úvod | 29 |
| 2.3.2 Patofyziologie syndromu po srdeční zástavě | 29 |
| 2.3.3 Komplexní terapie syndromu po srdeční zástavě | 32 |
| 2.3.4 Protektivní mechanismy cílené regulace tělesné teploty | 35 |
| 2.3.5 Hlavní klinické studie | 37 |
| 2.3.6 Indikace a kontraindikace cílené regulace tělesné teploty u nemocných resuscitovaných pro náhlou zástavu oběhu | 40 |
| 2.3.7 Cílová skupina pacientů pro cílenou regulaci tělesné teploty po náhlé zástavě oběhu | 41 |
| 2.3.8 Načasování zahájení cílené regulace tělesné teploty | 41 |
| 2.3.9 Optimální rychlost ochlazování | 44 |
| 2.3.10 Optimální cílová tělesná teplota | 45 |
| 2.3.11 Vhodná termoregulační metoda | 46 |
| 2.3.11.1 Povrchová regulace tělesné teploty | 47 |
| 2.3.11.2 Regulace tělesné teploty pomocí endovaskulárního katétru | 51 |
| 2.3.11.3 Regulace pomocí mimotělního oběhu | 53 |
| 2.3.11.4 Selektivní ochlazování hlavy intranazální aplikací chladícího médiu, chladící čepicí, nebo lokální ochlazování krčních cév chladícím límcem | 53 |
| 2.3.11.5 Rychlá intravenózní aplikace chladného krystaloidního roztoku | 54 |
| 2.3.11.6 Další ochlazovací metody | 58 |

| | |
|---|-----------|
| 2.3.11.7 Porovnání termoregulačních metod a vliv na prognózu pacientů | 58 |
| 2.3.12 Trvání léčby | 58 |
| 2.3.13 Tělesná teplota po ukončení protokolu cílené regulace tělesné teploty | 59 |
| 2.3.14 Vedlejší účinky terapeutické mírné hypotermie | 59 |
| 2.3.15 Poznámky k protokolu cílené regulace tělesné teploty | 62 |
| 2.3.16 Přednemocniční terapeutická mírná hypotermie po náhlé zástavě oběhu | 62 |
| 2.3.16.1 Klinická evidence přednemocniční terapeutické mírné hypotermie | 62 |
| 3 PRAKTICKÁ ČÁST | 65 |
| 3.1 Epidemiologie mimonemocniční náhlé zástavy oběhu v České republice národní výsledky studie EuReCa ONE | 66 |
| 3.1.1 Úvod | 66 |
| 3.1.2 Soubor a metody | 66 |
| 3.1.2.1 Statistická analýza | 68 |
| 3.1.3 Výsledky | 69 |
| 3.1.3.1 Charakteristika populace pacientů | 69 |
| 3.1.3.2 Charakteristika procesu kardiopulmonální resuscitace | 72 |
| 3.1.3.3 Výsledky kardiopulmonální resuscitace | 74 |
| 3.1.4 Diskuse | 76 |
| 3.1.5 Závěry | 81 |
| 3.2 Vztah elektrické a mechanické aktivity levé komory srdeční a nové vzory mechanické aktivity levé komory srdeční během experimentální srdeční zástavy u prasete domácího | 82 |
| 3.2.1 Úvod | 82 |
| 3.2.2 Soubor a metody | 83 |

| | |
|---|-----|
| 3.1.2.1 Příprava experimentálních zvířat | 83 |
| 3.1.2.2 Zajištění a monitorování | 84 |
| 3.1.2.3 Experimentální protokol | 86 |
| 3.1.2.4 Statistická analýza | 86 |
| 3.1.3 Výsledky | 87 |
| 3.1.4 Diskuse | 93 |
| 3.1.5 Závěry | 97 |
| 3.3 Přednemocniční ochlazování pacientů úspěšně resuscitovaných pro mimonemocniční náhlou zástavu oběhu je účinné i s pomocí malého objemu chladného fyziologického roztoku | 99 |
| 3.3.1 Úvod | 99 |
| 3.3.2 Soubor a metody | 99 |
| 3.3.2.1 Definice studie a souboru | 99 |
| 3.3.2.2 Protokol studie | 100 |
| 3.3.2.3 Statistická analýza | 102 |
| 3.3.3 Výsledky | 103 |
| 3.3.3.1 Základní charakteristika souboru a demografické údaje | 103 |
| 3.3.3.2 Ochlazovací procedura | 106 |
| 3.3.3.3 Nemocniční léčba a neurologický výsledek | 109 |
| 3.3.4 Diskuse | 113 |
| 3.3.4.1 Optimální dávka ochlazovacího roztoku | 113 |
| 3.3.4.2 Vliv přednemocniční indukce terapeutické mírné hypotermie na prognózu | 117 |
| 3.3.4.3 Alternativní podání chladného roztoku intraoseálním vstupem | 119 |
| 3.3.5 Závěry | 119 |

| | |
|--|-----|
| 4 ZÁVĚRY PRO PRAXI | 121 |
| 6 LITERATURA | 123 |
| 5 PUBLIKACE AUTORA SOUVISEJÍCÍ S TÉMATEM | |
| HABILITAČNÍ PRÁCE | 147 |
| 5.1 Epidemiologie mimonemocniční náhlé zástavy oběhu v České republice – národní výsledky studie EuReCa ONE | 147 |
| 5.2 Novel Patterns of Left Ventricular Mechanical Activity During Experimental Cardiac Arrest in Pigs | 154 |
| 5.3 Pre-hospital cooling of patients following cardiac arrest is effective using even low volumes of cold saline | 163 |
| 6.4 Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome | 171 |
| 6.5 Practicing of therapeutic mild hypothermia in cardiac arrest survivors in the Czech Republic | 178 |
| 6.6 Comparison of cold crystalloid and colloid infusions for induction of therapeutic hypothermia in a porcine model of cardiac arrest | 185 |
| 6.7 Prehospital cooling by cold infusion: searching for the optimal infusion regimen | 193 |
| 6.8 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 | 198 |

Seznam použitých zkratek

| | |
|--------------|---|
| AMPA | amino-3-hydroxy-5-metylisoxazol-4-propionátový receptor |
| ANOVA | analýza rozptylu |
| ARCH | kyselina arachidonová |
| ATP | adenosintrifosfát |
| CABG | aortokoronární bypass |
| CAPITALCHILL | Mild Versus Moderate Therapeutic Hypothermia in Out-of-hospital Cardiac Arrest Patients |
| CARES | Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival |
| CI | konfidenční interval |
| CoPP | koronární perfuzní tlak |
| COX | cyklooxygenáza |
| CPC | cerebral performance category |
| CPP | cerebrální perfuzní tlak |
| CRRT | kontinuální hemoelimační metoda |
| CVP | centrální žilní tlak |
| DAP | aortální diastolický tlak |
| DNA | kyselina deoxyribonukleová |
| dPCI | primární perkutánní koronární intervence |
| EEG | elektroencefalogram |
| EKG | elektrokardiogram |
| EKT | endovaskulární katérový termoregulační systém |
| EMD | elektromechanická disociace |
| ERC | Evropská resuscitační rada |

| | |
|-------------------|--|
| EtCO ₂ | parciální tlak oxidu uhličitého ve vydechovaném vzduchu |
| EuReCa | European Registry of Cardiac Arrest |
| FEEL | Focused Echocardiography in Emergency Life Support |
| FiO ₂ | frakce kyslíku ve vdechovaném vzduchu |
| FR | fyzilogický roztok |
| FS | frakční zkrácení levé komory srdeční |
| HACA | The European Hypothermia After Cardiac Arrest |
| HR | Hartmannův roztok |
| IABK | intraaortální balónková kontrapulzace |
| ICP | intrakraniální tlak |
| IHCA | náhlá zástava oběhu v nemocnici |
| ICHS | ischemická choroba srdeční |
| IVSd | enddiastolická šířka mezikomorového septa |
| JIP | jednotka intenzivní péče |
| KPR | kardiopulmonální resuscitace |
| LOX | lipooxygenáza |
| LVEDD | enddiastolický rozměr levé srdeční komory |
| LVESD | endsystolický rozměr levé srdeční komory |
| LVMA | spontánní koordinované kontrakce myokardu levé komory srdeční |
| MAP | střední arteriální tlak |
| MFI | microvascular flow index |
| NMDA | N-methyl-D-aspartátový receptor |
| NO | oxid dusný |
| NSTEMI | akutní infarkt myokardu bez elevací ST úseku |

| | |
|----------------------------|--|
| OHCA | mimonemocniční náhlá zástava oběhu |
| OR | poměr šancí |
| PEA | bezpulzová elektrická aktivita |
| POCUS | point-of-care ultrasonografie |
| PRINCE | Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness |
| PTH | přednemocniční terapeutická mírná hypotermie |
| PVD | perfused vessel density score |
| PWd | enddiastolická šířka zadní stěny |
| RCT | randomizovaná klinická studie |
| RiR | Ringerův laktátový roztok |
| RIVAK | rychlá intravenózní aplikace chladného krystaloidního roztoku |
| ROC | Resuscitation Outcomes Consortium |
| ROSC | návrat spontánní cirkulace |
| RR | relativní riziko |
| SAP | systolický arteriální tlak |
| SD | směrodatná odchylka |
| SDD | systolicko-diastolická diference |
| STEMI | akutní infarkt myokardu s elevacemi ST úseku |
| TANR | telefonicky asistovaná neodkladná resuscitace |
| TH | terapeutická mírná hypotermie |
| TT | tělesná teplota |
| TTM | The Target Temperature Management 33 °C versus 36 °C after Out-of-Hospital Cardiac Arrest |
| VF | fibrilace komor |
| VF _{high} skupina | skupina s fibrilací komor s LVMA o vysoké frekvenci |

VF_{low} skupina skupina s fibrilací komor s LVMA o nízké frekvenci

VMK volné mastné kyseliny

1 ÚVOD

Náhlá zástava oběhu je závažný zdravotnický problém. Každoročně postihuje tisíce lidí v České republice a statisíce v Evropě. Přes mnohaletý rozsáhlý experimentální a klinický výzkum má tento klinický syndrom stále velmi závažnou prognózu.

Tato habilitační práce je koncipovaná jako komentovaný soubor publikací, které autor a jeho tým publikovali v domácím a zahraničním odborném tisku na vybraná témata klinické a experimentální problematiky náhlé zástavy oběhu:

- epidemiologie mimonemocniční náhlé zástavy oběhu,
- vztah elektrické a mechanické aktivity myokardu levé komory srdeční během náhlé zástavy oběhu,
- přednemocniční terapeutická mírná hypotermie u pacientů po mimonemocniční náhlé zástavě oběhu.

Každému ze tří témat je věnována odpovídající teoretická část.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Epidemiologie mimonemocniční náhlé zástavy oběhu

2.1.1 Úvod

Kardiovaskulární onemocnění jsou nejčastější příčinou úmrtí v Evropě a syndrom náhlé zástavy oběhu z důvodu ischemické choroby srdeční (ICHS) je vedoucí způsob úmrtí [1]. Přestože globální incidence ICHS ve většině Evropských zemích klesá, incidence mimonemocniční náhlé zástavy oběhu (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA) se pravděpodobně nemění a mortalita je stále velmi vysoká. Pro jakékoliv opatření, které by mohlo vést ke zlepšení prognózy pacientů postižených OHCA, je velmi důležité znát epidemiologii tohoto syndromu. Platí teze Petera Druckera: „Co nemůžeme změřit, nemůžeme zlepšit“. Proto je jedno z výzkumných témat našeho týmu epidemiologie OHCA.

2.1.2 Protokol pro sledování epidemiologie mimonemocniční náhlé zástavy oběhu – Utsteinský protokol

Epidemiologické sledování OHCA a porovnávání výsledků z různých regionů vyžaduje jednotný protokol. První konsenzuální verze univerzálního protokolu byla vytvořena zástupci American Heart Association a Evropské resuscitační rady (European resuscitation council, ERC) v roce 1991 a podle místa vzniku (Utsteinské opatství, Stavanger, Norsko) byl protokol pojmenován Utsteinský protokol [2]. V dalších letech byl několikrát aktualizován [3,4]. Současná platná verze byla publikována v roce 2015. Reflektuje změny v procesu kardiopulmonální resuscitace

v posledních letech a lépe definuje některé položky [5]. Strukturu protokolu tvoří pět položek hodnotících jednotlivé aspekty ošetření pacienta s OHCA.

- Položka „popis systému“ charakterizuje strukturu systému zdravotnické záchranné služby a jeho spádovou populaci.
 - Položka „výzva“ charakterizuje práci operátorů operačního střediska ve smyslu diagnostiky OHCA a zahájení telefonicky asistované kardiopulmonální resuscitace.
 - V položce „pacient“ jsou hodnoceny základní fyziologické údaje pacienta a klasifikace typu OHCA podle srdečního rytmu, místa vzniku apod.
 - Kategorie „proces“ shrnuje informace o technickém provedení kardiopulmonální resuscitace.
 - V položce „výsledek“ jsou informace o přežívání a neurologickém výsledku.
- V každé položce jsou navíc data povinná a fakultativní [5]. Cílem je, aby tento protokol používaly všechny zdravotnické záchranné služby jako povinný formulář.

2.1.3 Hlavní světové registry hodnotící epidemiologii náhlé zástavy oběhu

2.1.3.1 American Heart Association heart disease statistics

American Heart Association každoročně publikuje epidemiologická data týkající se OHCA a srdečních chorob ve Spojených státech Amerických. Zdrojem údajů o OHCA jsou registry CARES (Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival) a ROC (Resuscitation Outcomes Consortium) [6,7]. V posledním vydání je uvedeno, že v roce 2015 byla ve sledovaných oblastech USA incidence případů OHCA, u kterých zasahovala zdravotnická záchranná služba 110,8 případů/100000 obyvatel/rok. Jakýkoliv resuscitační pokus byl proveden u 57,3 případů/100000 obyvatel/rok. Do propuštění z nemocnice (bez ohledu na neurologický výsledek) přežilo podle CARES registru 10,6 % všech pacientů a podle ROC registru 12,4 % [8].

2.1.3.2 The Pan Asian Resuscitation Outcomes Study

V The Pan Asian Resuscitation Outcomes Study (PAROS) autoři prospektivně sledovali epidemiologii OHCA od roku 2009 do 2012 v Japonsku, Singapuru, v Jižní Korei, Malaisii, Thajsku, Taiwanu a v Dubaji [9]. Překvapivě nebyla kalkulovaná incidence. Autoři referovali 66780 případů OHCA. Laická kardiopulmonální resuscitace byla poskytnuta pouze cca jedné třetině pacientů a z nemocnice bylo propuštěno pouze 0,5 – 8,5 % pacientů v jednotlivých regionech [9].

2.1.3.3 The All-Japan Utstein Registry

V celonárodním japonském registru byla prospektivně sledovaná epidemiologie OHCA od roku 2005 do 2010 [10]. Zjištěná incidence OHCA byla 70,3 případů/100000 obyvatel/rok. ROSC byl dosažen u cca 30 % případů a s příznivým neurologickým výsledkem bylo z nemocnice propuštěno 1,9 – 3,1 % pacientů (s interregionálními rozdíly) [10].

2.1.3.4 European Registry of Cardiac Arrest

European Registry of Cardiac Arrest (EuReCa) je akademický projekt ERC [11]. Byl spuštěn v roce 2007 s cílem zřízení panevropského registru OHCA, který by pracoval na jednotné bázi sběru dat podle Utsteinského protokolu bez ohledu na odlišnosti různých systémů zdravotnické záchranné služby v jednotlivých zemích.

Iniciální analýza zpracovala epidemiologická data podle aktuální verze Utsteinského protokolu týkající se všech epizod OHCA v roce 2009 v některých regionech pěti zemí (Německo, Španělsko, Holandsko, Švédsko, Belgie). V celkové sledované populaci 34,9 milionu obyvatel byla v jednotlivých zemích zjištěna incidence událostí OHCA, u kterých byl zdravotnickou záchrannou službou proveden nějaký resuscitační pokus

17–53 případů/100000 obyvatel/rok. Návrat spontánní cirkulace (return of spontaneous circulation, ROSC) byl dosažen u 5 - 18 případů/100000 obyvatel/rok [11].

V roce 2014 byla realizovaná rozsáhlá mezinárodní epidemiologická studie EuReCa ONE. V 248 regionech dvaceti sedmi evropských zemí (populace 174 milionů obyvatel) byly v období od 1.10.2014 do 31.10.2014 prospektivně sledovány všechny případy OHCA, u kterých byl pacient jakýmkoliv způsobem ošetřen zdravotnickou záchrannou službou. Studie se zúčastnila i Česká republika. Autor habilitační práce byl národním koordinátorem. Ve sledovaném období bylo zaznamenáno 10682 případů OHCA. Jakýkoliv pokus o kardiopulmonální resuscitaci byl proveden u 66 % případů. Průměrná incidence OHCA s poskytnutou kardiopulmonální resuscitací byla 84 případů/100000 obyvatel/rok s velmi širokou mezinárodní variabilitou (19–104 případů/100000 obyvatel/rok). Průměrný věk pacientů byl 66,5±18,6 let, 66,3 % pacientů byli muži. Více než dvě třetiny případů OHCA (69,4 %) vzniklo doma. Až 54,3 % případů bylo spatřeno laiky, 11 % posádkou zdravotnické záchranné služby. U 47,4 % všech pacientů byla poskytnutá laická kardiopulmonální resuscitace, většinou formou telefonicky asistované kardiopulmonální resuscitace (30 % všech případů). U většiny nemocných byla zjištěna kardiální příčina OHCA. Defibrilovatelný iniciální rytmus byl zjištěn u 22,2 %. ROSC byl dosažen u 25,2 % ze všech pacientů, do propuštění nemocnice, anebo 30 dní od OHCA se dožilo 10,3 % pacientů. Přes velmi pečlivé sjednocení sběru údajů ve všech zemích byla zjištěna výrazná variabilita všech ukazatelů včetně incidence. To je pravděpodobně zapříčiněno nejenom rozdíly ve výskytu kardiovaskulárních onemocnění, ale zejména různou organizací zdravotní péče a také religiózně-kulturními a socioekonomickými odlišnostmi v jednotlivých zemích [12].

2.1.4 Registry OHCA v České republice

V České republice doposud neexistoval a neexistuje celostátní registr OHCA, který by spolehlivě a dlouhodobě sledoval epidemiologická data. Zdravotnická záchranná služba je v České republice zřizovaná krajem a vedle sebe tak existuje 14 organizací. Každá z nich vede databázi různým způsobem a doposud byly pouze občas publikovány pouze regionální data o epidemiologii OHCA ([13–15]).

Aktuální epidemiologická situace v České republice je předmětem výzkumné práce v praktické části.

2.2 Vztah elektrické a mechanické aktivity myokardu levé komory srdeční během náhlé zástavy oběhu

2.2.1 Úvod

Volba protokolu kardiopulmonální resuscitace záleží na iniciálním, tedy prvním elektrokardiograficky zaznamenaném srdečním rytmu. Poslední výzkumy však ukazují, že toto rozdělení nemusí reflektovat komplexní problematiku náhlé zástavy oběhu a ve skupině s definovaným iniciálním rytmem se mohou vyskytovat rozpoznatelné podskupiny pacientů s odlišnou prognózou. Tato kapitola se zabývá doposud velmi málo studovaným patofyziologickým tématem – vztahem elektrické a mechanické aktivity myokardu levé komory srdeční během náhlé zástavy oběhu.

2.2.2 Definice náhlé zástavy oběhu a elektrické aktivity

Náhlá zástava oběhu je definovaná jako náhlý vznik bezvědomí, apnoe nebo abnormální dechové aktivity (gaspings) a nehmatný pulz. Konvenční představa byla, že v okamžiku vymizení hmatného pulzu se zastaví jakákoliv mechanická srdeční aktivita a nelze detekovat žádný srdeční výdej. Je však nutné si uvědomit, že náhlá zástava oběhu je klinický syndrom, který má mnoho příčin a patofyziologie průběhu je variabilní a poměrně komplikovaná.

Experimentální srdeční zástava je obvykle definovaná hemodynamicky, a to jako náhlé vymizení arteriálního pulzu a systolický krevní tlak <25 mm Hg [16]. Často je navíc uváděný požadavek ekvalizace systolického a diastolického arteriálního krevního tlaku [17].

Jedním z kritérií klasifikace náhlé zástavy oběhu je iniciální srdeční rytmus.

Rozeznáváme:

- fibrilaci komor a bezpulzovou komorovou tachykardii,
- bezpulzovou elektrickou aktivitu,
- asystolii [18].

Fibrilace komor (VF) a bezpulzová komorová tachykardie jsou označovány jako defibrilovatelný rytmus, bezpulzová elektrická aktivita (PEA) a asystolie jsou nedefibrilovatelné rytmy. Bezpulzová elektrická aktivita byla původně nazývána elektromechanická disociace (EMD) [19]. Odlišení defibrilovatelného a nedefibrilovatelného rytmu je zásadní a odvíjí se od něj další postup rozšířené kardiopulmonální resuscitace [18]. V posledních letech se ukazuje, že zejména u nemocných s PEA rozeznáváme podskupinu pacientů, u kterých lze zaznamenat přítomnost spontánních koordinovaných kontrakcí myokardu levé komory srdeční (spontaneous coordinated left ventricular mechanical myocardial activity, LVMA) a u některých nikoliv. Rozpoznání a studium této problematiky může mít, kromě dalšího poznání patofyziologických mechanismů náhlé zástavy oběhu, i prognostický a terapeutický dopad.

2.2.3 Diagnostika spontánních koordinovaných kontrakcí myokardu levé komory srdeční v klinické praxi a v experimentu

V současnosti je první metodou volby diagnostiky LVMA transtorakální point-of-care ultrasonografie (POCUS) srdce provedená během kardiopulmonální resuscitace. Je nezbytné, aby bylo ultrasonografické vyšetření provedeno v době, kdy není prováděna nepřímá srdeční masáž a umělá plicní ventilace, tedy obvykle během pravidelné kontroly srdečního rytmu. Posouzení přítomnosti LVMA je součástí

celkového zhodnocení v rámci běžných protokolů pro POCUS během náhlé zástavy oběhu [20–23]. LVMA je obvykle definovaná jako taková koordinovaná kontrakce levé komory srdeční, která vede k viditelnému ztluštění stěny myokardu, zmenšení průměru levé komory srdeční a synchronizovanému otevření a uzavření aortální, anebo mitrální chlopně [24,25]. Tato definice však nemusí být vždy naplněna beze zbytku, zejména pokud se nepodaří během několikavteřinového vyšetření zobrazit všechny požadované struktury.

V případě náhlé zástavy oběhu v nemocnici (in-hospital cardiac arrest, IHCA) na jednotce intenzivní péče je někdy možné jícnové echokardiografické vyšetření, za výjimečných okolností IHCA na katetrizačním sále i intrakardiální. Doplňkové vyšetření je invazivní měření arteriálního krevního tlaku (v rutinní klinické praxi obvykle na jednotce intenzivní péče).

V experimentální medicíně obvykle, kromě ultrasonografie, provádíme úplné invazivní hemodynamické monitorování [24].

2.2.4 Vztah elektrické a mechanické aktivity myokardu levé komory srdeční během náhlé zástavy oběhu s bezpulzovou elektrickou aktivitou

Bocka et al. publikovali v roce 1987 klinickou studii, ve které provedli u 24 konsekutivních pacientů s netraumatickou náhlou zástavou oběhu s EMD vzniklou na urgentním příjmu ultrasonografické vyšetření srdce. U 22 z nich získali hodnotitelné nálezy. U 19 z nich (86,4 %) identifikovali LVMA s měřitelnou změnou rozměru levé komory synchronizovanou s elektrickou aktivitou podle povrchového EKG. U 17 docílili i zobrazení srdečních chlopní a u 15 z nich zaznamenali rytmické otvírání a zavírání chlopní synchronizovaně s elektrickou aktivitou. Touto prací zpochybnili samotný termín elektromechanická disociace [26].

Paradis et al. sledovali na urgentním příjmu invazivní arteriální tlak u 200 pacientů s náhlou zástavou oběhu. 94 z nich mělo EMD jako iniciální rytmus, anebo se rozvinula během kardiopulmonální resuscitace. Pacienti, u kterých byla zaznamenána nulová systolicko-diastolická diference a měli plnou ekvalizaci arteriálního krevního tlaku, byli označeni jako skutečná EMD, u pacientů s jakoukoliv zaznamenanou systolicko-diastolickou diferencí synchronizovanou s EKG rytmem byl tento fenomén nazván pseudo-EMD. Tabulka 1 shrnuje naměřená data. Fenomén pseudo-EMD byl pozorován u 41,5 % pacientů [27].

Tabulka 1 Výsledky klinické studie Bocka et al. ve sledovaných skupinách.

| | EMD | pseudo-EMD | p |
|---------------------------|------------|-------------------|----------|
| počet pacientů (%) | 55 (58,5) | 39 (41,5) | |
| MAP (mm Hg±SD) | 18±11 | 28±11 | <0,050 |
| SDD (mm Hg±SD) | 0 | 6,3±3,5 | <0,050 |
| CoPP (mm Hg±SD) | 9±11 | 19±9 | <0,050 |
| ROSC (%) | 24,4 | 71,2 | <0,050 |

EMD ... elektromechanická disociace, MAP ... střední arteriální tlak, SDD ... systolicko-diastolická diference, CoPP ... koronární perfuzní tlak, ROSC ... návrat spontánní cirkulace

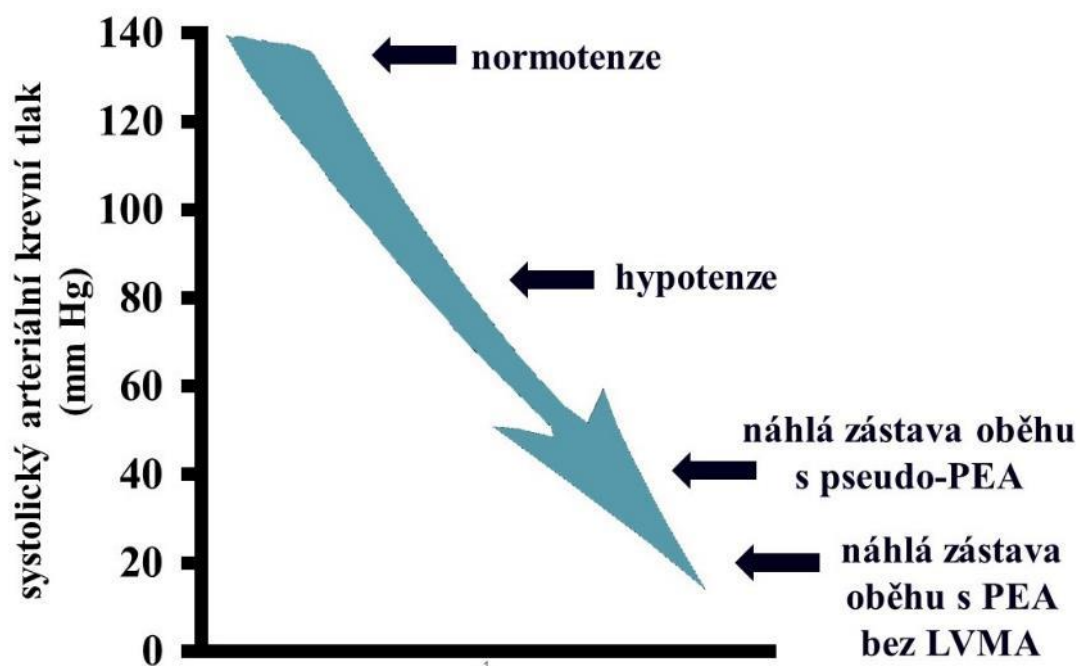
Fenomén pseudo-EMD byl následně podle vývoje obecné terminologie přejmenován na pseudo-PEA. Jeho podrobnější popis a hodnocení umožnil průnik ultrasonografického vyšetřování do resuscitační medicíny.

Breitkreutz et al. publikovali výsledky prospektivní observační studie. 100 pacientů resuscitovaných v terénu pro OHCA ultrasonograficky vyšetřili protokolem FEEL (Focused Echocardiography in Emergency Life Support) během kardiopulmonální resuscitace. LVMA zjistili u 35 % nemocných s asystolií a u 58 % pacientů s PEA. Přítomnost LVMA byla spojená s vyšší šancí na předání pacienta s ROSC v nemocnici [23,25]. Gaspari et al. publikovali prospektivní observační multicentrickou klinickou studii, ve které provedli všem pacientům resuscitovaným na urgentním příjmu pro náhlou zástavu oběhu s nedefibrilovatelným rytmem ultrasonografické vyšetření srdce během kardiopulmonální resuscitace s cílem zhodnotit vliv LVMA na prognózu. Ze 793 pacientů dosáhlo 26,2 % ROSC a 1,6 % bylo propuštěno z nemocnice. 441 mělo PEA, 379 asystolii. Přítomnost LVMA byla nezávislým pozitivním prediktivním faktorem propuštění z nemocnice (OR 5,7; CI 95 % 1,5-21,9). Naopak, nepřítomnost LVMA byla silným prediktorem neúspěchu, nicméně 0,6 % ze všech pacientů bez LVMA bylo propuštěno z nemocnice. LVMA byla pozorována u 54,3 % pacientů s PEA a u 10,0 % pacientů s asystolií [28]. Wu et al. publikovali v roce 2018 metaanalýzu klinických studií analyzujících prediktivní hodnotu přítomnosti LVMA během kardiopulmonální resuscitace ve vztahu k prognóze. Zahrnovala 11 studií a 777 pacientů s PEA a prokázala, že náhlá zástava oběhu s PEA s přítomností LVMA zjištěnou ultrasonograficky je spojená s výrazně větší pravděpodobností dosažení ROSC (OR 4,35; CI 95 % 2,20±8,63; $p < 0,001$) [29].

Mechanismus koincidence náhlé zástavy oběhu s PEA a zachovalé LVMA lze patofyziologicky snadno vysvětlit. OHCA s PEA pravděpodobně představuje součást kontinua od normotenze přes hypotenzi až do fáze náhlé zástavy oběhu s LVMA, s invazivně měřitelným arteriálním krevním tlakem a se systolicko-diastolickou diferencí, která negeneruje hmatný pulz až do fáze úplné zástavy mechanických kontrakcí levé komory srdeční bez měřitelné systolicko-diastolické difference (obrázek 1) [30].

Z uvedeného výše je zjevné, že přítomnost LVMA je v případě náhlé zástavy oběhu s PEA časté pozorování, které může hrát roli při rozhodování o ukončení kardiopulmonální resuscitace.

Obrázek 1 Kontinuum vztahu elektrické a mechanické aktivity levé komory srdeční ve vztahu k náhlé zástavě oběhu s PEA.



PEA ... bezpulsová elektrická aktivita, LVMA ... spontánní koordinované kontrakce myokardu levé komory srdeční

2.2.5 Vztah elektrické a mechanické aktivity myokardu levé komory srdeční během náhlé zástavy oběhu u ostatních rytmů

V některých klinických studiích byla zaznamenána LVMA i u pacientů s asystolií, cca u 10-35 % z nich [25,28]. Význam tohoto nálezu je diskutován níže.

Fenomén LVMA doposud nebyl popsán u pacientů s náhlou zástavou oběhu s fibrilací komor. Tato skupina nemocných byla v klinických studiích automaticky vyřazovaná z hodnocení. Autor však ve své klinické praxi fenomén LVMA u pacientů s fibrilací komor opakovaně pozoroval. Jednalo se o pravidelné změny průměru levé komory srdeční doprovázené otvíráním a zavíráním mitrální, anebo aortální chlopně (nepublikované pozorování).

2.2.6 Nezodpovězené otázky a kontroverze ve vztahu elektrické a mechanické aktivity myokardu levé komory srdeční u náhlé zástavy oběhu

Popsaná pozorování v sobě skrývají řadu kontroverzí a otázek, z nichž nejdůležitější jsou:

- V případě, že je náhlá zástava oběhu od počátku doprovázená bezpulzovou elektrickou aktivitou, začíná vždy jako pseudo-PEA?
- Jaké je patofyziologické vysvětlení fenoménu LVMA u asystolie?
- Může být LVMA skutečně pozorovaná i u fibrilace komor? A jaké je patofyziologické vysvětlení?
- Může být přítomnost LVMA u pacientů s náhlou zástavou oběhu s různým elektrickým srdečním rytmem signálem k odlišnému algoritmu kardiopulmonální resuscitace?
- Může kvantifikace LVMA u pacientů s náhlou zástavou oběhu ovlivnit a individualizovat průběh kardiopulmonální resuscitace?

Výše uvedené klinické studie hodnotící vztah elektrické a mechanické aktivity srdce byly realizovány u pacientů s OHCA v rámci přednemocniční neodkladné péče nebo na urgentním příjmu. I v případě OHCA spatřené zdravotníky uplynul vždy určitý čas do provedení POCUS srdce. Je proto možné, že v případě náhlé zástavy oběhu s bezpulzovou elektrickou aktivitou je v jejím úvodu pseudo-PEA „normální“ a obvyklá a progresse do PEA pouze vyjadřuje přirozený nepříznivý průběh s klesající pravděpodobností reverzibility.

Samotná asociace asystolie a přítomnosti LVMA zdánlivě odporuje přírodním zákonům. Zatímco mechanismy rozpojení elektrické a mechanické aktivity kardiomyocytů ve smyslu vymizení kontrakcí byly podrobně popsány, přítomnost kontrakce kardiomyocytů bez doprovázející elektrické aktivace odporuje všem dosavadním znalostem [31]. Možné vysvětlení je nesprávná interpretace anebo technická chyba při záznamu povrchového EKG, anebo že elektrická aktivita myokardu je při intrakardiálním monitorování přítomna, ale je tak slabá, že ji nelze zaznamenat monitorováním EKG z povrchu těla. Tuto hypotézu autor se svým týmem zkoumal experimentálně, výsledky zatím nejsou zcela zpracovány. Pokud se hypotéza potvrdí, znamenalo by to, že část pacientů klasifikovaných jako OHCA s asystolií ve skutečnosti nemá asystolii, ale nerozpoznanou PEA.

Případný vliv diagnostiky LVMA a její kvantifikace na algoritmus kardiopulmonální resuscitace zatím nebyl studován. Tomuto tématu se autor se svými spolupracovníky výzkumně věnuje a pracovní název konceptu je „ultrasonograficky řízená kardiopulmonální resuscitace“. Otázka pozorování LVMA u pacientů s fibrilací komor a některé z výše uvedených hypotéz jsou předmětem výzkumu popsaného v praktické části.

2.3 Náhlá zástava oběhu a cílená regulace tělesné teploty

2.3.1 Úvod

Návrat spontánní cirkulace po úspěšné kardiopulmonální resuscitaci je následován rozvojem syndromu po srdeční zástavě. Zahrnuje i posthypoxickou encefalopatii, která je hlavní příčinou smrti v poresuscitačním období a také klíčovým faktorem ovlivňujícím dlouhodobou kvalitu života [32]. Jeden z postupů, který může zvýšit šanci na příznivý neurologický výsledek a pravděpodobně snižuje celkovou mortalitu nemocných po OHCA, je cílená regulace tělesné teploty v časně intenzivní péči.

2.3.2 Patofyziologie syndromu po srdeční zástavě

Obnovení životních funkcí kardiopulmonální resuscitací u pacientů s náhlou zástavou oběhu je z evolučního hlediska zcela nepřirozený patofyziologický stav (zdůrazňuji, že v tomto případě pomímám medicínský, etický a filozofický aspekt snahy o záchranu života). V přírodě končí srdeční zástava obvykle smrtí. S tím koresponduje fakt, že výskyt takzvané autoresuscitace, neboli Lazarova syndromu je u člověka extrémně vzácný [33]. Důsledkem toho je, že lidský organizmus nemá k dispozici žádné specifické reparační mechanismy pro řešení následků náhlé zástavy oběhu. Využívá proto mechanismy náhradní, určené k boji s infekcí, k hojení ran apod. Jedná se však o dvojsečný meč a řada těchto náhradních mechanismů naopak organizmus dále poškozuje. Celý komplex dějů vede k rozvoji klinického syndromu po srdeční zástavě (post-cardiac arrest syndrome) [34,35].

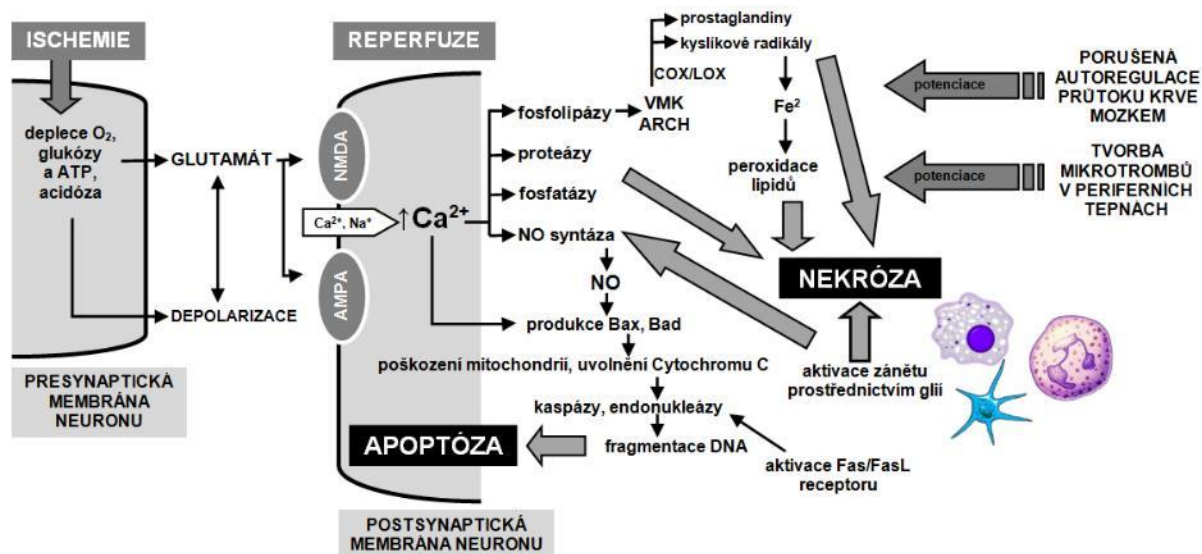
Syndrom po srdeční zástavě tvoří čtyři základní komponenty:

- poškození mozku po srdeční zástavě,
- myokardiální dysfunkce po srdeční zástavě,

- systémová ischemicko-reperfuzní reakce a
- perzistující základní onemocnění [36].

Některé z patofyziologických pochodů syndromu po srdeční zástavě se rozvíjí velmi časně, ještě během srdeční zástavy, jiné jsou spuštěny až po ROSC a vznikají v dalších hodinách. Tím se otvírá časové okno pro potenciální léčebnou intervenci. Nejzávažnější součástí syndromu po srdeční zástavě, která výrazně ovlivňuje časnou mortalitu i dlouhodobou kvalitu života, je poškození mozku po srdeční zástavě [36]. Obrázek 2 shrnuje patofyziologické mechanismy vývoje této komplikace [37]. Klíčovým krokem je spuštění glutamátové neuroexcitační kaskády. Srdeční zástava vede k excesivnímu vyplavení glutamátu, který je prostřednictvím N-methyl-D-aspartátových receptorů následován nadměrným vstupem vápníku do neuronů. Zvýšení intracelulární hladiny vápníku je signálem ke spuštění metabolických a prozánětlivých kaskád, které vedou k neuronální nekróze i apoptóze. Nadměrná hladina intracelulárního vápníku aktivuje fosfatázy a proteázy vedoucí k morfológickému poškození neuronů, fosfolipázy zodpovědné za tvorbu kyslíkových radikálů a inducibilní NO syntázu, která vede ke tvorbě prozánětlivého oxidu dusnatého. Zvýšená produkce oxidu dusnatého také spouští apoptotický proces prostřednictvím aktivace proapoptotických genů Bcl-2 rodiny. Mitochondriální poškození, vyplavení cytochromu C, aktivace kaspáz a endonukleáz vede k fragmentaci DNA a programované neuronální smrti. Tato složitá a nepříznivá metabolická reakce na globální cerebrální ischemii je potencovaná porušenou perfuzí mozku na základě selhání autoregulace průtoku krve mozkiem a tvorby mikrotrombů v periferních cerebrálních arteriích vlivem koagulační dysfunkce [36,37].

Obrázek 2 Celulární a subcelulární mechanismy poškození mozku po srdeční zástavě.



ATP ... adenzin trifosfát, NMDA ... N-methyl-D-aspartátový receptor, AMPA ... amino-3-hydroxy-5-metylisoazol-4-propionátový receptor, NO ... oxid dusný, VMK ... volné mastné kyseliny, ARCH ... kyselina arachidonová, COX ... cyklooxygenáza, LOX ... lipooxygenáza, DNA ... kyselina deoxyribonukleová.

Systolická a diastolická myokardiální dysfunkce po srdeční zástavě je obecný fenomén multifaktoriální etiologie. Hlavním patofyziologickým mechanismem je postischemické omráčení myokardu [38,39]. Myokardiální dysfunkce může být zhoršena podáváním vysokých dávek adrenalinu během neodkladné resuscitace [40]. Na druhou stranu po ROSC je omráčení myokardu po srdeční zástavě reverzibilní stav odstranitelný podáváním katecholaminů [41].

Kritická celotělová ischemie během srdeční zástavy, i když je následovaná úspěšnou reperfuzí, je velmi silným spouštěčem syndromu systémové zánětové odpovědi. Jde o závažný proces, který může vyústit v rozvoj multiorgánové dysfunkce. Základním patofyziologickým mechanismem syndromu systémové zánětlivé odpovědi je cytokinová bouře doprovázená aktivací leukocytů a trombocytů, endoteliální dysfunkcí a systémovou koagulopatií. Průběh onemocnění může být zhoršen akutní relativní či absolutní adrenální dysfunkcí [42].

Náhlá zástava oběhu není nosologická jednotka, ale syndrom. Jde vždy o komplikaci jiného onemocnění. Perzistující vyvolávající patologie může mít negativní vliv na prognózu, zejména pokud je příčinou srdeční zástavy rozsáhlý akutní infarkt myokardu nebo masivní plicní embolie.

2.3.3 Komplexní terapie syndromu po srdeční zástavě

Komplexní terapie syndromu po srdeční zástavě začíná ihned po dosažení ROSC, pokračuje v přednemocniční neodkladné péči v sanitce a následně v nemocnici na jednotce intenzivní péče. Základním cílem, kromě kontroly vitálních funkcí, je utlumení všech uvedených metabolických dějů vedoucích k rozvoji syndromu po srdeční zástavě a spočívá zejména v komplexní neuroprotektivní a kardioprotektivní léčbě včetně řešení základní příčiny srdeční zástavy.

Hlavní součásti intenzivní poresuscitační péče jsou:

- cílená regulace tělesné teploty,
- primární perkutánní koronární intervence (dPCI), pokud je indikovaná,
- kontrola glykemie,
- časná hemodynamická stabilizace,
- kontrola normoventilace,
- diagnostika a léčba křečí [34].

Sunde a spol. ukázali, že přechod od konvenčního pasivního vyčkávacího přístupu ke standardizované aktivní a komplexní léčbě vedené podle předem stanovaného protokolu může zlepšit prognózu nemocných po srdeční zástavě [43]. Další studie toto pozorování potvrdily [44–46]. Proto je zcela zásadní považovat každého pacienta po srdeční zástavě za obecně kriticky nemocného vyžadující komplexní a protokolem vedenou léčbu. Za optimální model péče se aktuálně považuje její centralizace do center péče o nemocné po srdeční zástavě [47].

Nejsofistikovanější součástí komplexního přístupu je zajištění dostupnosti dPCI, její indikace a správné provedení. V posledních letech je vedena diskuze, u kterých pacientů je akutní koronarografie a případně dPCI indikovaná [48]. Za jasnou indikaci je považován nález akutního infarktu myokardu s elevacemi ST úseku (STEMI) na EKG po ROSC. Potenciální kandidáti jsou však všichni pacienti, u kterých není patrná zjevná extrakardiální příčina.

Byla prokázána spojitost mezi hyperglykemií po srdeční zástavě a nepříznivým neurologickým výsledkem. Přesto by však pro vysoké riziko hypoglykemie neměl být používán koncept přísné kontroly glykemie v rozmezí 4,5–6,0 mmol/l. Za akceptovatelné kritérium je považováno udržování glykemie ≤ 10 mmol/l [34,35,49].

Obecně je akceptováno, že včasné dosažení hemodynamické stabilizace u pacientů úspěšně resuscitovaných pro náhlou zástavu oběhu je prospěšné. Bohužel doposud nebyly identifikovány žádné specifické cíle, které by bylo vhodné dosáhnout. Doporučeno je dosáhnout takový střední arteriální tlak, který vede k adekvátní diuréze (1 ml/kg/h) a normalizaci nebo k poklesu laktátu v arteriální krvi, přičemž je třeba vzít v úvahu pacientův obvyklý krevní tlak, příčinu náhlé zástavy oběhu a myokardiální funkci. Ke korekci oběhové nestability je doporučeno podávání tekutin, vazopresorů a případně inotropik [34].

Kontrola normoventilace je důležitou součástí poresuscitační péče z několika důvodů. Zatímco během neodkladné resuscitace je indikovaná ventilace s FiO_2 1,0, poresuscitační období vyžaduje jinou ventilační strategii. Byla publikována řada experimentálních údajů, že hyperoxie může zhoršit neuronální ischemicko-reperfuzní poškození augmentací oxidativního stresu [50]. U nemocných s kraniocerebrálním traumatem může hyperventilace navodit vazokonstrikci mozkových cév s následnou cerebrální ischemií [51]. Hyperventilace také snižuje srdeční výdej na podkladě redukce žilního návratu zvýšením nitrohruďního tlaku [52]. Na druhou stranu, hypoventilace může vést k hypoxii a hyperkapnie může navodit acidózu a zvýšení intrakraniálního tlaku. Hyperoxie může být rovněž škodlivá. Opakovaně bylo pozorováno, že přítomnost hyperoxie v prvních 24 hodinách po neodkladné resuscitaci může být spojena se zvýšenou mortalitou [53]. Proto je pro terapii syndromu po srdeční zástavě doporučeno odstranit hypoxii, ale zabránit hyperoxii a udržovat normokapnii. Toho může být dosaženo opakovanými kontrolami acidobazické rovnováhy a nastavením FiO_2 na hodnotu, která vede k saturaci arteriální krve 94–98% [34].

Epileptoidní křeče, anebo myoklony se vyskytují u 10–40 % nemocných úspěšně resuscitovaných pro OHCA. Jejich výskyt výrazně zvyšuje spotřebu kyslíku a může zhoršit neurologické poškození [54]. Je proto doporučeno podávat antiepileptika po první příhodě (kyselina valproová, levetiracetam, benzodiazepiny, fenytoin, propofol nebo barbituráty) [34]. V potlačení myoklonů je účinný především propofol, klonazepam a levetiracetam. Myorelaxace není řešením, protože odstraňuje pouze vnější projevy abnormální elektrické mozkové aktivity. Pro preventivní podávání antiepileptik nebo pro podávání antiepileptik v případě epileptoidní aktivity na EEG bez klinického korelátu doposud nemáme dostatek důkazů.

Léčba dalších komplikací, jako jsou adrenální dysfunkce, dysfunkce dalších orgánů, infekce apod. se neliší od obecných postupů u kriticky nemocných.

Problematice cílené regulace tělesné teploty se budu věnovat samostatně v dalších kapitolách.

2.3.4 Protektivní mechanismy cílené regulace tělesné teploty

Ischemicko-reperfúzní poškození organismu je velmi komplexní děj. Snížení tělesné teploty nespecifické opatření, které ovlivňuje průběh ischemicko-reperfúzního poškození řadou mechanismů. Hypotermie zejména redukuje intracerebrální metabolickou aktivitu o 7 % na každý 1 °C poklesu teploty mozku a redukuje celotělovou energetickou potřebu organismu [55]. Další mechanismy hypotermické neuroprotektce jsou uvedeny v tabulce 2 [56–65].

Tabulka 2 Neuroprotektivní mechanismy terapeutické mírné hypotermie.

| | |
|--|--|
| <p>■ antiedematózní efekt</p> <ul style="list-style-type: none"> - přizpůsobení průtoku krve mozkometabolickým nárokům - snížení vaskulární permeability - stabilizace hematoencefalické bariéry | <p>■ protizánětlivý efekt</p> <ul style="list-style-type: none"> - suprese tvorby matrixových metaloproteináz - snížení hladiny intracelulárního vápníku - suprese indukibilní NO-syntetázy - suprese produkce interleukinu 6 - snížení tvorby kyslíkových radikálů - suprese aktivace neutrofilů a mikroglíí |
| <p>■ protektce neuronu</p> <ul style="list-style-type: none"> - ochrana DNA před oxidativním stresem - stabilizace buněčné membrány - prevence mitochondriální dysfunkce | <p>■ suprese cerebrálního metabolismu</p> <ul style="list-style-type: none"> - inhibice excesivního vyplavení glutamátu - snížení spotřeby kyslíku a glukózy - potlačení fenoménu „thermo-pooling“ |
| <p>■ antiapoptotický efekt</p> <ul style="list-style-type: none"> - inhibice aktivace kaspáz - prevence vyplavení cytochromu C | |

DNA ... kyselina deoxyribonukleová, NO ... oxid dusný

2.3.5 Hlavní klinické studie

Přestože myšlenka neuroprotektce po náhlé zástavě oběhu snížením tělesné teploty není nová, implementaci této metody do klinické praxe umožnily dvě randomizované multicentrické klinické studie publikované v *New England Journal of Medicine* v roce 2002. Protokol obou klinických studií byl velmi podobný, a přestože probíhaly zcela nezávisle, autoři dosáhli podobné výsledky výrazně podporující ochlazování po OHCA (tabulka 3) [66,67].

Do klinické studie *The European Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA)* bylo zařazeno 275 nemocných úspěšně resuscitovaných pro OHCA s defibrilovatelným iniciálním rytmem. Pacienti byli randomizováni ke konvenční léčbě bez ochlazování nebo k indukci terapeutické mírné hypotermie (TH) o teplotě 32–34 °C v trvání 24 hodin. Kromě příznivého neuroprotektivního efektu v podobě signifikantně nižšího rizika závažné posthypoxické encefalopatie byla ve skupině s TH pozorovaná po 6 měsících nižší mortalita než ve skupině s konvenční léčbou (41 vs. 55 %; $p < 0,05$; RR 0,74; CI 95 % 0,58–0,95; $p < 0,05$) [66].

Do Australské studie Bernarda et al. [67] bylo zařazeno 77 nemocných úspěšně resuscitovaných pro OHCA s fibrilací komor. Pacienti byli následně randomizováni k ochlazení na 32–34 °C v trvání 12 hodin. Jak je uvedeno v tabulce 3, použití TH bylo spojeno s vyšší pravděpodobností dosažení příznivého neurologického výsledku při propuštění z nemocnice.

Nielsen et al. publikovali v roce 2014 doposud největší randomizovanou klinickou studii, která hodnotí klinický efekt cílené regulace tělesné teploty u nemocných resuscitovaných pro OHCA (*The Target Temperature Management 33°C versus 36°C after Out-of-Hospital Cardiac Arrest (TTM)*) [68]. 950 nemocných úspěšně resuscitovaných pro OHCA s pravděpodobnou kardiální etiologií bez ohledu na

iniciální rytmus bylo randomizováno k cílené regulaci tělesné teploty na 33 nebo 36 °C po dobu 28 hodin (včetně indukční fáze) s následným řízeným ohříváním na 37 °C rychlostí 0,5 °C/hod. Poté bylo cílem udržet tělesnou teplotu <37,5 °C až do uplynutí 72 hodin od srdeční zástavy. Hodnoceno bylo 939 pacientů. V okamžiku ukončení studie (180 dní po zařazení posledního pacienta) nebyl zjištěn rozdíl v mortalitě v obou skupinách (skupina 33 °C: 50 %; skupina 36 °C: 48 %; $p=0,510$). 180 dní od OHCA byl zaznamenán špatný neurologický výsledek (hodnota cerebral performance category, CPC, 3–5) u 54 % nemocných ve skupině s 33 °C a 52 % ve skupině s 36 °C. Nebyl tedy zjištěn prospěch indukce TH ve srovnání s normotermií [68].

Tabulka 3 Výsledky randomizovaných klinických studií hodnotících efekt cílené regulace tělesné teploty u pacientů po OHCA.

| | TH skupina (%) | skupina bez regulace tělesné teploty (%) | skupina s normotermií (36 °C) | RR | p |
|---|----------------|--|-------------------------------|------|-------|
| příznivý neurologický nález při propuštění z nemocnice | | | | | |
| HACA Study Group Trial | 53 | 36 | - | 1,50 | 0,006 |
| Bernard et al. | 49 | 26 | - | 1,75 | 0,052 |
| příznivý neurologický nález po 6 měsících | | | | | |
| HACA Study Group Trial | 52 | 36 | - | 1,44 | 0,009 |
| TTM studie | 46 | - | 48 | 1,01 | 0,870 |

OHCA ... mimonemocniční náhlá zástava oběhu, RR ... relativní riziko, HACA ... The European Hypothermia After Cardiac Arrest, TH ... terapeutická hypotermie, TTM ... The Target Temperature Management 33 °C versus 36 °C after Out-of-Hospital Cardiac Arrest

2.3.6 Indikace a kontraindikace cílené regulace tělesné teploty u nemocných resuscitovaných pro náhlou zástavu oběhu

Poslední evropská doporučení pro poresuscitační péči u pacientů úspěšně resuscitovaných pro náhlou zástavu oběhu uvádí následující indikace a doporučení:

- cílená regulace tělesné teploty je doporučena u dospělých nemocných úspěšně resuscitovaných pro OHCA s iniciálním defibrilovatelným rytmem a s přetrvávajícím bezvědomím po ROSC (silné doporučení, nízká kvalita evidence),
- cílená regulace tělesné teploty může být použita u dospělých nemocných úspěšně resuscitovaných pro OHCA s iniciálním nedefibrilovatelným rytmem a s přetrvávajícím bezvědomím po ROSC (slabé doporučení, velmi nízká kvalita evidence),
- cílená regulace tělesné teploty může být použita u dospělých s náhlou zástavou oběhu v nemocnici (IHCA) s jakýmkoliv iniciálním rytmem a přetrvávajícím bezvědomím po ROSC (slabé doporučení, velmi nízká kvalita evidence),
- u nemocných, u kterých je metoda cílená regulace tělesné teploty použita je doporučeno udržovat konstantní cílovou tělesnou teplotu v rozmezí 32–36 °C (silné doporučení, střední kvalita evidence),
- udržování cílové tělesné teploty během protokolu cílené regulace tělesné teploty by mělo trvat alespoň 24 hodin (slabé doporučení, velmi nízká kvalita evidence),
- zda mohou některé subpopulace nemocných po náhlé zástavě oběhu více profitovat z cílové tělesné teploty v rozmezí 32–34 °C nebo 36 °C není známé [34].

Kontraindikací metody cílové regulace tělesné teploty je málo a doporučený postup uvádí pouze dvě, a to že dosažení cílové teploty 33 °C není doporučeno v případě

závažné infekce a preexistující koagulopatie (trombolytická léčba není kontraindikací) [34].

2.3.7 Cílová skupina pacientů pro cílenou regulaci tělesné teploty po náhlé zástavě oběhu

Náhlá zástava oběhu je klinický syndrom, který postihuje velmi heterogenní skupinu pacientů zejména s ohledem na vyvolávající příčinu. Průběh a prognóza, i v případě poskytnuté kvalitní kardiopulmonální resuscitace jsou ovlivněné mnoha faktory: příčinou náhlé zástavy oběhu, komorbiditami, časovým prodlením do zahájení resuscitace i následnou poresuscitační péčí. Výrazně se odlišují pacienti s OHCA a s IHCA. Cílená regulace tělesné teploty je však považována za univerzální léčebnou metodu, proto je doporučena prakticky u všech pacientů po náhlé zástavě oběhu. Síla a kvalita důkazů je ale, kromě pacientů po OHCA s iniciálním rytmem fibrilace komor velmi nízká [34]. Je také možné, že pro některé klinicky definované podskupiny pacientů je vhodné různá cílová tělesná teplota, různé trvání a různé načasování metody.

2.3.8 Načasování zahájení cílené regulace tělesné teploty

Optimální načasování zahájení cílené regulace tělesné teploty po náhlé zástavě oběhu není doposud známé. Na experimentálním modelu srdeční zástavy bylo opakovaně prokázáno, že největší protektivní účinek TH se projeví, pokud je cílová tělesná teplota dosažena během srdeční zástavy. Snižuje se, ale je zachován v případě zahájení po ROSC [69–72].

Bohužel, podobně jednoznačné výsledky nebyly pozorovány v klinické medicíně. Vztah optimálního načasování zahájení cílené regulace tělesné teploty a prognózy lze hodnotit podle několika typů dostupné klinické evidence:

- data z registrů,
- klinické studie hodnotící přednemocniční zahájení TH,
- observační studie sledující tělesnou teplotu při přijetí pacienta do nemocnice.

Nielsen et al analyzovali skandinávský registr 986 nemocných léčených TH po OHCA a nejistili závislost neurologického výsledku a časového intervalu od ROSC do zahájení TH (medián 90 min) a do dosažení cílové tělesné teploty (medián 260 min) [73]. Naopak, Sendelbach et al. analyzovali soubor 172 nemocných léčených TH po OHCA a zjistili, že každých 5 minut zdržení v zahájení TH po ROSC (průměr 94,4 min) byl spojen s vyšším rizikem nepříznivého neurologického výsledku při propuštění z jednotky intenzivní péče (OR 1,06; 95 % CI 1,02–1,10), z nemocnice (OR 1,06; 95 % CI 1,02–1,11), a měsíc po propuštění z nemocnice (OR 1,08; 95 % CI 1,03–1,13) [74]. Wolff et al. pozorovali na malém souboru 49 nemocných úspěšně resuscitovaných pro IHCA identifikovali rychlejší čas do dosažení cílové tělesné teploty jako nezávislý pozitivní prediktor příznivého neurologického výsledku (OR 0,69; 95 % CI 0,51–0,98) [75]. Z uvedených studií je zjevné, že relativně srovnatelná doba do zahájení ochlazování a do dosažení cílové tělesné teploty může vést k různým výsledkům.

Lee et al. retrospektivně zhodnotili soubor 515 pacientů léčených TH po OHCA odlišným způsobem. Paralelně analyzovali nejenom čas od ROSC do zahájení ochlazování, ale také čas od zahájení ochlazování do dosažení cílové tělesné teploty. Zjistili, že kratší čas od ROSC do zahájení ochlazování byl spojen s vyšší šancí na

příznivý neurologický výsledek (OR 1,110; 95 % CI 1,025–1,202), zatímco čas od zahájení ochlazování do dosažení cílové tělesné teploty nepredikoval neurologický výsledek (OR 0,954; 95 % CI 0,852–1,067) [76].

Doposud byla realizovaná řada klinických studií hodnotících efekt přednemocničního zahájení ochlazování, a to jak po ROSC, tak během kardiopulmonální resuscitace. Podrobněji je toto téma zpracované ve speciální kapitole. Ve všech studiích byl prokázán statisticky významný pokles tělesné teploty ve srovnání s kontrolní skupinou, rychlejší čas do dosažení cílové tělesné teploty, ale nebyl zjištěn vliv na mortalitu a neurologický výsledek [77,78].

Bylo publikováno několik prací, které dokumentovaly, že nižší spontánní tělesná teplota pacientů úspěšně resuscitovaných pro OHCA zaznamenaná při přijetí v nemocnici je nezávislým prediktorem špatného neurologického výsledku a vyšší mortality [79–81]. Tyto pozorování však nelze hodnotit jako negativní efekt cílené regulace tělesné teploty. Nižší spontánní tělesná teplota při přijetí je pravděpodobně pouze markerem většího akutního porušení integrity orgánových a regulačních funkcí včetně termoregulace. Zároveň ukazují velkou heterogenitu pacientů úspěšně resuscitovaných pro OHCA.

Na základě uvedeného nelze v současnosti explicitně stanovit žádné uniformní doporučení pro optimální načasování zahájení cílené regulace tělesné teploty po OHCA. Doporučení začít co možná nejdříve, které bylo uvedeno v evropských doporučených postupech z roku 2010 bylo z aktuálních doporučení vyjmuto [34,35]. V případě cílové tělesné teploty 36 °C nečiní čas zahájení žádný praktický problém, tělesná teplota je pouze aktivně udržována a s tím je možné v nemocnici začít ihned. Pokud je cílová tělesná teplota 32-34 °C, v současnosti není doporučeno přednemocniční zahájení ochlazování, ale domnívám se, že v nemocnici by mělo být

zahájeno co nejdříve tak, aby to nebránilo další komplexní péči. Je třeba zdůraznit, že absence doporučení stran časování není vyjádřením škodlivosti časného zahájení cílené regulace tělesné teploty, ale pouze nedostatku důkazů. Je možné, že některá definovatelná podskupina pacientů ze široké škály různých příčin náhlé zástavy oběhu z co nejčasnějšího zahájení cílené regulace tělesné teploty profituje a některá ne.

2.3.9 Optimální rychlost ochlazování

Toto téma je relevantní pouze u pacientů, u kterých je cílová tělesná teplota nižší než aktuální, tedy obvykle v případě výběru cílové tělesné teploty 32–34 °C. V odborné literatuře nalezneme opět inkoherentní a rozporuplná data. Několik autorů publikovalo výsledky retrospektivních studií, které svědčily pro závislost příznivého neurologického na rychlosti dosažení cílové tělesné teploty ve smyslu čím rychleji, tím lépe [74,75,82]. Naopak, Haugk et al. publikovali opačné zjištění, při analýze 588 pacientů zjistil, že rychlejší čas od ROSC do dosažení cílové teploty byl spojen s horší prognózou [83]. Lee et al. nezjistili žádnou asociaci mezi časem od zahájení ochlazování do dosažení cílové tělesné teploty [76].

Proto ani na tak jednoduchou otázku, jaká je optimální rychlost ochlazování v současnosti není jasná odpověď. Je to zapříčiněno metodologickou heterogenitou publikovaných studií, výraznou heterogenitou pacientů s náhlou zástavou oběhu i používáním různých typů ochlazovacích zařízení. Rychlost ochlazování je výsledkem interakce ochlazovací účinnosti použité metody, ochladitelnosti pacienta v závislosti na intenzitě kontraregulačních patofyziologických mechanismů a míře jejich potlačení. Je proto nutné postupovat individuálně v kontextu celkového klinického stavu.

2.3.10 Optimální cílová tělesná teplota

Optimální cílová tělesná teplota v rámci cílené regulace tělesné teploty v současnosti není přesně definovaná. Původně bylo na základě dvou randomizovaných klinických studií, observačních studií a retrospektivních analýz silně doporučeno dosažení TH v rozmezí 32-34 °C [35,66,67]. Ke změně názoru došlo po publikaci TTM studie, ve které nebyl prokázán vliv TH na přežívání a neurologický výsledek ve srovnání s normotermií 36 °C [68]. V posledních doporučeních z roku 2015 je u nemocných, u kterých je metoda cílené regulace tělesné teploty použita doporučeno udržovat konstantní cílovou teplotu v rozmezí 32-36 °C [34]. Toto široké rozmezí nejde podle současného poznání nijak více upřesnit a ani nelze identifikovat, jestli je pro některou subpopulaci pacientů po OHCA výhodnější udržování normotermie nebo indukce TH. Tuto otázku by mohla zodpovědět pouze rozsáhlá randomizovaná studie porovnávající řízenou mírnou hypotermii, řízenou normotermií a spontánní průběh bez kontroly tělesné teploty (resp. se zamezením hypertermie >38 °C). Není také známé, jestli by pacienti profitovali z indukce střední hypotermie <32 °C. Aktuálně probíhá klinická studie Mild Versus Moderate Therapeutic Hypothermia in Out-of-hospital Cardiac Arrest Patients (CAPITALCHILL, NCT02011568), která by mohla pomoci zodpovědět tuto otázku.

V odborné komunitě v současnosti nepanuje shoda ohledně výběru cílové tělesné teploty u pacientů po srdeční zástavě. Na některých pracovištích je preferována 36 °C, na jiných 32-34 °C, resp. 33 °C. Pro oba přístupy je možné nalézt řadu argumentů pro i proti. Je paradoxem, že aktuální doporučení umožňují použití i teploty 35 °C. Pro tuto cílovou teplotu však neexistují žádné důkazy. Naopak, panuje všeobecná shoda, že důležité je cíleně regulovat tělesnou teplotu jako takovou a především zabránit hypertermii, která zhoršuje prognózu pacientů [84,85].

Osobní názor autora založený na analýze publikovaných informací a zkušeností s léčbou pacientů po srdeční zástavě je, že v případě pacientů se spatřenou OHCA kardiální etiologie a s prakticky ihned zahájenou kardiopulmonální resuscitací (základní nebo rozšířenou) lze použít protokol udržování normotermie 36 °C. U ostatních pacientů je třeba vždy primárně zvážit indukci TH 32-34 °C, a teprve v případě kontraindikace zvolit udržování normotermie.

2.3.11 Vhodná termoregulační metoda

Ideální metoda pro cílenou regulaci tělesné teploty umožňuje rychlé a spolehlivé dosažení cílové tělesné teploty, spolehlivé udržování cílové tělesné teploty s minimálními fluktuacemi, lze ji použít na ochlazování i ohřívání pacienta, neinterferuje s dalšími léčebnými postupy, je dobře tolerovaná a má minimum nežádoucích účinků vyplývajících z metody. Některé z metod se této definici velmi přibližují.

K cílené regulaci tělesné teploty jsou v současnosti k dispozici následující postupy:

- povrchové ochlazování prostými ledovými obklady,
- povrchová regulace chladicí matrací/gelovými obklady s cirkulací vzduchu nebo vody,
- regulace endovaskulárním katetrem,
- regulace pomocí mimotělního oběhu,
- selektivní ochlazování hlavy intranazální aplikací chladicího média, chladicí čepicí, nebo lokální ochlazování krčních cév chladícím límcem,
- rychlá intravenózní aplikace chladného krystaloidního roztoku,
- další doplňkové metody [37].

2.3.11.1 Povrchová regulace tělesné teploty

Povrchové regulace tělesné teploty ochlazování je jednoduchá a technicky prověřená metoda. Již v roce 2007 ji v České republice používalo 96 % všech jednotek intenzivní péče používajících TH v akutní poresuscitační péči a byla hlavním ochlazovacím postupem v klíčových randomizovaných klinických studiích [66–68,86]. K povrchovému ochlazování je možné využít široké spektrum prostředků. Nejjednodušší formou je přikládání jednoduchých ledových obkladů. Tato metoda je v posledních letech nahrazovaná sofistikovanějšími postupy. Lze s ní docílit dosažení cílové tělesné teploty, ale ochlazovací rychlost je nízká (přibližně 0,3-0,8 °C/60 min), neumožňuje automatickou zpětnou vazbu a důsledkem je velmi častý výskyt fenoménu nadměrného ochlazení (u 41-63 % nemocných). Některé analýzy menších souborů naznačují, že tento fenomén může být spojen s horší prognózou pacientů [87,88]. Není jasné, zda prognózu zhoršuje přímo nadměrné ochlazení, zda je tento jev pouze markerem primárně horší prognózy pacientů nebo jde o náhodnou asociaci. Přesto je tento problém nutné brát v úvahu a na zachování správného terapeutického rozmezí tělesné teploty. Metoda je náročná i ošetrovatelsky a je nutné zabránit přímému kontaktu ledových obkladů s kůží.

Na trhu je také k dispozici systém gelových obkladů na bázi perfluorokarbonu s vysokou tepelnou vodivostí a s referovanou ochlazovací rychlostí až 1,2 °C/30 min. [89].

Na pacienta je také možné aplikovat proud chladného vzduchu. Jde o postup bez publikované evidence účinnosti a bezpečnosti.

Matracový termoregulační systém s cirkulací vzduchu je o něco méně náročnější, nicméně neumožňuje spolehlivou zpětnovazebnou regulaci.

Daleko sofistikovanější je využití termoregulačních systémů s cirkulací vody prostřednictvím chladící matrace (obrázek 3) nebo speciálních nalepovacích obkladů (obrázek 4). Ochlazovací rychlost je přibližně 1,5 °C/60 min, automatická zpětná vazba na základě kontinuálního monitorování tělesné teploty významně snižuje výskyt nadměrného ochlazení o 30 % (Obr. 2) a ošetrovatelsky jde o relativně nenáročný systém [87]. Tento systém používáme i na našem pracovišti.

Obrázek 3 Matracový ochlazovací systém s cirkulací vody.



Z databáze Kardiologického oddělení Krajské nemocnice Liberec, a.s. (s laskavým svolením MUDr. P. Telekese).

Obrázek 4 Ochlazovací systém pomocí nalepovacích obkladů s cirkulací vody.



Z databáze autora.

2.3.11.2 Regulace tělesné teploty pomocí endovaskulárního katétru

Principem endovaskulárního katérového termoregulačního systému (EKT) je speciální katétr zavedený do dolní duté žíly, ve kterém prostřednictvím extrakorporální regulační jednotky cirkuluje chladný fyziologický roztok bez přímého kontaktu s krví (obrázek 5).

Použití EKT bylo publikováno v řadě indikací, jak jsou léčba hypertermie a udržování normotermie u kriticky nemocných, při indukci TH u pacientů s kraniocerebrálním traumatem, s cévní mozkovou příhodou, s akutním infarktem myokardu, při navození TH v rámci prevence kontrastové nefropatie a také opakovaně při indukci TH po srdeční zástavě [37,90,91]. Řada klinických studií prokázala dobrou ochlazovací účinnost a spolehlivost při použití u pacientů v poresuscitační péči [75,92–95]. Všichni autoři pozorovali nízký anebo obvyklý výskyt krvácivých, infekčních a oběhových komplikací charakteristických pro nemocné po srdeční zástavě. Metoda má i svoje limity. Pichon et al. udržovali TH po dobu 36 hod a přes dlouhou řízenou ohřívací fázi (vzestup TT o 0,3 °C/hod.) pozorovali následnou hypertermii až u 74 % pacientů [96]. Wolffovi et al. se u 22 % nemocných nepodařilo metodou EKO dosáhnout cílovou TT 33 °C [75].

Obrázek 5 Endovaskulární katérový termoregulační systém.

Levá část obrázku ilustrující reálné připojení zapůjčena z databáze Kardiologického oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha (s laskavým svolením doc. MUDr. P. Ošťádal, Ph.D.).

2.3.11.3 Regulace pomocí mimotělního oběhu

K regulaci tělesné teploty pomocí mimotělní cirkulace krve lze použít kardiopulmonální bypass, veno-venózní okruh kontinuální hemoelimační metody doplněný o chladicí jednotku či různé jednoúčelové experimentální prototypy veno-venózního okruhu [97–99]. Jedná se o velmi rychlé metody. Pro technickou náročnost a dostupnost alternativních ochlazovacích metod není těmto invazivním technikám v klinické medicíně věnována velká pozornost.

2.3.11.4 Selektivní ochlazování hlavy intranazální aplikací chladícího média, chladící čepicí, nebo lokální ochlazování krčních cév chladícím límcem

Nejdéle jsou k praktickému využití k dispozici chladicí helmy a chladicí čepice. Hachimi-Idrissi et al. [100] randomizovali 16 nemocných resuscitovaných pro srdeční zástavu s asystolií nebo elektromechanickou disociací k navození TH metodou chladicí helmy a 14 pacientů ke standardní terapii. Cílové tělesné teploty 34 °C v močovém měchýři dosáhli za 180 min a v zevním zvukovodu za 60 min. Procedura byla bezpečná, a zatímco v hypotermické skupině přežili s příznivým neurologickým výsledkem 2 pacienti, v kontrolní skupině žádný. Storm et al. [101] indukovali TH v přednemocniční neodkladné péči u 20 pacientů s OHCA pomocí chladicí čepice. Do přijetí do nemocnice poklesla tympanická teplota z 35,5 na 34,4 °C ($p < 0,001$). Chladicí čepice jsou využívány zejména u dětí. Pro vyšší poměr povrchu hlavy k povrchu celého těla je u dětí tato metoda efektivnější než u dospělých a indukuje i celotělovou hypotermii. V posledních letech jsou tyto metody vytlačovány celotělovými metodami.

Intranazální ochlazování funguje na principu intranazální aplikace perfluorokarbonového spreje, který ochlazuje nosohltan na cca 4 °C a následně

ochlazuje mozek. V klinické randomizované studii PRINCE (Pre-ROSCIntraNasal Cooling Effectiveness) bylo 193 nemocných randomizováno k běžné přednemocniční péči bez ochlazovacích pokusů nebo k intranazálnímu ochlazování zahájené během kardiopulmonální resuscitace [102]. Vstupní tympanická teplota byla v obou skupinách podobná, nicméně v intervenční skupině byla při předání v nemocnici výrazně nižší než v kontrolní skupině ($34,2 \pm 1,5$ °C vs. $35,5 \pm 0,9$ °C; $p=0,001$). Procedura byla bezpečná a v ochlazovací skupině byl zjištěn trend k vyšší pravděpodobnosti dosažení příznivého neurologického výsledku (44 vs. 31 %; $p=0,26$). Tato metoda však není určena k dlouhodobé regulaci tělesné teploty, je velmi nákladná a v současnosti není na trhu dostupná.

Ochlazování krčním límcem s vyjímatelným chladícím obkladem je elegantní, jednoduchý a levný systém [103]. Snížení tělesné teploty je navozeno ochlazováním krve v karotických tepnách.

2.3.11.5 Rychlá intravenózní aplikace chladného krystaloidního roztoku

Rychlá intravenózní aplikace chladného krystaloidního roztoku (RIVAK) o teplotě 4 °C v dávce 30 ml/kg během 20-30 minut do periferní žíly může snížit tělesnou teplotu přibližně o 1,1-2,5 °C. Při použití v přednemocniční neodkladné péči bylo referováno dosažení tělesné teploty <34 °C u 25-50% nemocných ještě před předáním v nemocnici [93,104–110]. V nemocnicích v České republice tuto metodu používalo až 81 % pracovišť, které poskytovaly akutní intenzivní poresuscitační péči [111]. Bylo publikováno několik klinických studií s RIVAK testujících technickou účinnost a bezpečnost metody (tabulka 4). Ve většině byl roztok podáván po ROSC, u některých dokonce již během kardiopulmonální resuscitace. Menší studie neodhalily žádné vedlejší nežádoucí účinky tohoto postupu. Přes metodologickou heterogenitu z nich

vyplývalo, že postup je velmi bezpečný. Plicní edém byl pozorován pouze u 1 % nemocných. Nebyly identifikovány žádné klinicky relevantní změny elektrolytů, acidobazické rovnováhy a oxygenace, krevního obrazu či koagulačních parametrů [93,106,107]. Nedošlo k významným změnám plicních tlaků levé a pravé komory a nebyla pozorována změna ejekční frakce levé komory [107]. Metoda byla srovnatelně účinná při použití v nemocnici i v přednemocniční neodkladné péči. Kim et al. publikovali v roce 2014 velkou randomizovanou klinickou studii, ve které randomizovali 1359 pacientů úspěšně resuscitovaných paramediky pro OHCA k rychlému nitrožilnímu podání 2000 ml fyziologického roztoku o teplotě 4 °C v přednemocniční péči co nejrychleji po ROSC nebo ke standardnímu postupu bez jakýchkoliv ochlazovacích pokusů. Intervence nevedla ke zlepšení (ani ke zhoršení) přežívání a šance na příznivý neurologický výsledek u pacientů s defibrilovatelným ani s nedefibrilovatelným rytmem ve srovnání s kontrolní skupinou. Podání chladného roztoku snížilo statisticky významně tělesnou teplotu při předání v nemocnici (o 1,2-1,3 °C), ale bylo spojeno s vyšším výskytem rentgenologického obrazu plicního edému na prvním snímku provedeném v nemocnici (41 versus 30 %; $p < 0,001$), s častější indikací podání diuretik v prvních dvanácti hodinách (18 versus 13 %; $p = 0,010$) a s častějším výskytem opakování srdeční zástavy během transportu (26 versus 18 %; $p = 0,008$) [112]. V další poměrně velké klinické studii s podobným designem Scales et al. randomizovali 585 pacientů úspěšně resuscitovaných pro OHCA k RIVAK nebo k postupu bez přednemocničního ochlazování a zjistili podobné výsledky stran neurologického výsledku a poklesu tělesné teploty, ale použití RIVAK nevedlo k nárůstu epizod opakování srdeční zástavy během transportu (7,5 versus 8,2 %; $p = 0,370$) a naopak u pacientů v intervenční skupině byl výskyt plicního edému při přijetí nižší (12 versus 18 %; $p = 0,040$).

Obecně je RIVAK metoda, která vede k rychlému ochlazení, nicméně i přes opakované následné aplikace chladného roztoku selhává v dlouhodobém udržení terapeutické teploty [106]. Proto je velmi důležité na ni navázat další ochlazovací metodou, nebo použít kombinaci více metod od začátku.

Účinnější, než aplikace krystaloidního roztoku může být podání ledové tříště sestávající z mikročástic ledu a fyziologického roztoku. Tento postup byl však testován zatím pouze ve zvířecím experimentu a zkoumaný roztok na trhu není k dispozici [113].

Přes dobré zkušenosti s metodou RIVAK je na základě publikace Kim et al. v doporučeních ERC pro poresuscitační péči uvedeno, že přednemocniční ochlazování pomocí rychlé nitrožilní infuze velkého objemu chladného roztoku ihned po ROSC není indikován. Podání chladného roztoku ale může být účelné v případě, že pacient je dobře monitorován a cílem je dosažení nižší tělesné teploty [34]. Toto doporučení, přestože je specifikováno pro použití metody v rámci přednemocničního ochlazování s podáním velkého objemu chladného roztoku vedlo obecně k výraznému, a podle autora této habilitační práce nekritickému ústupu v používání metody i v nemocnici. Další podrobnosti této problematiky jsou diskutovány v odpovídající praktické části.

Tabulka 4 Přehled klinických studií testujících ochlazování metodou RIVAK.

| TERAPEUTICKÁ HYPOTERMIE INDUKOVANÁ PO ROSC | | | | | | |
|--|------------|----------------|----------------------------------|---|---|--------|
| N | TYP STUDIE | DÁVKA | OCHLAZOVACÍ ÚČINNOST | CPC 1 NEBO 2 | NUL RIVAK | CITACE |
| 125 | RCT | 500-2000 ml FR | pokles TT o 1,1±1,0°C (p<0,001) | TH skupina: 33% kontrolní skupina: 29% | ne | [105] |
| 13 | nonRCT | 30 ml/kg RR | pokles TT z 35,8 na 34,0 °C | 31% | ne | [108] |
| 37 | RCT | 27 ml/kg FR | pokles TT o 1,5±0,8 (p<0,001) | TH skupina: 42% kontrolní skupina: 44% | ne | [114] |
| 99 | nonRCT | chladný FR | TT<35°C při přijetí u 41% | - | ne | [115] |
| 163 | RCT | 1500 ml HR | pokles TT o 1,4 °C (p<0,001) | TH skupina: 12 % kontrolní skupina: 9% | ne | [116] |
| 234 | RCT | 1900 ml RiR | pokles TT o 0,8 °C (p<0,001) | TH skupina: 47,5% kontrolní skupina: 52,5% | ne | [117] |
| 1359 | RCT | 2000 ml FR | pokles TT o 1,2-1,3 °C (p<0,001) | pacienti s VF TH skupina: 57,5% kontrolní skupina: 61,9% pacienti s nonVF TH skupina: 14,4% kontrolní skupina: 13,4% | plicní edém (41 vs. 30 %) opakování OHCA v terénu (26 vs. 21%) | [112] |
| 585 | RCT | 2000 ml FR | - | TH skupina: 29% kontrolní skupina: 26% | ne | [118] |
| TERAPEUTICKÁ HYPOTERMIE INDUKOVANÁ BĚHEM SRDEČNÍ ZÁSTAVY | | | | | | |
| N | STUDIE | DÁVKA | OCHLAZOVACÍ ÚČINNOST | CPC 1 NEBO 2 | NUL RIVAK | CITACE |
| 5 | nonRCT | 14 ml/kg RR | pokles TT o 2,5°C | 0% | ne | [109] |
| 33 | nonRCT | 2000 ml FR | pokles TT o 2,1±0,3°C | 9% | ne | [119] |

N ... počet pacientů, RCT ... randomizovaná klinická studie, FR ... fyziologický roztok, RiR ... Ringerův laktátový roztok, HR ... Hartmannův roztok, TT ... tělesná teplota, CPC ... cerebral performance category (skóre 1 nebo 2 znamená příznivý neurologický výsledek), TH ... terapeutická mírná hypotermie, VF ... fibrilace komor

2.3.11.6 Další ochlazovací metody

V praxi byly poměrně často (v České republice v roce 2007 až 56 % pracovišť) používány pomocné ochlazovací metody jako výplach žaludku, anebo močového měchýře ledovým roztokem a výplach peritoneální dutiny chladným roztokem. Pro tyto metody je však k dispozici minimální evidence o bezpečnosti a pro dostupnost spolehlivějších a bezpečných metod jsou v současnosti již opuštěny [120–122].

Experimentální metody jako ochlazování pomocí umělé plicní ventilace, aplikací velkého objemu chladného roztoku do aorty nepronikly do klinické praxe.

2.3.11.7 Porovnání termoregulačních metod a vliv na prognózu pacientů

Jak bylo uvedeno výše, některé metody (zejména RIVAK), jsou vhodné pouze k indukci TH, nikoliv k realizaci celého léčebného protokolu.

Porovnání jednotlivých metod, zejména povrchového ochlazování pomocí chladicí matrace a EKT nezjistilo vliv jednotlivých metod na prognózu pacientů, pouze EKT je spojené se stabilnějším udržením cílové tělesné teploty [123–125].

2.3.12 Trvání léčby

V doporučeních vydaných v roce 2010 bylo uvedeno, že TH by měla být aplikována po dobu 12–24 hodin [35]. Jednalo se o konsenzuální rozhodnutí na základě výsledku dostupných klinických studií [66,67]. Ve studii TTM byla doba dosažení cílové teploty a jejího udržování 28, takže faktické trvání udržování cílové tělesné teploty bylo cca 24 hodin [68]. Aktuálně je doporučeno cíleně regulovat tělesnou teplotu u úspěšně resuscitovaných pacientů po OHCA alespoň 24 hodin [34]. Je možné, že delší trvání může mít příznivý vliv na klinický výsledek. Odpovědí by mohli být výsledky doposud

probíhající klinické studie Time-differentiated target temperature management (NCT01689077).

2.3.13 Tělesná teplota po ukončení protokolu cílené regulace tělesné teploty

Reaktivní hypertermie je častým fenoménem po ukončení protokolu cílené regulace tělesné teploty a je spojena s horším neurologickým výsledkem [126,127]. Proto je v současnosti preferováno řízené ohřívání pacienta s konsenzuálně stanovenou rychlostí 0,25-0,5 °C/hod a zabránění horečce po dobu 48–72 hodin po srdeční zástavě [34].

2.3.14 Vedlejší účinky terapeutické mírné hypotermie

Terapeutická mírná hypotermie může být, tak jako každá jiná léčebná metoda, doprovázená nežádoucími účinky [57,88,128]. Mohou být způsobené ochlazovacím zařízením a technikou ochlazování nebo navozením hypotermie jako takové. Zatímco první zmíněné jsou zřídka, ty druhé velmi časté. Je třeba mít na paměti, že spíše, než o nežádoucí účinky hypotermie se jedná o fyziologické a očekávatelné vedlejší efekty navozené hypotermií. Tabulka 5 shrnuje typické vedlejší efekty TH [129]. Často je navíc obtížné až nemožné rozlišit, zda je konkrétní nežádoucí účinek vyvolán TH nebo je následkem syndromu po srdeční zástavě. Jedná se zejména o syndrom šoku po srdeční zástavě. Postihuje 18–50 % nemocných. I když TH navozuje chladovou diurézu, hypovolemii, bradykardii a pokles srdečního výdeje, myokardiální dysfunkce po srdeční zástavě a perzistující základní onemocnění se mohou projevit stejně. Zároveň bylo prokázáno, že TH nezhoršuje průběh syndromu po srdeční zástavě i za přítomnosti šoku [44]. Další časté vedlejší účinky TH jsou pneumonie, srdeční arytmie, metabolické dysbalance a křeče. Nielsen et al. prokázali na souboru 765

nemocných, že setrvalá hyperglykemie a křeče jsou spojeny s vyšší mortalitou nemocných, zatímco jiné vedlejší účinky TH ne [129]. Randomizované klinické studie zjistily srovnatelnou incidenci všech vedlejších účinků TH s léčbou bez použití TH kromě sepse a pneumonie, pro které byl popsán trend k vyššímu výskytu u ochlazovaných pacientů [66,67].

Výskyt nežádoucích účinků spojených s technikou ochlazování závisí na použité metodě. Povrchové ochlazování může vyvolat omrzliny, RIVAK metoda může vést k rozvoji plicního edému, EKT může být komplikováno hlubokou žilní trombózou [37]. Výskyt těchto nežádoucích účinků lze minimalizovat správným používáním TH. TTM s cílovou teplotou 36 °C není spojeno s žádnými dokumentovanými vedlejšími účinky.

Všeobecným důsledkem snižování tělesné teploty je třes. Vede ke zvýšení spotřeby kyslíku v organismu a jde o nežádoucí jev, který navíc snižuje efektivitu ochlazování. K jeho potlačení lze použít nefarmakologické i farmakologické metody v podobě aktivního ohřívání míst, kde je soustředěno nejvíce termoreceptorů (dlaně a chodidla). Dojde k jakémusi „oklamání receptorů a pacient tak snáší nižší tělesnou teplotu podstatně lépe. Dál je možné použít substituci magnézia, podávání antipyretik a adekvátní sedaci [130].

Tabulka 5 Vedlejší účinky terapeutické hypotermie (podle Nielsen et al., 2009).

| vedlejší účinky TH | četnost (%) |
|--|--------------------|
| pneumonie | 40–50 |
| arytmie | 33 |
| recidiva srdeční zástavy | 7–11 |
| metabolické dysbalance | |
| setrvalá hyperglykemie >8 mmol/l | 37 |
| hypokalémie <3 mmol/l | 18 |
| hypomagnezémie | 18 |
| hypofosfatémie | 19 |
| hyperamylazémie | 12 |
| křeče | 24 |
| závažné krvácení | 3–6 |
| sepsy | 4 |

2.3.15 Poznámky k protokolu cílené regulace tělesné teploty

Během cílené regulace tělesné teploty je nutné věnovat velkou pozornost udržování normálního vnitřního prostředí, brát v úvahu vliv hypotermie na farmakokinetiku a farmakodynamiku podávaných léků (zejména antiagregancií) a počítat s tím, že indukce hypotermie oddaluje možnost validního neurologického prognózování [131,132].

2.3.16 Přednemocniční terapeutická mírná hypotermie po náhlé zástavě oběhu

Na základě výsledků experimentálních studií a patofyziologických znalostí o ischemicko-reperfuzním poškození u pacientů úspěšně resuscitovaných pro náhlou zástavu oběhu byl všeobecně akceptován fakt, že optimální je zahájit terapeutickou hypotermii co nejdříve [70–72]. Proto bylo takto koncipováno i doporučení Evropské resuscitační rady z roku 2005 [36,133]. Vzhledem k tomu, že v případech OHCA jsou pacienti často transportováni až desítky minut do vhodného zdravotnického zařízení, zahájení ochlazování již v přednemocniční neodkladné péči (přednemocniční terapeutická mírná hypotermie, PTH) se jevílo jako logická volba.

2.3.16.1 Klinická evidence přednemocniční terapeutické mírné hypotermie

Byla provedena řada klinických studií ověřujících především technickou proveditelnost PTH [101,102,118,104,105,108,109,112,114,116,117]. Ve většině z nich byla testována ochlazovací metoda RIVAK se zahájením ochlazování co nejdříve po dosažení ROSC. Souhrn výsledků je uveden v tabulce 6. Některé z klinických studií byly randomizované a všechny měly velmi podobný design. V intervenční skupině bylo nemocným ještě v terénu co nejrychleji podáno různě předem definované množství 4 °C chladného krystaloidního roztoku v dávce cca 25-

30 ml/kg. Sledován byl navozený přednemocniční pokles tělesné teploty a vliv PTH na prognózu ve srovnání s kontrolní skupinou, ve které nebyly použity žádné ochlazovací pokusy. Vesměs byla prokázána dobrá ochlazovací účinnost, ale bez jednoznačného vlivu na prognózu a neurologický výsledek kardiopulmonální resuscitace. V klinické studii PRINCE testující intranazální ochlazování zahájené již během kardiopulmonální resuscitace byl zjištěn trend k vyšší pravděpodobnosti dosažení příznivého neurologického výsledku (44 vs. 31 %; $p=0,260$) [102].

Bylo publikováno několik metaanalýz, které došly ke stejnému závěru, že PTH není spojena s vyšší šancí na přežití a dosažení příznivého neurologického výsledku než standardní přednemocniční péče bez ochlazovacích pokusů [77,134,135]. Zásadní vliv na všechny metaanalýzy a na aktuální názor a doporučení ohledně přednemocniční terapeutické hypotermie měla klinická studie Kima et al. (uvedená výše) [112]. Randomizací 1359 pacientů úspěšně resuscitovaných pro OHCA k podání velké dávky chladného fyziologického roztoku nebo k běžné péči bez přednemocničního ochlazování neprokázali rozdíl v mortalitě mezi skupinami. V intervenční skupině však zjistili statisticky významně víc příhod opakování srdeční zástavy během transportu a vyšší výskyt nálezu plicního edému na příjmovém rentgenovém snímku než v kontrolní skupině. V ostatních klinických studiích toto nebylo pozorováno, ale bylo doporučeno, že přednemocniční ochlazování pomocí rychlé nitrožilní infuze velkého objemu chladného roztoku ihned po ROSC není indikováno a obecně, vzhledem k absenci průkazu superiority použití přednemocniční terapeutické hypotermie ve srovnání s konvenčním postupem není aktuálně u pacientů úspěšně resuscitovaných pro OHCA přednemocniční ochlazování doporučeno [34]. To vedlo k útlumu této metody v České republice i v zahraničí. Při kritické analýze vědeckých údajů však situace není tak jednoznačná.

Tyto aspekty jsou diskutovány v praktické části. Proto je stanovisko k PTH v aktualizovaném Konsenzuálním stanovisku pro cílenou regulaci tělesné teploty v přednemocniční neodkladné péči u nemocných po mimonemocniční náhlé zástavě oběhu české Společnosti urgentní medicíny a medicíny katastrof České lékařské společnosti J.E. Purkyně méně kategorické. Uvádí se v něm, že metoda cílené regulace tělesné teploty může být použita v přednemocniční neodkladné péči v individuálních případech, po pečlivé analýze poměru předpokládaného přínosu metody a jejích případných rizik s ohledem na okolnosti zástavy oběhu a ostatní individuální klinický kontext. K ochlazování není doporučena nitrožilní aplikace velkých dávek chladného krystaloidního roztoku [136].

3 PRAKTICKÁ ČÁST

Původní práce autora a jeho týmu diskutované v této části jsou zaměřené na různé oblasti resuscitační medicíny. Každá přísluší k jednomu oddílu teoretické části.

Jedná se o studie:

- Prospektivní observační epidemiologická klinická studie zjišťující epidemiologii mimonemocniční náhlé zástavy oběhu v České republice.
- Experimentální studie na zvířecím modelu srdeční zástavy zjišťující vztah elektrické a mechanické aktivity levé komory srdeční u různých srdečních rytmů a nové vzory mechanické aktivity levé komory srdeční během experimentální srdeční zástavy.
- Prospektivní klinická studie s historickou kontrolou hodnotící technickou a klinickou účinnost přednemocniční terapeutické mírné hypotermie u pacientů úspěšně resuscitovaných pro mimonemocniční náhlou zástavu oběhu.

3.1 Epidemiologie mimonemocniční náhlé zástavy oběhu v České republice – národní výsledky studie EuReCa ONE

3.1.1 Úvod

Mimonemocniční náhlá zástava oběhu je závažný zdravotnický problém. Každoročně postihuje tisíce lidí v České republice a statisíce v Evropě. Doposud bylo publikováno několik epidemiologických studií, jejichž společným jmenovatelem byla nestejná metodika a výrazná variabilita v incidenci OHCA [11,137–139]. V posledních dvou dekádách došlo navíc k pokroku v resuscitační medicíně a k řadě změn v doporučeních pro kardiopulmonální resuscitaci [18]. Proto byla navržena a realizována rozsáhlá mezinárodní prospektivní multicentrická epidemiologická studie EuReCa ONE s cílem zjistit incidenci OHCA, charakteristiku procesu kardiopulmonální resuscitace a výsledky kardiopulmonální resuscitace v Evropě [140]. Studie se zúčastnily vybrané regiony České republiky a v této analýze prezentujeme národní data.

3.1.2 Soubor a metody

EuReCa ONE je mezinárodní prospektivní multicentrická epidemiologická studie, která byla uskutečněna jako první krok k vytvoření panevropského registru nemocných s mimonemocniční náhlou zástavou oběhu [140,141]. Zúčastnilo se jí 27 zemí včetně České republiky. Se svolením řídicího výboru studie EuReCa ONE prezentujeme výsledky šetření v České republice.

Realizace studie v České republice byla schválena multicentrickou etickou komisí Fakultní nemocnice Hradec Králové (číslo jednací 201408 S53P). Epidemiologická studie byla uskutečněna v souladu s Helsinskou deklarací a se zásadami správné

klinické praxe. Pro zařazení do studie nebyl požadován podpis informovaného souhlasu.

Osloveny byly všechny zdravotnické záchranné služby České republiky. Epidemiologické studie podle vlastního rozhodnutí zúčastnily Zdravotnická záchranná služba Středočeského kraje, Zdravotnická záchranná služba hlavního města Prahy, Zdravotnická záchranná služba Královéhradeckého kraje, Zdravotnická záchranná služba Plzeňského kraje, Zdravotnická záchranná služba Karlovarského kraje, Zdravotnická záchranná služba Libereckého kraje a Zdravotnická záchranná služba Ústeckého kraje. Poslední jmenovaná organizace se zúčastnila pouze v regionu města Ústí nad Labem, v ostatních případech byl sběr epidemiologických dat uskutečněn v geografickém regionu celého kraje zajišťovaném příslušnou zdravotnickou záchrannou službou.

Do studie byli zařazeni všichni nemocní, kteří v období od 1.10.2014, 00:00 do 31.10.2014, 24:00 byli v uvedených regionech ošetřeni zdravotnickou záchrannou službou a kdykoliv během poskytování přednemocniční péče (před příjezdem výjezdové skupiny zdravotnické záchranné služby při komunikaci volajícího s operačním střediskem nebo během ošetřování výjezdovou skupinou včetně transportu) byla stanovena diagnóza mimonemocniční náhlá zástava oběhu, anebo zahájena neodkladná resuscitace. Zařazení byli tedy i ti nemocní, u kterých bylo již na základě tísňové výzvy velmi pravděpodobné nebo zřejmé, že se jedná o náhlé úmrtí, a že nebudou indikováni k zahájení rozšířené kardiopulmonální resuscitace po příjezdu výjezdové skupiny zdravotnické záchranné služby, i pacienti, u kterých byla diagnóza OHCA stanovena na základě příznaků popsaných svědky příhody operátorům zdravotnického operačního střediska při tísňovém volání, avšak po příjezdu výjezdové skupiny nebyla OHCA potvrzena. Zařazení do studie nebyli z uvedených regionů

pouze nemocní s náhlým úmrtím mimo zdravotnické zařízení, pokud pro tento stav nebyla zdravotnická záchranná služba vůbec kontaktována (např. byl k provedení prohlídky zemřelého svědky úmrtí vyžádán přímo praktický lékař).

O všech zařazených nemocných byla uniformně sbírána data podle (v té době připravované) poslední verze Utsteinského protokolu pro sledování pacientů s mimonemocniční náhlou zástavou oběhu [5]. Soubor dat zahrnoval údaje o diagnostice a potvrzení OHCA, realizaci resuscitačních pokusů, údaje o věku a pohlaví nemocných, o příčinách OHCA, o iniciálním srdečním rytmu, o poskytnutí a způsobu poskytování laické kardiopulmonální resuscitace, o defibrilačních pokusech, o výsledku kardiopulmonální resuscitace a způsobu předání v nemocnici. Z výsledků kardiopulmonální resuscitace byl sledován jakýkoliv návrat spontánní cirkulace, definován jako ROSC po dobu >30 sekund bez poskytované nepřímé srdeční masáže, a přežívání do propuštění z nemocnice, anebo 30 dní od OHCA. Výsledek kardiopulmonální resuscitace byl dohledán pro všechny nemocné zařazené do studie. Data každého pacienta byla zaznamenána na záznamový list a po kontrole zaznamenána do elektronické databáze. Všechny údaje v elektronickém archivu byly poté opět kontrolovány pro správnost.

3.1.2.1 Statistická analýza

Incidence některých sledovaných parametrů byla extrapolována do formátu počet případů na 100 000 obyvatel za rok. Ke kalkulaci byly použity údaje o počtu obyvatel v daných regionech v roce 2014. Hodnoty sledovaných parametrů jsme vyjádřili jako průměrné hodnoty \pm směrodatná odchylka (SD) nebo v procentech. Rozdíly mezi nepárovými skupinami byly v případě alternativních proměnných srovnávány pomocí Fischerova exaktního testu a v případě kontinuálních proměnných Studentovým t-

testem. Rozdíly mezi více proměnnými byly srovnávány analýzou rozptylu (ANOVA). Statistické zpracování dat bylo provedeno pomocí programu JMP 3.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Za statisticky významné byly považovány rozdíly s $p < 0,05$.

3.1.3 Výsledky

3.1.3.1 Charakteristika populace pacientů

Epidemiologická studie EuReCa ONE byla v České republice realizována v geografické oblasti o souhrnné rozloze 30 401,88 km² a populaci 4 532 758 obyvatel, což odpovídá území s 43 % obyvatelů České republiky.

Během sledovaného období bylo zaznamenáno 926 sledovaných příhod. OHCA byla potvrzena u 886 nemocných a jakýkoliv resuscitační pokus byl učiněn u 378 z nich. U 508 zbývajících pacientů bylo od přijetí výzvy zjevné (a nakonec i potvrzené), že pacient zemřel, není kandidátem kardiopulmonální resuscitace a nebyla zahájena telefonicky asistovaná neodkladná resuscitace (TANR). Kalkulovaná incidence OHCA byla 230,15 případů/100 000 obyvatel/rok, incidence případů pacientů s potvrzenou OHCA s jakýmkoliv resuscitačním pokusem (laická, anebo rozšířená kardiopulmonální resuscitace) byla 98,19 případů/100 000 obyvatel/rok.

Čtyřicet nemocných bylo resuscitováno laicky, ale po příjezdu výjezdové skupiny zdravotnické záchranné služby u nich nebyla prokázána OHCA. Tito nemocní se vyskytli ve čtyřech regionech a podíl ze všech pacientů s jakýmkoliv zahájeným resuscitačním pokusem byl v Královéhradeckém kraji 25,0 %, v Ústí nad Labem 18,75 %, v Praze 13,83 % a v Libereckém kraji 2,56 %.

Tabulka 6 shrnuje základní charakteristiky nemocných a okolností OHCA. Je patrné, že výskyt OHCA byl v daném období a regionu častější u mužů, nejčastěji doma,

nejčastější příčina byla kardiální a více než tři čtvrtiny pacientů mělo nedefibrilovatelný iniciální rytmus.

Tabulka 6 Charakteristika nemocných a okolností mimonemocniční náhlé zástavy oběhu v registru.

| | | | |
|-----------------------------------|-----------|-----------------------------|------|
| Muži / ženy (%) | 63,8/36,2 | Etiologie OHCA (%) | |
| Věk (roky±SD) | 67,4±15,3 | kardiální | 59,5 |
| Věk <18 let (n) | 3 | traumatická | 4,5 |
| Místo OHCA (%) | | tonutí | 0,3 |
| doma | 69,3 | respirační | 9,8 |
| v zaměstnání | 3,2 | jiná nekardiální | 9,0 |
| při sportu | 0,3 | neznámá* | 16,9 |
| na ulici | 12,4 | Iniciální rytmus (%) | |
| ve veřejné budově | 5,3 | defibrilovatelný | 22,5 |
| v zařízení dlouhodobé péče | 5,3 | nedefibrilovatelný | 77,5 |
| jinde / není známo | 4,2 | | |

OHCA...mimonemocniční náhlá zástava oběhu

*neznámá etiologie byla považovaná za pravděpodobně kardiální.

3.1.3.2 Charakteristika procesu kardiopulmonální resuscitace

V tabulce 7 jsou shrnuty základní charakteristiky procesu kardiopulmonální resuscitace. Dominuje vysoký podíl nemocných, kterým byla poskytnuta laická kardiopulmonální resuscitace, téměř vždy v režimu TANR. Pouze velmi malá část pacientů byla ošetřena pomocí automatizovaného externího defibrilátoru a pouze malý podíl (n=8) byl do nemocnice transportován za kontinuální kardiopulmonální resuscitace.

Tabulka 7 Základní charakteristiky procesu kardiopulmonální resuscitace.

| | | | |
|--|-------|--|-------|
| Spatřená OHCA (%) | 66,4 | Charakter laické kardiopulmonální resuscitace (%) | |
| laikem | 56,35 | pouze srdeční masáž | 61,11 |
| výjezdovou skupinou | 10,05 | 30:2 | 8,20 |
| neznámo | 1,85 | neurčeno | 11,38 |
| Laická kardiopulmonální resuscitace (%) | 80,68 | Stav při předání v nemocnici (%) | |
| s TANR | 71,16 | předán s ROSC | 27,78 |
| bez TANR | 9,52 | probíhající kardiopulmonální resuscitace | 2,12 |
| Použití AED (%) | 1,85 | pacient zemřel | 70,11 |
| Podaný výboj z AED (%) | 0,26 | | |

TANR...telefonicky asistovaná neodkladná resuscitace, AED...automatizovaný externí defibrilátor, 30:2...srdeční masáž a dýchání z úst do úst v poměru 30:2, ROSC...návrat spontánní cirkulace

U 67 nemocných, kteří byli laicky resuscitováni nebylo při příjezdu lékaře pokračováno v rozšířené kardiopulmonální resuscitaci. Uvedené důvody byly přítomnost jistých známek smrti (41,8 %), blíže nespecifikované rozhodnutí lékaře z jiných důvodů (56,7 %) a v jednom případě měl pacient explicitně stanovený status neresuscitovat (1,5 %).

3.1.3.3 Výsledky kardiopulmonální resuscitace

Návrat spontánní cirkulace byl dosažen u 30,68 % všech nemocných s OHCA, u kterých byl proveden nějaký resuscitační pokus. Nebyl referován žádný případ Lazarova syndromu. Incidence ROSC byla 30,18 případů/100 000 obyvatel/rok. Třicetidenní přežívání anebo propuštění z nemocnice bylo dosaženo u 16,69 % všech pacientů s OHCA, u kterých byla provedena kardiopulmonální resuscitace a incidence byla 16,36 případů/100 000 obyvatel/rok. Podíl přeživších do propuštění z nemocnice anebo 30 dní od OHCA ze všech pacientů s ROSC byl 54,31 %. Tabulka nabízí porovnání základních resuscitačních výsledků mezi jednotlivými regiony České republiky.

Z osmi nemocných transportovaných za běžící kardiopulmonální resuscitace se propuštění z nemocnice anebo 30 dní od OHCA dožili 2 pacienti.

Specifickou skupinu nemocných se spatřenou OHCA, s defibrilovatelným iniciálním rytmem a s kardiální etiologií tvořilo 16,40 % všech nemocných resuscitovaných pro OHCA. V této skupině bylo dosaženo ROSC u 64,52 % nemocných a přežití 30 dní anebo do propuštění z nemocnice až u 46,77 % pacientů.

Tabulka 8 Porovnání resuscitačních výsledků mezi jednotlivými regiony České republiky.

| | Středočeský kraj (n=122) | Praha (n=81) | Královéhradecký kraj (n=69) | Plzeňský kraj (n=41) | Liberecký kraj (n=38) | Karlovarský kraj (n=14)* | Ústí nad Labem (n=13)* | P |
|---|--------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|--------|
| Incidence všech OHCA (n/100 000/rok) | 282,87 | 259,03 | 217,73 | 85,98 | 313,91 | 62,94 | 201,43 | <0,050 |
| Incidence potvrzených OHCA s KPR pokusem (n/100000/rok) | 109,21 | 75,75 | 147,29 | 83,94 | 101,95 | 55,08 | 163,66 | - |
| Podíl resuscitovaných nemocných s dosaženým ROSC (%) | 30,33 | 38,27 | 24,64 | 34,15 | 28,95 | 28,57 | 15,38 | >0,050 |
| Incidence pacientů s ROSC (n/100000/rok) | 33,12 | 28,99 | 36,29 | 28,66 | 29,51 | 15,26 | 25,18 | - |
| Podíl resuscitovaných nemocných přeživších do dimise/30 dní od OHCA (%) | 18,85 | 19,75 | 15,94 | 14,63 | 13,16 | 7,14 | 7,69 | >0,050 |
| Incidence pacientů po KPR přeživších do dimise/30 dní od OHCA (n/100000/rok) | 20,59 | 14,96 | 23,48 | 12,28 | 13,41 | 3,93 | 12,59 | - |
| Podíl přeživších do dimise/30 dní od OHCA ze všech pacientů s ROSC (%) | 62,16 | 51,61 | 64,71 | 42,86 | 45,45 | 25,0 | 50,0 | >0,050 |
| Podíl pacientů s defibrilovatelným iniciálním rytmem (%) | 21,49 | 24,69 | 14,49 | 39,02 | 15,79 | 35,71 | 15,38 | >0,050 |
| Čas kolaps—první defibrilační výboj u nemocných s defibrilovatelným iniciálním rytmem (min) | 14,6±10,2 | 9,5±2,5 | 11,0±4,5 | 23,1±18,2 | 11,5±5,7 | 19,3±11,3 | 12,6±3,0 | <0,050 |

OHCA ... mimonemocniční náhlá zástava oběhu, ROSC ... návrat spontánní cirkulace, KPR ... kardiopulmonální resuscitace

3.1.4 Diskuse

Jedná se o první prospektivní klinickou studii v České republice systematicky sledující epidemiologické charakteristiky OHCA v geografické oblasti s populací několika milionů obyvatel.

Průměrná incidence potvrzené OHCA s jakýmkoliv resuscitačním pokusem byla 98,19 případů/100 000 obyvatel/rok. Ve srovnání s evropským průměrem zjištěným v epidemiologické studii EuReCa ONE (49 případů/100 000 obyvatel/rok) se jedná o velmi vysokou incidenci, nejvyšší z účastnických evropských zemí [140].

V České republice byly v minulých letech publikovány dvě retrospektivní epidemiologické analýzy zaměřené na nemocné s OHCA. V roce 2011 byla incidence OHCA v Moravskoslezském kraji 66 případů/100 000 obyvatel/rok [13]. Bohužel z publikace není jasné, zda šlo o všechny nemocné s OHCA nebo pouze ty, kterým byla poskytnuta kardiopulmonální resuscitace. V roce 2013 byla v Praze zjištěna incidence všech OHCA 144,8 případů/100 000 obyvatel/rok a všech OHCA se zahájenou kardiopulmonální resuscitací 47,6 případů/100 000 obyvatel/rok [14]. V celé námi sledované populaci včetně regionu Praha byla v našem šetření zjištěna v říjnu 2014 výrazně vyšší incidence obou parametrů.

Velké rozdíly v incidenci neselektovaného souboru všech OHCA nejsou velkým překvapením. Do její kalkulace může zásadně zasáhnout systém kompetencí a organizace prohlídky zemřelých. Na rozdíl od většiny evropských zemí, v České republice plošně neexistuje institut koronera a existuje zde velká meziregionální variabilita. U jistých případů úmrtí nemusí být zdravotnická záchranná služba informována vůbec, nebo naopak většinu případů záchranná služba eviduje a zajišťuje prohlídku zemřelého vlastní výjezdovou skupinou nebo předáním informace jinému subjektu (koroner, praktický lékař apod.). Pokud nebylo úmrtí řešeno prostřednictvím

zdravotnické záchranné služby, nemohli být nemocní do studie zařazeni vůbec, zatímco v druhém častějším případě byli nemocní do souboru zařazeni na základě splnění vstupního kritéria pro OHCA. Tím může dojít k výraznému nadhodnocení incidence všech OHCA.

Interpretace rozdílů v incidenci OHCA s poskytovanou kardiopulmonální resuscitací je složitější. Vysvětlení se může skrývat v jakékoliv fázi procesu od rozhodnutí volat tísňovou linku až po rozhodnutí zdravotníka o zahájení či nezahájení kardiopulmonální resuscitace. Patří mezi ně kulturní, religiózní a socioekonomické populační charakteristiky, které ovlivňují vnímání a přijímání smrti a rozhodují o tom, zda k pacientovi v bezdeší a v bezvědomí je přivolána zdravotnická záchranná služba. Dále hraje roli způsob práce operačního střediska a jeho senzitivita a specifická v identifikaci nemocných s OHCA vyžadujících kardiopulmonální resuscitaci a jejich odlišení od zemřelých. S tím souvisí schopnost reálně zahájit proces indikované TANR a konečně rozhodovací protokoly zasahujících zdravotníků ohledně zahájení či nezahájení kardiopulmonální resuscitace. TANR má v České republice dlouhodobou historii a od roku 2007 se stala povinnou praxí všech zdravotnických operačních středisek na základě doporučeného postupu Společnosti urgentní medicíny a medicíny katastrof ČLS JEP, zatímco v jiných zemích byl TANR implementován do praxe později a nekonzistentně [142]. Vysoká incidence zahájených resuscitačních pokusů proto nemusí automaticky přímo úměrně reflektovat vyšší výskyt OHCA nebo náhlých úmrtí mimo nemocnici v porovnání s ostatními zeměmi. Tyto detaily bohužel nelze z výsledků naší studie posoudit.

Pozornost je třeba věnovat i nemocným bez prokázané OHCA se zahájenou resuscitací, tedy těm, u kterých byla na základě popisu typických příznaků volajícím zahájena laická kardiopulmonální resuscitace, ale nakonec se ukázalo, že se o OHCA

nejednalo. To neznamená, že laická resuscitace, resp. TANR byly zahájeny nesprávně, jednalo se o indikovaný postup při podezření na OHCA. Naopak se domníváme, že procento falešně pozitivních určení OHCA může být indikátorem kvality práce operačního střediska. Rozpoznání OHCA operátorem, jako jakákoliv jiná diagnostická metoda má svoji senzitivitu a specificitu. V Královéhradeckém kraji bylo procento falešně pozitivních určení OHCA nejvyšší (25 %), což mohlo ovlivnit nejvyšší incidenci zahájených resuscitačních pokusů v tomto regionu, ale zároveň přispět jako jeden z faktorů k nejvyšší dosažené incidenci pacientů přeživších do propuštění z nemocnice. Otázkou je, jaký je optimální podíl falešně pozitivních stanovení. Ke stanovení této hodnoty je nutné znát i procento falešně negativních určení a tyto příhody nebyly v naší studii sledovány.

Výsledky respektují dlouhodobý trend, že OHCA častěji postihuje muže, nejčastěji doma, a že nejčastější příčina OHCA je kardiální. Výskyt nemocných s defibrilovatelným iniciálním rytmem byl pouze 22,5 %. Jedná se o výrazný pokles oproti podílu v Evropě před deseti lety (42,9 %) a v Praze před 6 lety (30 %) [15,138]. Tento trend je patrný v celé Evropě [140]. V době realizace studie byl patrný velmi malý podíl pacientů ošetřených pomocí automatizovaných externích defibrilátorů, jejichž využití v praxi se bude v příštích letech pravděpodobně zvyšovat.

Laická kardiopulmonální resuscitace byla poskytnuta více než 80 % nemocným. V posledních letech se podíl těchto nemocných zvyšuje a v podílu pacientů, kterým je poskytnuta TANR je aktuálně Česká republika na prvním místě v Evropě [13–15]. Podíl pacientů s laickou kardiopulmonální resuscitací se již pravděpodobně příliš zvyšovat nebude, neboť neposkytnutí pomoci je obvykle způsobeno objektivními důvody (fyzická kondice a věk záchránce, přístup k nemocnému, rizika), nikoliv neochotou. Malá část laicky resuscitovaných nemocných však nebyla vedena

protokolem TANR a v tomto ohledu je patrný určitý prostor ke zlepšení. Hlavní úsilí v realizaci TANR by však v budoucnu v České republice mělo být zaměřeno na kvalitu prováděné kardiopulmonální resuscitace a na správnou identifikaci nemocných, kteří budou profitovat z kombinace nepřímé srdeční masáže a dýchání z úst do úst, nikoliv pouze z kontinuální srdeční masáže bez ventilace.

Velká mezinárodní variabilita byla a je patrná i v úspěšnosti kardiopulmonální resuscitace. V klinické studii EuReCa ONE byl ROSC dosažen v průměru u 28,6 % resuscitovaných pacientů, ale hodnoty v jednotlivých zemích se pohybovaly od 9,1 do 50,0 %. Třicetidenní přežívání anebo přežívání do propuštění z nemocnice bylo zaznamenáno u 10,3 % všech resuscitovaných nemocných s OHCA s rozptylem hodnot mezi zeměmi od 1,1 do 30,8 %. Česká republika figuruje na předních místech. Pouze velmi zřídka byla v České republice využívána strategie transportu za kontinuální kardiopulmonální resuscitace, spíše jako ultimum refugium při neúspěšném resuscitačním úsilí na místě. Přesto byl tento postup spojen s přežíváním části nemocných a je třeba hledat vhodné indikace a načasování takového rozhodnutí. Zajímavé je porovnání incidence a výsledků kardiopulmonální resuscitace v jednotlivých regionech České republiky, které se zúčastnily šetření. Pouhý procentuální podíl dosažení ROSC a přežívání není jednoznačným a izolovaným markerem úspěšnosti. Největší podíl dosažení ROSC a přežívání byl tradičně zaznamenán v Praze, nicméně absolutní incidence ROSC byla vyšší v Královéhradeckém, Středočeském kraji a Libereckém kraji a přežívání (tedy indexovaný počet zachráněných) bylo nejvyšší v Královéhradeckém a Středočeském kraji. Tento zdánlivý paradox je způsoben statisticky významně vyšší incidencí zahájených kardiopulmonálních resuscitací u pacientů s potvrzenou OHCA ve Středočeském, Královéhradeckém i Libereckém kraji, nebo-li i po indexaci na

regionální počet obyvatel bylo v těchto krajích více nemocných s OCHA resuscitováno a více zachráněno. Příčiny rozdílů v selekci nemocných vhodných pro kardiopulmonální resuscitaci nejsou jasné. Pravděpodobně nelze předpokládat zásadní kulturní a religiózní rozdíly. Určitou roli je možné předpokládat pro socioekonomické rozdíly. Souvisí, kromě jiného, i s možnými rozdíly ve zdravotním stavu a věkovém složení obyvatelstva v jednotlivých regionech. Ovlivnitelným faktorem je míra využívání tzv. first responderů, zejména v regionech s delšími dojezdovými časy zdravotnické záchranné služby a pokud jsou vybaveni defibrilátorem (např. horská služba, Policie ČR apod.). Vysvětlení je třeba je hledat i v systému práce operačního střediska (rychlost rozpoznání OHCA, rychlost a způsob předávání instrukcí volajícímu, kontrola kvality práce operátorů, rozlišení zjevně zemřelých od nemocných indikovaných ke kardiopulmonální resuscitaci), ve způsobu rozhodování lékaře zdravotnické záchranné služby na místě zásahu o klasifikaci příhod a indikaci rozšířené kardiopulmonální resuscitace, nebo rozhodování o zahájení transportu za kontinuální kardiopulmonální resuscitace do nemocnice zejména při pravděpodobné reverzibilní příčině OHCA.

Kalkulace incidence nereflektuje změny obyvatel krajů migrací ve všedních a víkendových dnech. Největší bude pravděpodobně v Praze a může ještě zvýšit variabilitu sledovaných parametrů. V jednotlivých regionech České republiky byly v době konání studie rozdíly v účasti zdravotnické záchranné služby na zajištění prohlídky zemřelých. To může ovlivnit celkovou zjištěnou incidenci OHCA. Příjem tísňové výzvy, protokoly identifikace OHCA vedení TANR nebyly v regionech zcela jednotné. Data byla sbírána po dobu jednoho měsíce. Toto období nemusí reflektovat sezónní variabilitu parametrů a také sezónní variabilitu počtu obyvatel regionů.

3.1.5 Závěry

Prospektivní systematické měsíční šetření epidemiologických parametrů OHCA v rámci mezinárodní studie EuReCa ONE v sedmi regionech České republiky s populací téměř 5 milionů obyvatel odhalilo průměrnou incidenci potvrzených OHCA se zahájenou kardiopulmonální resuscitací 98,19 případů/100 000 obyvatel/rok, incidenci ROSC 30,18 případů/100 000 obyvatel/rok a incidenci třicetidenního přežívání a/nebo propuštění z nemocnice 16,36 případů/100 000 obyvatel/rok. Zjistili jsme velmi vysoký podíl poskytnuté laické kardiopulmonální resuscitace a nízký výskyt defibrilovatelného iniciálního rytmu. V uvedených parametrech existuje meziregionální variabilita. Důležité aspekty, které budou předmětem dalšího průzkumu jsou způsoby identifikace OHCA operačním střediskem a určení senzitivity a specifity stávajících mechanismů rozpoznání OHCA operátorem, mechanismy rozhodování o indikaci TANR a způsoby rozhodování lékaře na místě zásahu o paliativní péči, resp. o zahájení či nezahájení rozšířené kardiopulmonální resuscitace. Míra falešně pozitivních určení OHCA je novým kandidátním markerem kvality práce operačního střediska a je potřebné jej kvantifikovat. Také je potřeba prozkoumat specifika a prognózu této skupiny nemocných. Velký prostor pro racionální implementaci je pro využívání automatizovaných externích defibrilátorů v laické kardiopulmonální resuscitace a pro strategii transportu za kontinuální kardiopulmonální resuscitace. Mezinárodní program EuReCa pokračuje přípravou studie EuReCa TWO a investigátoři z České republiky jsou opět součástí přípravného týmu.

3.2 Vztah elektrické a mechanické aktivity levé komory srdeční a nové vzory mechanické aktivity levé komory srdeční během experimentální srdeční zástavy u prasete domácího

3.2.1 Úvod

Implementace POCUS do experimentální a klinické resuscitační medicíny přinesla nové poznatky o náhlé zástavě oběhu [18]. Bylo zjištěno, že klinický syndrom náhlé zástavy oběhu není vždy doprovázen úplnou zástavou měřitelné mechanické aktivity myokardu srdečních komor [25,26]. Naopak, u případů náhlé zástavy oběhu s bezpulzovou elektrickou aktivitou (PEA) a u některých nemocných s asystolií mohou být pozorovány zachované spontánní koordinované kontrakce myokardu levé komory srdeční [25,143]. Bylo prokázáno, že přítomnost nebo nepřítomnost LVMA u pacientů s náhlou zástavou oběhu s nedefibrilovatelným rytmem predikují pravděpodobnost návratu ROSC [144,145]. Absence LVMA během kardiopulmonální resuscitace u této skupiny nemocných indikuje významně nižší šanci na ROSC a opačně. Ultrasonografické vyšetření srdce během kardiopulmonální resuscitace tak může být pomocným kritériem při rozhodování o jejím ukončení, a naopak přítomnost LVMA může zvýšit entuziasmus a motivaci celého resuscitačního týmu v pokračování vysoce kvalitní kardiopulmonální resuscitace. Nezodpovězeno však zůstává mnoho otázek. Není jasné, jaký je patofyziologický mechanismus přítomnosti LVMA u pacientů s asystolií. Doposud nebylo zjištěno, zda je u pacientů s PEA bezprostředně po vzniku náhlé zástavy oběhu fenomén LVMA přítomen u všech a poté postupně vyhasíná, anebo je část pacientů od počátku bez LVMA. Není známo, zda je fenomén LVMA typický pouze pro případy s nedefibrilovatelným rytmem, nebo může být pozorován i u pacientů s fibrilací komor a nebylo popsáno,

jestli má přítomnost LVMA vliv na prodloužení viability myokardu během náhlé zástavy oběhu [146–148].

Realizovali jsme experimentální studii s cílem zjistit výskyt LVMA u dvou typů experimentální srdeční zástavy – s bezpulzovou elektrickou aktivitou a s fibrilací komor a posoudit, zda přítomnost LVMA je spojená s prodloužením intervalu od indukce srdeční zástavy do vzniku asystolie a vymizení tkáňové mikrocirkulace.

Ověřovali jsme hypotézy, že LVMA je přítomná u většiny experimentálních zvířat s indukovanou PEA i VF, a že přítomnost LVMA je spojená s delší dobou rozvoje asystolie a zástavy mikrocirkulace.

3.1.2 Soubor a metody

Realizovali jsme prospektivní randomizovanou kontrolovanou experimentální studii u 20 samic prasete domácího o tělesné hmotnosti 33 ± 2 kg. Experiment byl realizován po schválení etickou komisí Univerzity obrany v Brně, Fakulty vojenského zdravotnictví v Hradci Králové a Rezortní komisí pro ochranu zvířat Ministerstva obrany ČR v Praze. Zvířata byla před pokusem ponechána přes noc nalačno, s přístupem k vodě. Veškeré zákroky byly prováděny v celkové anestezii na klimatizovaném operačním sále vivária Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany a v souladu s International Association of Veterinary Editors' Consensus Author Guidelines on Animal Ethics and Welfare [149].

3.1.2.1 Příprava experimentálních zvířat

Premedikace byla realizována intramuskulární aplikací azaperonu (2 mg/kg; Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgie), atropinu (0,02 mg/kg; Hoechst-Biotika, Martin, Slovensko) a ketaminu (20 mg/kg; Spofa AS, Praha, Česká republika) 30 minut před

dalšími úkony. Poté byla zvířata přemístěna na operační stůl a uložena do polohy na zádech. Po zavedení periferního žilního katétru 18 G do ušní žíly a aplikaci thiopentalu (3 mg/kg) následovaly intubace tracheální rourkou (velikost 7,0 ID; SIMS Portex s.r.o., Kent, Velká Británie), zavedení nasogastrické sondy a esofageálního teplotního čidla (EMCOOLS, Medical Cooling Systems GmbH, Vídeň, Rakousko) a byla zahájena umělá plicní ventilace (Siemens-Elema, model SV 900C, Siemens-Elema AB, Solna, Švédsko) v režimu řízené ventilace 20 dechů/min s FiO_2 0,4. Dechové objemy byly upraveny k dosažení hodnoty parciálního tlaku oxidu uhličitého ve vydechovaném vzduchu ($EtCO_2$) 4,5–6,0 kPa. Udržování anestezie bylo zajištěno inhalací izofluranu a kontinuální infuzí midazolamu (0,1–0,3 mg/kg/hod.; Roche, Praha, Česká republika) a fentanylu (5–10 μ g/kg/hod.; Torrex Chiesi Pharma, Vídeň, Rakousko). Všem experimentálním zvířatům byl kontinuálně aplikován balancovaný krystaloidní roztok pokojové teploty (50 ml/h, Plasmalyte, Baxter Czech, Praha, Česká republika).

3.1.2.2 Zajištění a monitorování

Po navození anestezie byla zavedena arteriální kanyla do hrudní aorty (7F 200 mm katétr Certofix Duo, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Německo) k monitorování arteriálního tlaku. Centrální žilní katetr (Certofix® Trio HF, B. Braun Medical s.r.o., Praha, Česká republika) k monitorování centrálního žilního tlaku byl zaveden cestou v. jugularis interna. K inzerci intraparenchymového čidla pro měření intrakraniálního tlaku (ICP; Codman Microsensor, Codman, Johnson&Johnson, Raynham, MA, USA) byla provedena kraniotomie v horní části frontální kosti, 10 mm paramediálně k sagitálnímu švu. Čidlo bylo zavedeno do hloubky 20 mm a tunelizováno podkožím [150]. Esofageální tělesná teplota byla monitorována esofageálním čidlem. Zavaděč

Intro-Flex 8,5F (Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA) byl cestou v. jugularis interna zaveden do horní duté žíly a sloužil jako vstup pro stimulační elektrodu k indukci fibrilace komor.

Vitální funkce byly kontinuálně monitorovány monitory Datex-Ohmeda S/5 (Datex-Ohmeda Instrumentarium Corp., Helsinki, Finland) a defibrilátorem Lifepak 15 (Physio-Control Czech Sales, Praha, Česká republika).

Koronární perfuzní tlak (CoPP) byl definován jako rozdíl mezi aortálním diastolickým tlakem (DAP) a tlakem v pravé síni v diastole. Cerebrální perfuzní tlak (CPP) byl kalkulován ze středního aortálního tlaku (MAP) a ICP nebo centrálního žilního tlaku (CVP) podle vzorce $CPP = MAP - ICP$ pokud platilo, že $ICP \geq CVP$ nebo $CPP = MAP - CVP$ pokud platilo, že $CVP > ICP$.

Kontinuální transtorakální echokardiografické monitorování bylo realizováno pomocí ultrasonografického přístroje Vivid i (GE Healthcare, Little Chalfont, United Kingdom). Každou minutu byly měřeny enddiastolický rozměr levé srdeční komory (LVEDD, mm), endsystolický rozměr levé srdeční komory (LVESD, mm), enddiastolická šířka mezikomorového septa (IVSd, mm) a enddiastolický šířka zadní stěny (PWd, mm). Z naměřených hodnot bylo kalkulováno frakční zkrácení levé komory srdeční (fractional shortening, FS (%)) podle vzorce $FS = ((LVEDD - LVESD) / LVEDD) \cdot 100$. LVMA bylo definováno jako přítomnost viditelného ztluštění mezikomorového septa, anebo zadní stěny doprovázené kalkulovaným $FS > 0$ % a spojené s otíráním mitrální a aortální chlopně.

Sublingální mikrocirkulace byla u každého experimentálního zvířete sledovaná metodou Sidestream dark-field imaging videocamera (MicroVision Medical, Amsterdam, Netherlands). Všechny záznamy byly později analyzovány off-line pomocí specializovaného software AVA 3.0 (MicroVision Medical, Amsterdam,

Holandsko). Před indukcí srdeční zástavy byly kalkulovány skóre perfused vessel density (PVD) a microvascular flow index (MFI). Po navození srdeční zástavy byla mikrocirkulace sledovaná kontinuálně zkušeným investigátorem. Zástava mikrocirkulace byla definována jako zastavení pohybu erytrocytů ve vyšetřovaném poli.

3.1.2.3 Experimentální protokol

Po přípravě a kardiopulmonální stabilizaci bylo 20 experimentálních zvířat randomizováno obálkovou metodou do dvou skupin, k indukci fibrilace komor (skupina VF, 10 zvířat) anebo k navození bezpulsové elektrické aktivity (skupina PEA, 10 zvířat). VF byla indukovaná aplikací střídavého proudu 5–10 V prostřednictvím intrakardiální bipolární stimulační elektrody zavedené do pravé komory srdeční. Pea byla navozena intravenózní aplikací preparátu T61 (Intervet International, Boxmeer, Holandsko). Srdeční zástava byla definovaná jako okamžik vymizení hmatného pulzu na arteria femoralis a arteria carotis communis. Poté byly experimentální zvířata ponechány ve stavu neresuscitované srdeční zástavy a byly pozorovány a monitorovány tak dlouho, až došlo k vymizení LVMA a přítomnosti aktivní sublinguální mikrocirkulace. Poté byl protokol ukončen.

Sledované cíle byly čas od indukce srdeční zástavy do vzniku asystolie, čas od indukce srdeční zástavy do vymizení LVMA a čas od indukce srdeční zástavy do zastavení sublinguální mikrocirkulace.

3.1.2.4 Statistická analýza

Analyzovány byly údaje naměřené před indukcí srdeční zástavy a poté v minutových intervalech až do ukončení experimentálního protokolu. Experimentální data jsme

vyjádřili jako průměrnou hodnotu \pm směrodatnou odchylku nebo v procentech.

Rozdíly mezi skupinami jsme porovnali pomocí χ^2 testu. Statistická významnost byla kalkulovaná Fischerovým exaktním testem a Studentovým t-testem nebo analýzou rozptylu (ANOVA). Data jsme analyzovali programem Microsoft Excel 2016 (Microsoft, Redmond, WA, USA) a JMP 3.2 statistical software (SAS Institute, Cary, NC, USA). Za statisticky významnou byla považovaná hodnota $p < 0,05$.

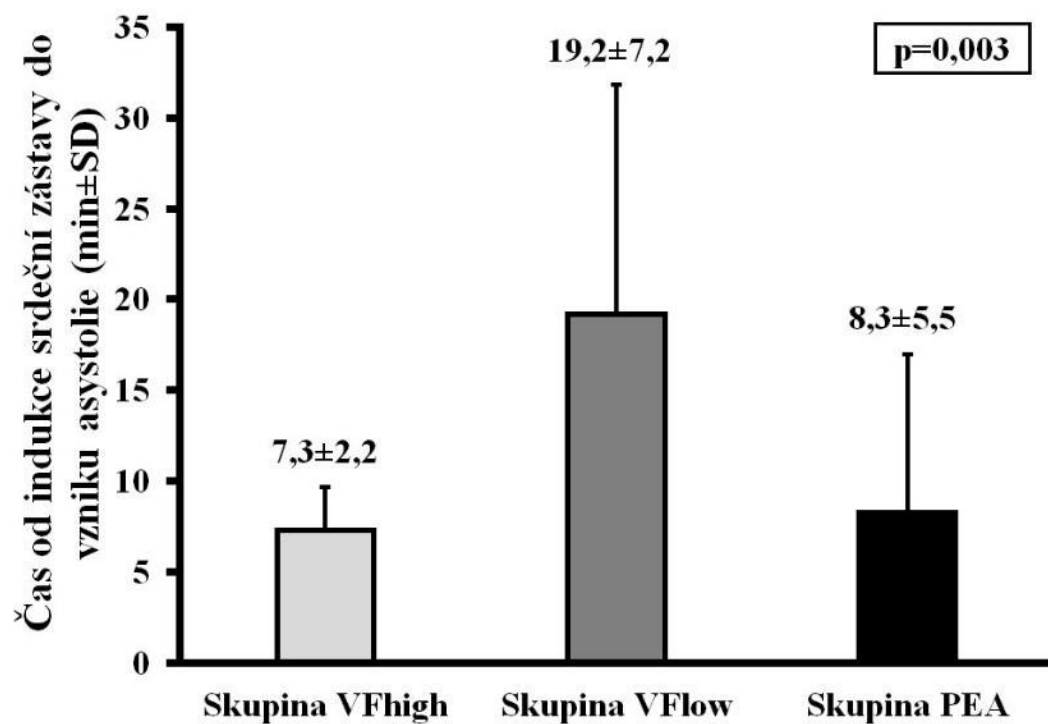
3.1.3 Výsledky

U všech experimentálních zvířat byl realizován celý protokol. V první minutě po indukci srdeční zástavy jsme identifikovali LVMA u všech experimentálních zvířat. V PEA skupině byly mechanické kontrakce myokardu svázané s frekvencí QRS komplexů na povrchovém elektrokardiografickém záznamu, která byla 106 ± 12 /min. U zvířat zařazených do VF skupiny jsme identifikovaly dva vzorce LVMA. U šesti jsme pozorovali LVMA o vysoké frekvenci (tato podskupina byla následně označena jako VF_{high} skupina) a u čtyř LVMA o nízké frekvenci (podskupina následně označena VF_{low} skupina) (334 ± 12 vs. 125 ± 32 /min; $p < 0.001$). Proto jsme v další analýze porovnávali tři skupiny.

Během neresuscitované srdeční zástavy vznikla asystolie u všech experimentálních zvířat před ukončením protokolu, a to nejdříve ve skupině VF_{high}, a poté v PEA skupině (obrázek 6). Čas od indukce srdeční zástavy do vymizení LVMA byl nejkratší ve skupině VF_{high} (obrázek 7).

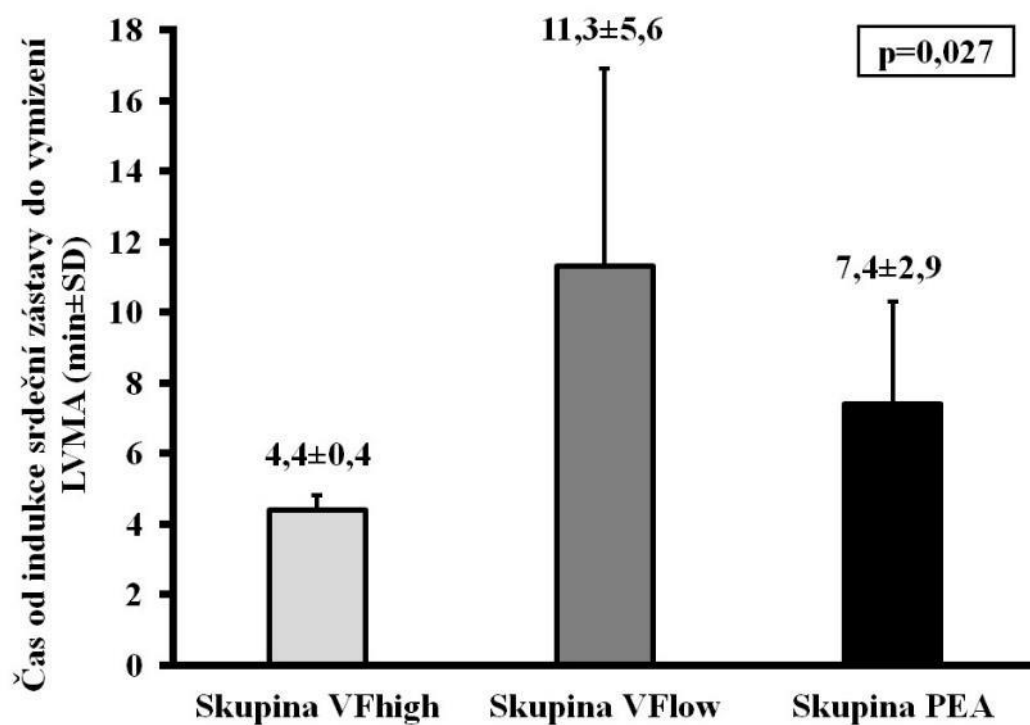
Analýzou sublinguální mikrocirkulace jsme zjistili normální a srovnatelné nálezy PVD ($24,1 \pm 1,1$ mm/mm²) a MFI skóre ($2,9 \pm 0,1$) před indukcí srdeční zástavy. Čas od indukce srdeční zástavy do vymizení mikrocirkulace byl nejkratší ve skupině VF_{high} a statisticky významně delší ve skupinách PEA a VF_{low} (obrázek 8).

Obrázek 6 Čas od indukce srdeční zástavy do vzniku asystolie.



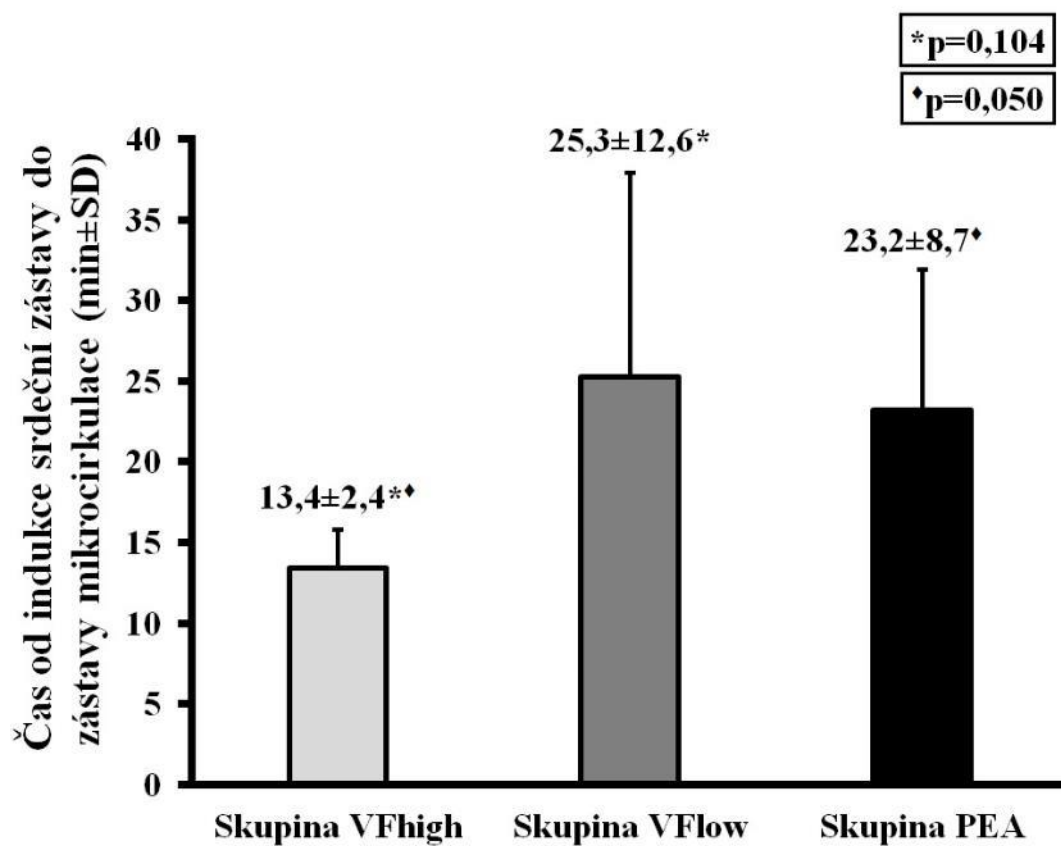
Skupina VF_{high} ... skupina s fibrilací komor s LVMA o vysoké frekvenci, skupina VF_{low} ... skupina s fibrilací komor s LVMA o nízké frekvenci, skupina PEA ... skupina s bezpulzovou elektrickou aktivitou

Obrázek 7 Čas od indukce srdeční zástavy do vymizení LVMA.



LVMA ... spontánní koordinované kontrakce myokardu levé komory srdeční, Skupina VF_{high} ... skupina s fibrilací komor s LVMA o vysoké frekvenci, skupina VF_{low} ... skupina s fibrilací komor s LVMA o nízké frekvenci, skupina PEA ... skupina s bezpulsovou elektrickou aktivitou

Obrázek 8 Čas od indukce srdeční zástavy do zástavy mikrocirkulace.



Skupina VF_{high} ... skupina s fibrilací komor s LVMA o vysoké frekvenci, skupina VF_{low} ... skupina s fibrilací komor s LVMA o nízké frekvenci, skupina PEA ... skupina s bezpulzovou elektrickou aktivitou

Tabulka 9 ukazuje výsledky hemodynamických parametrů a frakčního zkrácení levé komory srdeční během protokolu. V PEA skupině jsme pozorovali statisticky významně vyšší maximální hodnoty SDD, CoPP a FS dosažené během protokolu (a byly dosaženy později než v dalších skupinách) a vyšší hodnoty SDD, CoPP a FS v prvních třech minutách srdeční zástavy než ve skupinách VF_{high} a VF_{low}. Nejistili jsme žádné statisticky významné rozdíly v DAP mezi skupinami. Mezi skupinami VF_{high} a VF_{low} jsme zjistili významné rozdíly hodnot FS v prvních třech minutách.

Tabulka 9 Hodnoty SDD, DAP, CoPP a FS v průběhu protokolu a jejich porovnání mezi skupinami v různých časových bodech.

| | | před zástavou | 1. min | 2. min | 3. min | maximální | Tmax |
|---------------------------|--|------------------|------------|------------|------------|------------|----------|
| SDD (mm Hg±SD) | PEA skupina | 45.3±13.5 | 7.8±2.6* | 14.0±8.7* | 10.8±6.6* | 15.8±5.0* | 2.9±0.6* |
| | VF_{low} skupina | 46.2±12.2 | 4.3±1.0 | 4.1±3.1 | 5.0±5.4 | 7.1±5.0 | 2.2±0.6 |
| | VF_{high} skupina | 47.0±13.9 | 4.5±3.1 | 3.2±1.2 | 1.5±3.7 | 5.2±3.8 | 1.7±1.0 |
| DAP (mm Hg±SD) | PEA skupina | 62.3±8.6 | 19.6±4.5 | 20.5±6.8 | 19.6±7.9 | 22.5±5.6 | 2.4±0.8 |
| | VF_{low} skupina | 62.7±13.4 | 17.3±3.0 | 16.5±4.0 | 16.7±3.7 | 18.8±2.6 | 2.0±0.6 |
| | VF_{high} skupina | 64.2±7.5 | 17.7±2.9 | 16.5±0.7 | 15.7±0.5 | 18.5±1.9 | 2.0±1.4 |
| CoPP (mm Hg±SD) | PEA skupina | 55.4±8.5 | 8.6±4.1* | 8.2±7.0* | 6.9±8.6 | 10.8±6.5* | 2.6±0.8* |
| | VF_{low} skupina | 56.8±14.8 | 2.8±1.2 | 1.3±2.4 | 2.5±2.9 | 4.0±2.3 | 1.7±0.8 |
| | VF_{high} skupina | 57.7±5.8 | 2.7±1.7 | 2.2±2.7 | 1.5±2.4 | 3.5±1.7 | 1.5±0.6 |
| FS (%) | PEA skupina | 49.2±6.0 | 30.9±11.4* | 44.1±21.4* | 35.3±19.7* | 41.9±12.2* | 2.1±0.8 |
| | VF_{low} skupina | 51.2±6.2 | 14.9±8.8• | 11.4±4.7• | 9.8±6.4• | 15.5±8.3• | 1.3±0.5 |
| | VF_{high} skupina | 52.1±1.4 | 4.4±3.5 | 5.8±2.4 | 2.7±0.9 | 7.0±2.9 | 1.7±0,5 |

SDD ... systolicko-diastolická diference, DAP ... diastolický arteriální tlak, CoPP ... koronární perfuzní tlak, FS ... frakční zkrácení levé komory srdeční, Tmax...čas od indukce srdeční zástavy do maximální hodnoty v průběhu celého protokolu, skupina VF_{high} ... skupina s fibrilací komor s LVMA o vysoké frekvenci, skupina VF_{low} ... skupina s fibrilací komor s LVMA o nízké frekvenci, skupina PEA ... skupina s bezpulzovou elektrickou aktivitou.

* znamená p<0.05 mezi skupinami PEA, VF_{high} a VF_{low}, • znamená p<0.05 mezi skupinami VF_{high} a VF_{low}.

3.1.4 Diskuse

Hlavním zjištěním prezentované experimentální studie je, že jsme pozorovali LVMA bezprostředně po indukci srdeční zástavy u všech experimentálních zvířat bez ohledu na typ elektrické aktivity. U zvířat s indukovanou VF jsme zjistili dva vzorce LVMA. Typ s nízkou frekvencí LVMA (skupina VF_{low}) byl asociován s delším intervalem od indukce srdeční zástavy do vzniku asystolie, vymizení LVMA a zástavy mikrocirkulace než typ s vysokou frekvencí (skupina VF_{high}) a skupina s indukovanou PEA.

Již bylo popsáno, že klinický syndrom náhlé zástavy oběhu není vždy doprovázen úplnou zástavou mechanické aktivity srdečních komor. Bocka et al. provedli v nemocnici na urgentním příjmu echokardiografii u 22 pacientů s náhlou zástavou oběhu s elektromechanickou disociací (poznámka: dnešní PEA) a našli koordinované kontrakce myokardu levé komory srdeční u 19 z nich [26]. Paradise et al. invazivně měřili krevní tlak v aortě u 94 pacientů s PEA a u 39 z nich zjistili měřitelný rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem ($6,3 \pm 3,5$ mm Hg) [151]. Tento fenomén zachované LVMA u pacientů s PEA byl nazván pseudo-PEA. Další klinické studie prokázaly, že pseudo-PEA se vyskytuje až u 58% nemocných OHCA a u 55% pacientů s náhlou zástavou oběhu v nemocnici [25,152]. Fenomén LVMA byl navíc nalezen u 10-35% pacientů s asystolií [25]. Blyth et al. publikovali metaanalýzu, ve které vyhodnocením dvanácti klinických studií ukázali, že echokardiografie během kardiopulmonální resuscitace může predikovat ROSC se senzitivitou 91,6 % a specificitou 80,0 % u pacientů s nedefibrilovatelným rytmem, a že absence LVMA predikuje velmi nízkou pravděpodobnost dosažení ROSC a naopak [144]. Přítomnost fenoménu LVMA u všech experimentálních zvířat ve skupině PEA je tak konzistentní s publikovanými klinickými studiemi [25,152].

LVMA jsme pozorovali také u zvířat ve skupině VF. Na rozdíl od nedefibrilovatelného rytmu, u pacientů s VF doposud nebylo publikováno žádné pozorování LVMA. Navíc jsme identifikovali dva vzorce LVMA. U šesti zvířat byla frekvence LVMA na hranici měřitelnosti a odpovídala očekávatelné frekvenci u VF. U čtyřech zvířat s VF byla frekvence LVMA podstatně nižší.

Přes velké množství publikací o elektrické myokardiální aktivitě během VF není doposud přesný mechanismus vzniku a průběhu VF zcela prozkoumán. Několik experimentů a klinických pozorování podporuje hypotézu, že VF není chaotická aktivita, ale do určité míry organizovaný proces. Wiggers et al. zkoumali původ mechanismus vzniku VF na elektricky stimulovaném psím srdci a popsali čtyři fáze. V počátku pozorovali poměrně dobře organizovanou aktivitou sestávající z jednoho nebo dvou zdrojů reentrantní elektrické aktivity a nazvaly je “mother-rotor”. To bylo následováno disperzí aktivity do méně organizovaných vln, které mohly tvořit další lokální zdroje VF [153]. Huang et al. sledovali elektrofyziologickou aktivitu myokardu během experimentální fibrilace komor po dobu 10 min a zjistili, že během této periody organizovanost elektrické aktivity pouze neklesá, ale může narůstat a klesat [154]. Jiní autoři pozorovali odlišný profil elektrické aktivity myokardu během VF než Wiggers et al. a v zásadě zůstává stále kontroverzní, zda je dominantním zdrojem VF jeden hlavní reentrantní “mother-rotor”, anebo spíše mnoho náhodných málo organizovaných vln elektrické aktivity. Velmi pravděpodobně je možné oboje, v závislosti na typu experimentálního modelu, trvání VF, doprovodné farmakoterapii apod. [155–165]. Heterogenita mechanismů a elektrofyziologických vzorců během trvající VF zdůrazňuje důležitost vizuálního hodnocení LVMA během srdeční zástavy. Další potenciální mechanismus, který může vysvětlit naše pozorování dvou různých vzorců LVMA během indukované VF v našem experiment souvisí s elektrickou

aktivitou srdečních síní. Během VF nelze z povrchového EKG zachytit a hodnotit síňovou aktivitu [166]. To však neznamená, že síňový ejekční příspěvek nemůže být přítomen. V našem experimentu jsme indukovali VF stimulací pravé komory u zdravých zvířat se sinusovým rytmem a bez strukturálního onemocnění srdce. Za takových podmínek může ke ztrátě sinusového rytmu jen na podkladě retrográdního vedení z komor na síně. Přítomnost retrográdního vedení však není všudypřítomnou součástí převodního systému v klinických i experimentálních podmínkách [167–170]. Je proto možné, že u zvířat, které byly v našem experimentu ex post zařazeny do VF_{low} skupiny došlo k situaci, že přes běžící indukovanou VF zůstala zachovaná plně organizovaná síňová aktivita se sinusovým rytmem i s mechanickou systolou síní. To mohlo vést k pulzatilními objemovému zatížení levé komory srdeční, a tak přímo nebo nepřímo indukovat obraz LVMA s nízkou frekvencí, odpovídající frekvenci sinusové aktivity. V takovém případě by byl fenomén LVMA ve skupině VF_{low} zcela pasivní proces. Naopak, LVMA aktivita s vysokou frekvencí s minimálním frakčním zkrácením je přímo vyvolaná fibrilací komor.

Je otázkou, zda je přítomnost LVMA s nízkou frekvencí spojena s nějakým efektivním srdečním výdejem. Důležité však je, že různé vzorce LVMA mohou být spojeny s různou rezistencí k ischemii a s různou dobou zachování viability myokardu během fibrilace komor. V případě LVMA s nízkou frekvencí byla viabilita zachovaná déle než u LVMA s vysokou frekvencí, pokud za parametr viability považujeme čas do vzniku asystolie. Lze spekulovat, že různý vzorec LVMA by mohl být spojen také s různým defibrilačním prahem a s různým časovým oknem defibrilovatelnosti. Je pozoruhodné, že v časné fázi experimentální srdeční zástavy jsme pozorovali LVMA u všech experimentálních zvířat. To podporuje myšlenku, že srdeční zástava není

statická událost, která nastane v jenom okamžiku, ale dynamický proces, který, pokud je neléčen vede k nezvratnému vyhasnutí srdeční elektrické a mechanické aktivity.

Dalším zajímavým pozorováním bylo, že jsme ve všech skupinách zjistili zachovalý průtok krve na úrovni mikrocirkulace i v období, kdy došlo k asystolii a zástavě LVMA (obrázek 8). Fenomén perzistující aktivní mikrocirkulace v tkáních při absenci mechanické srdeční aktivity podporuje hypotézu, že cirkulace krve není závislá pouze na srdeční aktivitě, ale kinetická energie nezbytná pro proudění krve je do systému dodávána i na úrovni periferní cirkulace. To by znamenalo revizi konvenčního modelu krevního oběhu [171–173]. Intravitální mikroskopie na modelu časně embryonální cirkulace prokázala, že nízkotlaká cirkulace existuje ještě před vznikem funkční integrity srdce [173]. Na modelu embryonálního srdce bez funkčních chlopní bylo také prokázáno, že srdce funguje jako impedanční pumpa, která rytmicky přerušuje existující proudění krve [148]. Bez ohledu na strukturální rozdíly, funkce dospělého srdce je principiálně stejná jako embryonálního. Kromě rytmického přerušování proudění krve komory vypuzují krev do plicního a systémového řečiště pod vysokým tlakem. Cirkulace krve je tak v dospělém organismu zajištěna jak na úrovni mikrocirkulace, pod lokální nízkotlakou kontrolou, tak na úrovni makrocirkulace, kde se uplatňuje především kinetická energie předaná srdeční aktivitou. Tento předpokládaný model cirkulace je konzistentní i s některými posledními poznatky v intenzivní medicíně. Demonstrují inkoherenci mezi parametry mikrocirkulace (např. PVD a MFI skóre) a mezi parametry makrocirkulace (krevní tlak, srdeční výdej apod.) u pacientů v šoku [174]. Pokud stav není léčen, dochází ke kompletní disociaci mezi cirkulačními komponentami a v krajním případě až k rozvoji náhlé zástavy oběhu. Pokud je fenomén přetrvávající mikrocirkulace i v případě neresuscitované srdeční

zástavy přítomen i v klinické medicíně, nabízí možnost nového pohledu na tuto extrémní klinickou situaci a případně i specifický terapeutický zásah.

Prezentovaná experimentální studie má několik limitací. Zaprvé, experimentální data by měla být interpretována v experimentálním kontextu a automaticky nepřenesena do klinické medicíny. Srdeční zástava byla indukovaná u mladých a zdravých experimentálních zvířat. Zadruhé, neprováděli jsme přímé měření intrakardiálních tlaků a záznam intrakardiálního EKG. Proto je diskutované vysvětlení mechanismu vzniku LVMA s nízkou a vysokou frekvencí na základě síňové aktivity pouhá spekulace. Zatřetí, nemůžeme zcela vyloučit vliv anestetik na pozorované výsledky. Opakovaně byly publikovány poznatky o tom, že anestetika mohou mít různý efekt na funkci myokardu [175,176]. Na druhou stranu, ve všech skupinách jsme použili stejná anestetika v podobných dávkách.

3.1.5 Závěry

V našem experimentálním modelu jsme pozorovali LVMA u všech experimentálních zvířat bez ohledu na indukovaný srdeční rytmus a potvrdili jsme tak první hypotézu. Naopak právě proto, že LVMA byla bezprostředně po indukci srdeční zástavy přítomna u všech zvířat, nebylo možné hypotézu 2 ověřit. Ve skupině VF jsme identifikovali dva vzory LVMA, jeden s nízkou frekvencí komorových kontrakcí a jeden s velmi vysokou. Bez ohledu na mechanismus, LVMA s nízkou frekvencí kontrakcí byla spojena s delší dobou přítomnosti LVMA, s delší dobou do vzniku asystolie a s delším přetrváváním mikrocirkulace než ostatní srdeční rytmy a vzory mechanické aktivity levé komory. Ve všech skupinách jsme pozorovali také přetrvávání mikrocirkulace po zástavě jakékoliv mechanické aktivity srdce. Tento fenomén podporuje koncept, že srdeční aktivita není jediným zdrojem kinetické

energie pro udržení cirkulace krve v organizmu. Popsané nálezy vyžadují ověření v klinické medicíně a v případě potvrzení by mohli umožnit zpřesnění klasifikace pacientů s náhlou zástavou oběhu zejména ve vztahu k pravděpodobnosti dosažení ROSC.

3.3 Přednemocniční ochlazování pacientů úspěšně resuscitovaných pro mimonemocniční náhlou zástavu oběhu je účinné i s pomocí malého objemu chladného fyziologického roztoku

3.3.1 Úvod

Indukce TH na cílovou tělesnou teplotu 32-34 °C je součástí konceptu cílené regulace tělesné teploty u pacientů úspěšně resuscitovaných pro náhlou zástavu oběhu [18]. V období realizace klinické studie bylo doporučeno dosažení cílové tělesné teploty co nejrychleji, jak je to možné [133]. Jednou z možností dosažení tohoto cíle je zahájení ochlazování již v přednemocniční neodkladné péči, během transportu úspěšně resuscitovaných pacientů do nemocnice. Bylo publikováno několik klinických studií hodnotících účinnost a bezpečnost ochlazování rychlým nitrožilním podáním 4 °C chladného krystaloidního roztoku ve vysoké dávce, až 30 ml/kg [93,105,107,108]. V rutinní praxi však často není možné této dávky docílit a jak se ukázalo později, podání tak vysoké dávky nemusí být bezpečné [177]. Proto jsme se rozhodli realizovat klinickou studii ke zhodnocení ochlazovací účinnosti metody RIVAK s cílovou dávkou 4 °C chladného fyziologického roztoku redukovanou na 15-20 ml/kg v prostřední přednemocniční neodkladné péči. Analyzovány byla také bezpečnost a klinický výsledek.

3.3.2 Soubor a metody

3.3.2.1 Definice studie a souboru

Realizovali jsme multicentrickou prospektivní observační studii s retrospektivní kontrolou. Klinické studie se zúčastnilo 18 stanovišť zdravotnické záchranné služby a 23 jednotek intenzivní péče a anesteziologicko-resuscitačních oddělení ve

Středočeském a Královéhradeckém kraji. Studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací a její provedení bylo schváleno etickou komisí, Společností urgentní medicíny a medicíny katastrof, Českou společností intenzivní medicíny a Českou společností anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny. Vzhledem k tomu, že se jednalo o nerandomizovanou studii, ve které nebyl testován žádný experimentální lék či principiálně nová terapeutická procedura (pouze nemocniční metoda převedená do přednemocničního), nebylo požadováno získání podpisu informovaného souhlasu. Nemocní splňující zařazovací kritéria a s absencí vyřazovacích kritérií byli zařazeni do prospektivní skupiny s přednemocniční terapeutickou mírnou hypotermií (PTH skupina).

Zařazovacím kritériem byla úspěšná neodkladná resuscitace pro OHCA s jakýmkoliv iniciálním rytmem, s přetrvávajícím bezvědomím po ROSC a potřeba umělé plicní ventilace.

Vyřazovací kritéria byla traumatická OHCA, pacient při vědomí po krátké resuscitaci, koma jiné etiologie než náhlá zástava oběhu, plicní edém, aktivní závažné krvácení, šok charakterizovaný hypotenzí nereagující na volumexpanzi a/nebo na podporu vazopresory, závažná bradykardie vyžadující transkutánní kardiostimulaci, těžká sepsa a septický šok, gravidita a status „neresuscitovat“, anebo „neintubovat“.

3.3.2.2 Protokol studie

Neodkladná resuscitace byla prováděna v souladu s tehdy platným Doporučením pro rozšířenou neodkladnou resuscitaci Evropské resuscitační rady [133]. Po ROSC byly zhodnoceny vitální funkce protokolem ABCDE včetně dvanáctisvodového EKG, zařazovací a vyřazovací kritéria a byla změřena tělesná teplota [178]. Po zařazení do studie byla nemocným zavedena další periferní žilní kanyla a byla jim nitrožilně

aplikovaná rychlá infuze 4 °C chladného fyziologického roztoku v doporučené dávce 15–20 ml/kg. V případě nemožnosti zavedení periferního žilního vstupu byl alternativou intraoseální vstup. Během transportu byl každý pacient monitorován podle běžných zvyklostí u nemocných po srdeční zástavě (kontinuální EKG, srdeční frekvence, SpO₂). Při příjezdu do cílové nemocnice byly znovu zhodnoceny vitální funkce stejně jako před zahájením ochlazování. V nemocnici byla na všech jednotkách intenzivní péče pacientům poskytnuta komplexní intenzivní péče zahrnující TH, urgentní revaskularizaci myokardu (pokud byla indikovaná), hemodynamickou podporu s časným dosažením cílů a kontrolu glykemie, normoventilace a křeččí [43]. Chladný fyziologický roztok byl v sanitkách skladován v transportních lednicích v balení po 250 nebo 500 ml. Tělesná teplota byla měřena tympanicky, každé měření bylo opakováno třikrát a v další analýze byl použit jejich průměr. Během transportu byli pacienti udržováni v hluboké analgosedaci pomocí kontinuální infuze midazolamu a fentanylu a v myorelaxaci pipekuroniem. V případě potřeby byla zavedena hemodynamická podpora kontinuální infuzí noradrenalinu nebo dopaminu. Všechna rozhodnutí ohledně přednemocniční diagnostiky a léčby byla učiněna pouze zasahujícím lékařem.

Pacienti zařazení do kontrolní skupiny byli resuscitováni v období jednoho roku před zahájením klinické studie a byli retrospektivně konsekutivně vybráni ze zdravotnické dokumentace zúčastněných zdravotnických záchranných služeb. Při výběru byly aplikovány stejná zařazovací a vyřazovací kritéria jako v PTH skupině. Všichni podstoupili stejnou standardní přednemocniční a nemocniční terapii jako v PTH skupině kromě PTH. Nemocniční TH byla indikována přijímajícím lékařem podle obvyklých kritérií [133].

Všechny informace o proběhlé neodkladné resuscitaci a poresuscitační péči byly zaznamenávány podle Utsteinského protokolu [179]. Klasifikace typů a příčin OHCA byla realizována podle doporučení Evropské rady pro resuscitaci [133,180,181].

Primární sledovaný cíl byl pokles tympanické tělesné teploty od zahájení PTH do předání pacienta v nemocnici. Sekundární cíle byly přednemocniční dosažení poklesu tympanické tělesné teploty ≤ 34 °C, přednemocniční a časný nemocniční výskyt poresuscitačních nežádoucích účinků a dosažení příznivého neurologického výsledku při propuštění z nemocnice.

Sledované nežádoucí účinky ochlazování byly nový vznik plicního edému během přednemocničního ošetření a během prvních 12 hodin od přijetí do nemocnice, bradykardie, nesetrválá komorová tachykardie a/nebo fibrilace komor, opakování srdeční zástavy, neodkladná resuscitace prováděná při předání v nemocnici a potřeba vazopresorů během transportu.

Neurologický výsledek byl hodnocen pomocí skórovacího systému Cerebral performance category. Skóre 1 a 2 bylo hodnoceno jako příznivý neurologický výsledek [179].

3.3.2.3 Statistická analýza

Experimentální data jsme vyjádřili jako průměrnou hodnotu \pm směrodatná odchylka nebo v procentech. Rozdíly mezi skupinami jsme porovnali pomocí χ^2 testu. Statistická významnost byla kalkulovaná Fischerovým exaktním testem, Studentovým t-testem nebo analýzou rozptylu (ANOVA). Vliv trvání transportu na ochlazovací účinnost jsme analyzovali porovnáním jednotlivých kvartilů trvání transportu. Nezávislé prediktory příznivého neurologického výsledku při propuštění z nemocnice jsme kalkulovali multivariační logistickou regresní analýzou všech 80 subjektů z obou

skupin. Data jsme analyzovali programem Microsoft Excel 2007 (Microsoft, Redmond, WA, USA) a JMP 3.2 statistical software (SAS Institute, Cary, NC, USA). Za statisticky významnou byla považovaná hodnota $p < 0,05$.

3.3.3 Výsledky

3.3.3.1 Základní charakteristika souboru a demografické údaje

Úvodní screening podstoupilo 41 nemocných. Jeden z nich zemřel před jakýmkoliv ochlazovacím pokusem. Dalších 40 pacientů prodělalo celý ochlazovací proces podle protokolu (PTH skupina). Stejný počet nemocných byl zařazen do kontrolní skupiny (kontrolní skupina). V tabulce 10 je uveden přehled demografických údajů zařazených pacientů, tabulka 11 nabízí souhrn okolností charakterizujících srdeční zástavu a proces kardiopulmonální resuscitace. V PTH skupině byla významně více nemocným poskytnuta laická kardiopulmonální resuscitace.

Tabulka 10 Základní charakteristiky souboru.

| | PTH skupina (průměr ± SD) | kontrolní skupina (průměr ± SD) | P |
|--|--------------------------------------|--|----------|
| Počet nemocných (n) | 40 | 40 | |
| Věk (roky±SD) | 61,4±18,1 | 61,3±17,3 | 0,975 |
| Muži (n / %) | 34 / 85,0 | 29 / 72,5 | 0,274 |
| Tělesná hmotnost (kg±SD) | 83,6±17,0 | 81,3±18,1 | 0,571 |
| Arteriální hypertenze (n / %) | 24 / 60,0 | 23 / 57,5 | 0,820 |
| Diabetes mellitus (n / %) | 13 / 32,5 | 10 / 25,0 | 0,459 |
| Aktivní kuřáci (n / %) | 15 / 37,5 | 14 / 35,0 | 1,000 |
| Hyperlipoproteinemie (n / %) | 12 / 30,0 | 10 / 25,0 | 0,616 |
| Infarkt myokardu v anamnéze (n / %) | 17 / 42,5 | 13 / 32,5 | 0,356 |
| PCI a/nebo CABG v anamnéze (n / %) | 10 / 25,0 | 8 / 20,0 | 0,592 |
| Chronické srdeční selhání (n / %) | 10 / 25,0 | 12 / 30,0 | 0,616 |
| Významné onemocnění srdeční chlopně (n / %) | 4 / 10,0 | 5 / 12,5 | 0,723 |
| Onemocnění periferních tepen (n / %) | 5 / 12,5 | 7 / 17,5 | 0,754 |
| Chronická renální insuficience (n / %) | 7 / 17,5 | 2 / 5,0 | 0,077 |
| Chronické onemocnění plic (n / %) | 9 / 22,5 | 10 / 25,0 | 0,793 |
| Endokrinní onemocnění v anamnéze (n / %) | 2 / 5,0 | 2 / 5,0 | 1,000 |
| Anamnéza duševní choroby (n / %) | 8 / 20,0 | 8 / 20,0 | 0,692 |

PTH skupina ... skupina s přednemocniční terapeutickou mírnou hypotermií,

PCI...perkutánní koronární intervence, CABG...aortokoronární bypass

Tabulka 11 Příčiny srdeční zástavy, iniciální rytmus a charakteristika kardiopulmonální resuscitace.

| | PTH skupina | kontrolní skupina | P |
|--|--------------------|--------------------------|----------|
| příčiny srdeční zástavy | | | |
| STEMI (n / %) | 12 (30,0) | 13 (32,5) | 0,809 |
| NSTEMI/nestabilní angina pectoris (n / %) | 8 (20,0) | 3 (7,5) | 0,104 |
| Komplikace chronického srdečního selhání (n / %) | 8 (20,0) | 9 (22,5) | 0,785 |
| Plicní embolie (n / %) | 2 (5,0) | 3 (7,5) | 0,644 |
| Metabolická (n / %) | 2 (5,0) | 4 (10,0) | 0,396 |
| Hypoxie (n / %) | 5 (12,5) | 6 (15,0) | 0,745 |
| Neznámá (n / %) | 3 (7,5) | 2 (5,0) | 0,644 |
| iniciální rytmus | | | |
| Fibrilace komor (n / %) | 21 (52,5) | 18 (45,0) | 0,655 |
| Asystolie (n / %) | 15 (37,5) | 14 (35,0) | 1,000 |
| Bezpulzová elektrická aktivita (n / %) | 4 (10,0) | 8 (20,0) | 0,348 |
| charakteristiky kardiopulmonální resuscitace | | | |
| Čas od kolapsu do prvního pokusu o KPR (min±SD) | 4,0±3,0 | 4,5±3,4 | 0,454 |
| Čas od kolapsu do ROSC (min±SD) | 26,8±16,9 | 25,4±13,9 | 0,695 |
| Poskytnuta laická KPR (n / %) | 26 (65,0) | 17 (42,5) | 0,043 |
| Kumulativní defibrilační energie u pacientů s VF (J±SD) | 877±763 | 1097±1099 | 0,468 |
| Kumulativní dávka adrenalinu (mg±SD) | 4,7±4,5 | 4,5±3,6 | 0,892 |
| Srdeční masáž pomocí mechanického zařízení (n / %) | 5 (12,5) | 4 (10,0) | 0,723 |

PTH skupina ... skupina s přednemocniční terapeutickou mírnou hypotermií, STEMI ... akutní infarkt myokardu s elevacemi ST úseku, NSTEMI ... akutní infarkt myokardu bez elevací ST úseku, KPR ... kardiopulmonální resuscitace, ROSC ... návrat spontánní cirkulace, VF ... fibrilace komor

3.3.3.2 Ochlazovací procedura

V PTH skupině vedlo rychlé nitrožilní podání 12,6±6,4 ml/kg (1032±546 ml) fyziologického roztoku o teplotě 4 °C k poklesu tělesné teploty o 1,4±0,8 °C (z 36,2±1,5 na 34,7±1,4 °C; p<0,001) za dobu 42,8±19,6 min. Podání dávky ≥12,6 ml/kg chladného roztoku bylo spojeno s významně vyšším poklesem tělesné teploty než nižší dávka (-1,8±0,7 vs. -1,1±0,7; p=0,008). Poklesu tympanické TT ≤34 °C bylo dosaženo u 17,5 % a ≤35 °C u 52,5 % nemocných z PTH skupiny.

Aplikované množství ochlazovacího roztoku v PTH skupině lineárně korelovalo s přednemocničním poklesem tympanické tělesné teploty (r=-0,611; p<0,001). Analyzovali jsme také vliv trvání transportu na pokles tělesné teploty. Nejefektivnější ochlazovací účinek byl spojený s trváním transportu 38–60 minut a s podáním dávky ochlazovacího roztoku 17 ml/kg (p<0,05). Delší doba transportu vedla k opětovnému nárůstu tělesné teploty.

Mezi skupinami jsme nezjistili žádný rozdíl v délce intervalu od kolapsu do předání v nemocnici (PTH skupina: 59,6±29,5 min, kontrolní skupina: 61,6±23,8 min; p=0,746). K poddávkování ochlazovacího roztoku došlo u 23 nemocných (57,5 %). Nejčastější příčinou byl krátký čas transportu (73,9 %).

V obou skupinách jsme pozorovali srovnatelný výskyt poresuscitačních komplikací (Tabulka 12). Přestože byl v PTH skupině identifikován trend k nižší potřebě léčby vazopresory během přednemocniční fáze ošetření, v kontrolní skupině jsme pozorovali statisticky významný pokles MAP (Tabulka 13).

Tabulka 12 Přednemocniční incidence časných poresuscitačních komplikací.

| | PTH skupina | kontrolní skupina | p |
|--|--------------------|--------------------------|----------|
| Bradykardie (n / %) | 1 / 2,5 | 1 / 2,5 | 1,000 |
| Nesetrvalá komorová tachykardie (n / %) | 2 / 5,0 | 1 / 2,5 | 0,541 |
| Recidiva náhlé zástavy oběhu (n / %) | 4 / 10,0 | 5 / 12,5 | 0,723 |
| Potřeba vazopresorů během transportu (n / %) | 14 / 35,0 | 21 / 52,5 | 0,115 |
| Rozvoj plicního edému během transport (n / %) | 0 / 0 | 1 / 2,5 | 0,314 |
| Prováděná KPR při předání v nemocnici (n / %) | 3 / 7,5 | 5 / 12,5 | 0,456 |

PTH skupina ... skupina s přednemocniční terapeutickou mírnou hypotermií, KPR ...

kardiopulmonální resuscitace

Tabulka 13 Hemodynamické parametry během přednemocniční fáze ošetření.

| parametr | PTH skupina | kontrolní skupina | P |
|--|--------------------|--------------------------|----------|
| SAP po ROSC (mm Hg) | 122,5±35,6 | 123,8±33,4 | 0,867 |
| MAP po ROSC (mm Hg) | 89,5±25,1 | 90,1±21,1 | 0,908 |
| Tepová frekvence po ROSC (/min±SD) | 106,7±24,7 | 108,0±24,6 | 0,814 |
| SAP při předání (mm Hg) | 125,2±32,7 | 111,8±30,2 | 0,167 |
| MAP při předání (mm Hg) | 89,9±25,6 | 76,6±20,4 | 0,072 |
| Tepová frekvence při předání (tepy/min±SD) | 92,6±27,4 | 91,2±40,4 | 0,882 |
| Změna SAP během transportu (mm Hg±SD) | 1,5±32,8 | -9,6±30,4 | 0,120 |
| Změna MAP během transportu (mm Hg±SD) | 1,7±24,3 | -13,4±20,4 | 0,003 |
| Změna tepové frekvence během transportu (/min±SD) | -14,1±22,9 | -15,3±23,1 | 0,816 |

PTH skupina ... skupina s přednemocniční terapeutickou mírnou hypotermií, SAP ... systolický arteriální tlak, MAP ... střední arteriální tlak, ROSC ... návrat spontánní cirkulace

3.3.3.3 Nemocniční léčba a neurologický výsledek

Nezjistili jsme žádný statisticky významný rozdíl v závažnosti syndromu po srdeční zástavě, v potřebě přístrojové orgánové podpory v nemocnici a v podílu nemocných léčených TH v nemocnici (Tabulka 14). Nemocniční TH podstoupila většina pacientů v obou skupinách (PTH skupina: 85,0 %; kontrolní skupina: 80,0 %; $p=0,566$).

V PTH skupině jsme zjistili trend k vyššímu výskytu příznivého neurologického výsledku při propuštění z nemocnice a k nižší nemocniční mortalitě než v kontrolní skupině (Tabulka 14). Poskytování laické kardiopulmonální resuscitace bylo spojené s trendem k vyšší incidenci příznivého neurologického výsledku v PTH skupině (laická kardiopulmonální resuscitace: 53,8 %; bez laické kardiopulmonální resuscitace: 28,6 %; $p=0,125$), nikoliv však v kontrolní skupině (laická kardiopulmonální resuscitace: 23,5 %; bez laické kardiopulmonální resuscitace: 30,4 %; $p=0,629$).

V souboru všech 80 pacientů jsme porovnali podskupinu těch nemocných, kteří byli ošetřeni PTH s následným pokračováním v TH v nemocnici s ostatními pacienty (kteří neměli žádnou hypotermii, nebo jenom v nemocnici nebo jen v terénu) a zjistili jsme u nich vyšší incidenci příznivého neurologického výsledku při propuštění (52,9 vs. 23,9 %; $p=0,008$). Multivariační analýza potvrdila, že kombinace přednemocničního a nemocničního ochlazování je nezávislým pozitivním prediktorem příznivého neurologického výsledku při propuštění z nemocnice (OR 4,1; CI 95 % 1,1-18,2; $p=0,046$). Iniciální rytmus fibrilace komor byl dalším pozitivním prediktorem příznivého výsledku (OR 4,26; CI 95 % 1,1-18,0; $p=0,039$), čas od kolapsu do ROSC >22 min naopak predikoval nepříznivý výsledek (OR 0,21; CI 95 % 0,05-0,71; $p=0,019$). Další parametry jako např. věk, diabetes mellitus v anamnéze, příčina OHCA, čas od ROSC do předání v nemocnici, poskytnutí laické kardiopulmonální

resuscitace, recidiva náhlé zástavy oběhu během transportu a potřeba nasazení vazopresorů v přednemocniční neodkladné péči neměly nezávislou prediktivní hodnotu.

U pěti nemocných jsme použili k aplikaci ochlazovacího roztoku intraoseální přístup (Tabulka 15). Intraoseální přístup nebyl primárně zvolen se záměrem otestovat účinnost ochlazování, ale byl vybrán jako alternativa žilního vstupu během resuscitace, kdy nebylo možné realizovat periferní žilní kanylu. Průměrná podaná dávka ochlazovacího roztoku byla $17,5 \pm 2,0$ ml/kg a navodila pokles tympanické TT o $1,8 \pm 0,2$ °C.

Tabulka 14 Nemocniční průběh syndromu po srdeční zástavě a neurologický výsledek.

| | PTH skupina | kontrolní skupina | P |
|--|--------------------|--------------------------|----------|
| Počet dnů umělé plicní ventilace (n±SD) | 11,4±16,4 | 14,3±23,4 | 0,531 |
| Počet dnů na JIP (n±SD) | 16,0±17,9 | 18,7±27,1 | 0,596 |
| Počet poresuscitačních orgánových dysfunkcí (n±SD) | 1,4±1,4 | 1,3±1,3 | 0,633 |
| Závažné krvácení (n / %) | 3 (7,5) | 6 (15,0) | 0,288 |
| Infekce (n / %) | 19 (47,5) | 17 (42,5) | 0,653 |
| Urgentní koronarografie (n / %) | 25 (62,5) | 17 (42,5) | 0,073 |
| dPCI / CABG (n / %) | 14 (35,0) | 14 (35,0) | 0,813 |
| Systémová trombolýza (n / %) | 0 (0) | 3 (7,5) | 0,488 |
| IABK (n / %) | 4 (10,0) | 4 (10,0) | 1,000 |
| CRRT (n / %) | 2 (5,0) | 3 (7,5) | 0,644 |
| Příznivý neurologický nález (CPC 1 nebo 2) při propuštění z nemocnice (n / %) | 18 (45,0) | 11 (27,5) | 0,103 |
| Nemocniční mortalita (n / %) | 15 (37,5) | 22 (55,0) | 0,116 |

PTH skupina ... skupina s přednemocniční terapeutickou mírnou hypotermií, JIP ... jednotka intenzivní péče, dPCI ... primární perkutánní koronární intervence, CABG ... aortokoronární bypass, IABK ... intraaortální balónková kontrapulzace, CRRT ... kontinuální hemoelimační metoda, CPC ... cerebral performance category

**Tabulka 15 Charakteristika nemocných ochlazených intraoseální aplikací
chlazeného roztoku.**

| pacient (věk) | příčina náhlé zástavy oběhu | dávka ochlazovacího roztoku (ml/kg) | přednemocniční pokles tělesné teploty (°C) |
|-------------------------|--|--|---|
| chlapec (2 roky) | tonutí | 16,7 | 1,5 |
| dívka (5 let) | tonutí | 15 | 1,7 |
| žena (76 let) | hypoxie při CHOPN | 19 | 2,1 |
| muž (64 let) | akutní koronární syndrom | 17 | 1,8 |
| muž (68 let) | akutní koronární syndrom | 20 | 1,9 |

CHOPN...chronická obstrukční nemoc bronchopulmonální

3.3.4 Diskuse

Hlavním zjištěním naší studie je, že přednemocniční podání menší dávky chladného fyziologického roztoku, než je obvyklé pacientům úspěšně resuscitovaným pro OHCA vede ke statisticky významnému a bezpečnému poklesu tělesné teploty.

3.3.4.1 Optimální dávka ochlazovacího roztoku

Nalezení optimální dávky ochlazovacího roztoku je velmi důležité. Tento způsob navození PTH má vliv nejenom na tělesnou teplotu, ale s ním spojená volumexpanze ovlivňuje hemodynamicko-respirační parametry a potenciálně se může projevit zejména rozvojem plicního edému. Proto je nutné nalézt optimální kompromis ochlazovací účinnosti a hemodynamické snášenlivosti.

Virkkunen et al. [108] v terénu ochladili třináct nemocných úspěšně resuscitovaných pro OHCA podáním chladného Ringerova roztoku v dávce 30 ml/kg. Dosáhli poklesu jícnové TT o 1,8°C. Podání roztoku bylo dobře hemodynamicky tolerované a v publikovaném souboru byli z nemocnice propuštěni čtyři pacienti. Kim et al. [105] zařadili do randomizované klinické studie 125 nemocných po úspěšné neodkladné resuscitaci a 63 z nich podali v přednemocniční fázi 500–2 000 ml 4 °C chladného fyziologického roztoku. Dosáhli poklesu tělesné teploty o 1,24±1,0 °C. V období od randomizace do předání nemocných ve zdravotnickém zařízení došlo ke statisticky nevýznamnému poklesu srdeční frekvence (o 15,7±43,6 tepů/min vs. 18,1±33,6 tepů/min; p=0,730) a systolického krevního tlaku (o 8,4±51,8 mm Hg vs. 11,8±50,2 mm Hg; p=0,480). V intervenční skupině byl pozorován mírný trend k nižší potřebě podávání vazopresorů ve srovnání s kontrolní skupinou (36 vs. 45 %; p=0,320). Kämäräinen et al. [114] indukovali v randomizované klinické studii s podobným protokolem PTH u devatenácti pacientů podáním 4 °C chladného fyziologického

roztoku v dávce 27 ml/kg. Dosáhli přednemocničního poklesu nazofaryngeální tělesné teploty o $1,5 \pm 0,8$ °C. Procedura nebyla doprovázená vážnými nežádoucími účinky, systolický krevní tlak a tepová frekvence během PTH nevýznamně poklesly v intervenční i v kontrolní skupině, analogicky jako v předchozí studii. Ve skupině s indukcí PTH byl pozorován trend k vyššímu podílu nemocných vyžadujících nasazení vazopresorů než v kontrolní skupině (57,9 vs. 33,3 %; $p=0,240$). Bernard et al. [116,117] randomizovali 118 pacientů úspěšně resuscitovaných pro OHCA s iniciálním defibrilovatelným rytmem k podání průměrné dávky 1900 ml ledového Ringerova laktátového roztoku. Dosáhli přednemocničního poklesu tělesné teploty o 0,8 °C. Stejná pracovní skupina publikovala výsledky randomizované klinické studie s identickým designem u nemocných s nedefibrilovatelným iniciálním rytmem. V intervenční skupině byl podáním 1500 ml ledového Hartmanova roztoku navozen pokles tělesné 1,4 °C. V obou studiích nebyl u nikoho pozorován rozvoj plicního edému a průměrný systolický krevní tlak a tepová frekvence se po ROSC během přednemocničního ošetření prakticky nezměnily. Další aspekty hemodynamické tolerance autoři neuvádí. Hammer et al. [115] v nerandomizovaném souboru podali vysokou dávku chladného fyziologického roztoku 22 nemocným a u 41 % dosáhli poklesu tělesné teploty pod 35 °C. Rozvoj plicního edému nepozorovali. Po realizaci naší studie Kim et al. publikovali v roce 2013 výsledky velké randomizované klinické studie. 1359 nemocných s OHCA randomizovali v terénu k přednemocničnímu ochlazení podáním 2000 ml 4 °C chladného fyziologického roztoku co nejdříve po dosažení ROSC nebo ke konvenčnímu postupu bez ochlazovacích pokusů. Přestože postupem v intervenční skupině dosáhli významný poklesu tělesné teploty o 1,2 °C, nepozorovali mezi skupinami rozdíl v přežívání a v dosažení příznivého neurologického výsledku při propuštění z nemocnice u pacientů s defibrilovatelným

ani s nedefibrilovatelným rytmem. Navíc, v intervenční skupině pozorovali vyšší výskyt opakování náhlé zástavy oběhu během přednemocničního ošetření (26 vs. 21 %; $p=0,008$) a vyšší výskyt plicního edému na prvním rentgenovém snímku v nemocnici (41 versus 30 %; $p<0,001$) [177]. Scales et al. v podobně dizajnované klinické studii randomizovali 585 pacientů, zjistili podobné výsledky stran neurologického výsledku a poklesu tělesné teploty, ale použití RIVAK nevedlo k nárůstu epizod opakování srdeční zástavy během transportu (7,5 versus 8,2 %; $p=0,370$) a naopak u pacientů v intervenční skupině byl výskyt plicního edému při přijetí nižší (12 versus 18 %; $p=0,040$) [118]. Bernard et al. publikovali dvě klinické studie s podobným designem. Randomizovali 234 pacientů úspěšně resuscitovaných pro náhlou zástavu s fibrilací komor a 163 pacientů s nedefibrilovatelným rytmem k přednemocničnímu ochlazení velkou dávkou 4 °C chladného krystaloidního roztoku ve vysoké dávce, až 30 ml/kg. U pacientů s nedefibrilovatelným rytmem kardiální etiologie zjistili trend k vyšší pravděpodobnosti příznivého neurologického výsledku při propuštění z nemocnice. Jinak ve výsledku nezjistili žádné statisticky významné rozdíly mezi skupinami v obou studiích, ani ve výskytu potenciálních komplikací metody [116,117].

V teoretické části habilitační práce již bylo zmíněno, že uvedená studie Kima et al. vedla k doporučení ERC, že přednemocniční ochlazování pomocí rychlé nitrožilní infuze velkého objemu chladného roztoku ihned po ROSC není indikováno [34].

Podrobnější analýza však ukazuje, že situace není tak jednoznačná. V naší prezentované klinické studii jsme použili nižší, téměř poloviční dávku ochlazovacího média než v publikovaných studiích. Přesto jsme dosáhli významný a klinicky relevantní pokles tělesné teploty v přednemocniční fázi a nepozorovali jsme nežádoucí účinky ve smyslu indukce klinicky zjevného plicního edému anebo zvýšení výskytu

opakování náhlé zástavy oběhu. Je možné, že uvedená rizika se týkají pouze pokud je podána velká dávka roztoku a v případě podání nižší dávky může být metoda RIVAK bezpečná. V malé klinické studii jsme vyšetřili 10 konsektivních pacientů po srdeční zástavě léčených TH s nízkým srdečním výdejem (srdeční index $<2,5$ l/min./m²). Po ekvilibrazaci tělesné teploty v rozmezí 32–34 °C byla provedena rychlá volumexpanze fyziologickým roztokem v dávce 8 ml/kg. U 8 nemocných došlo ke klinicky relevantnímu nárůstu srdečního indexu o 44 %, u dvou nebyla pozorována žádná významná změna. Z toho je zjevné, že většina nemocných po OHCA reaguje příznivě na volumexpanzi [182]. Ve zde prezentované klinické studii jsme pozorovali trend k nižší potřebě vazopresorů v PTH skupině ve srovnání s kontrolní skupinou. Kim et al. pozorovali podobný efekt, Kämäräinen et al. opačný [105,114]. V naší studii se navíc střední arteriální tlak v PTH skupině nezměnil, zatímco v kontrolní skupině poklesl. Zdá se tedy, že hemodynamický efekt ochlazovacího roztoku závisí i na dávce a je pravděpodobné, že dávka 10–20 ml/kg je hemodynamicky vhodnější a bezpečnější než 30 ml/kg. Otázkou je také skutečná klinická relevance nálezů plicního městnání na rentgenovém snímku časně po kardiopulmonální resuscitaci po OHCA. Důležitější je sledovat klinickou prezentaci, nikoliv pouhý výsledek zobrazovacího vyšetření. Poloviční dávka ochlazovacího roztoku navíc automaticky neznamená poloviční či ještě menší ochlazovací efekt. Ochlazovací roztok se během aplikace ohřívá a pacientovi ve skutečnosti není podáván roztok o původní teplotě. Prokázali jsme, že optimální režim zatížený nejmenší mírou nežádoucího ohřívání ochlazovacího roztoku je aplikace krystaloidního roztoku v balení 500–1000 ml rychlostí ≥ 4000 ml/hod s ukončením podávání v okamžiku, kdy je podáno 80 % původního objemu [183].

Autor habilitační práce se domnívá, že výsledky studie Kima et al. nediskvalifikují metodu RIVAK jako takovou, ale pouze používání nepřiměřeně velkých objemů

chladných krystaloidních roztoků. Podání malé dávky cca 10-20 ml/kg by naopak mohlo být prospěšné. To je však pouze spekulace na základě nepřímých důkazů.

3.3.4.2 Vliv přednemocniční indukce terapeutické mírné hypotermie na prognózu

V publikovaných klinických studiích doposud nebyl podán důkaz, že PTH zlepšuje prognózu nemocných po OHCA ve srovnání s běžným postupem včetně nemocniční TH. To může mít řadu důvodů. Všechny tyto práce mají dvě společné charakteristiky. Kromě studie Kima et al. byl primárním cílem průkaz technické účinnosti ochlazovací metody, a nikoliv průkaz vlivu na prognózu nemocných, tedy na neurologický výsledek a mortalitu. Při takovémto uspořádání klinických studií a jejich interpretaci by bylo velkým překvapením, kdyby byl nějaký prognostický benefit v prospěch PTH prokázán. Druhým důležitým aspektem je, že ve vztahu k prognostickým ukazatelům byla vždy srovnávána pouze intervenční skupina s indukcí PTH a skupina bez PTH, bez dalších diskriminačních faktorů. O prognóze a výsledku celého komplexního terapeutického úsilí u nemocných se syndromem po srdeční zástavě však nerozhoduje pouze kdy a kde byla TH zahájena, ale zda proběhl celý protokol TH a jak rychle byl zahájen. V uvedených klinických studiích nebyli léčeni TH v nemocnici všichni nemocní, ale v každé skupině asi 80–90 %. To znamená, že ve skutečnosti lze populaci úspěšně resuscitovaných pacientů pro OHCA rozdělit nikoliv na dvě skupiny (léčení PTH a neléčení PTH), ale na čtyři skupiny: pacienti léčení PTH s navazující TH v nemocnici, pacienti léčení pouze TH v nemocnici, nemocní léčení pouze PTH a pacienti, u kterých nebyla TH vůbec použita. Tato analýza provedena nebyla v žádné z doposud publikovaných klinických studií.

V naší klinické studii jsme sledovali i prognostické parametry. Neurologický výsledek při propuštění z nemocnice byl podobný jako v jiných klinických studiích hodnotících nemocniční a přednemocniční TH [43,184,185]. Analogicky, i v naší klinické studii podstoupilo v obou skupinách léčbu nemocniční TH pouze cca 80 % nemocných. Za nejefektivnější postup považujeme rychlé zahájení PTH s okamžitou návazností TH v nemocnici. Multivariační analýza všech osmdesáti nemocných zařazených do obou skupin ukázala, že tento postup až 4x zvyšuje šanci na příznivý neurologický výsledek při propuštění z nemocnice. Je třeba zdůraznit, že uvedené zjištění není definitivním potvrzením příznivého vlivu PTH na prognózu nemocných. Ukazuje ale, že důležité je porovnání propojení přednemocničního a nemocničního ochlazování v kontextu komplexní přednemocniční a nemocniční poresuscitační péče s postupem bez indukce TH, a nikoliv pouhé vyčlenění přednemocničního ošetření z této terapeutické mozaiky. O tom, že náš soubor nemocných odráží běžnou realitu svědčí i další očekávaná zjištění. Dalším pozitivním prediktorem příznivého neurologického výsledku byla přítomnost defibrilovatelného iniciálního rytmu a naopak, dlouhý čas od kolapsu po ROSC nezávisle předpovídal nepříznivý neurologický výsledek.

Zajímavým zjištěním bylo, že ač byla laická resuscitace poskytnuta nemocným v PTH skupině významně častěji než v kontrolní skupině, nezjistili jsme žádný zjevný vliv na neurologický výsledek. Podobný fenomén pozoroval i Kamarainen et al. [185]. Domníváme se, že hlavním důvodem je fakt, že poskytnutí či neposkytnutí laické kardiopulmonální resuscitace primárně ovlivňuje pravděpodobnost dosažení ROSC a až sekundárně a méně výrazně pravděpodobnost dosažení příznivého neurologického výsledku. Do naší studie byli zařazeni pouze nemocní, u kterých bylo dosaženo ROSC a pro případný průkaz vlivu laické kardiopulmonální resuscitace by bylo nutné zařadit mnohem víc pacientů.

3.3.4.3 Alternativní podání chladného roztoku intraoseálním vstupem

Intraoseální vstup je indikován v případech nutnosti zajistit vstup do krevního řečiště, který není možné zajistit periferním žilním vstupem. Intraoseální cestou lze podávat všechny léky a roztoky podávané periferním či centrálním žilním přístupem včetně krevních derivátů. Rychlost nástupu účinku je srovnatelná s centrálním žilním přístupem. V posledních letech se v podmínkách přednemocniční neodkladné péče stal rutinní alternativou periferního žilního přístupu a zcela vytlačil zavádění centrálních žilních katétrů v terénu a intratracheální podávání léků během neodkladné resuscitace [35,186,187].

Doposud nebyly publikovány žádné zkušenosti s indukcí PTH pomocí metody RIVAK intraoseálním přístupem. V prezentované klinické studii jsme k ochlazování použili intraoseální přístup u 5 nemocných, z toho u dvou malých dětí [188]. Tento alternativní přístup nebyl primárně zvolen se záměrem otestovat účinnost ochlazování, ale byl vybrán jako alternativa žilního vstupu během resuscitace, kdy nebylo možné zavést periferní žilní kanylu. Podáním průměrné dávky ochlazovacího roztoku (17,5 ml/kg) byl navozen výrazný pokles tympanické tělesné teploty a nezaznamenali jsme žádné nežádoucí účinky vztahující se k místu podání.

Tento pilotní vzorek prokázal, že intraoseální vstup je minimálně stejně vhodný pro indukcii PTH metodou RIVAK jako periferní žilní přístup.

3.3.5 Závěry

Prezentovaná klinická studie ukázala, že u nemocných úspěšně resuscitovaných pro OHCA lze přednemocniční péči účinně snížit tělesnou teplotu metodou RIVAK i při použití malé dávky ochlazovacího roztoku.

Autor se domnívá, že dosavadní klinické studie, přes jejich robustnost neanalyzují metodologicky zcela správně pozici PTH v řetězci léčby syndromu po srdeční zástavě, a proto nepřináší definitivní vědecký důkaz o její neúčinnosti. Dokladem toho je i výsledek zde prezentované klinické studie, kde jsme zvolili odlišný postup posouzení vlivu na prognózu. Protože se však od doby realizace těchto studií rozšířila terapeutická šíře konceptu cílené regulace tělesné teploty a lze použít spektrum cílové tělesné teploty od 32 do 36 °C, je správné, že v současnosti není PTH plošná metoda poskytovaná všem pacientům úspěšně resuscitovaným pro OHCA, ale je indikovaná velmi individuálně. Neměla by však být zcela vyloučena z našeho armamentária [189,190]. Je třeba nejdříve zjistit, jestli existují klinicky definovatelné skupiny pacientů s OHCA, které by profitovaly z indukce TH více než z udržování normotermie. Poté bude možné se ke konceptu PTH vrátit a používat ho s využitím bezpečnějších metod než podání velké dávky chladného krystaloidního roztoku.

4 ZÁVĚRY PRO PRAXI

Problematika náhlé zástavy oběhu je v současnosti rozsáhlý klinický a vědný obor a v této habilitační práci jsou diskutovány pouze některé aspekty. Všechny zde uvedené práce byly publikovány v domácím i v zahraničním odborném tisku a prezentovány na domácích i zahraničních kongresech a školících akcích.

Epidemiologické šetření týkající se OHCA v populaci přineslo zásadní informaci, že v České republice je incidence případů náhlé zástavy oběhu ošetřených zdravotnickou záchrannou službou 98 případů/100000 obyvatel/rok a patří mezi nejvyšší v Evropě. To však pravděpodobně není důsledek vysoké nemocnosti obyvatelstva, ale výborně propracovaného systému zachytu těchto případů. Téměř všichni pacienti jsou laicky resuscitováni, u 30 % z nich se podaří dosáhnout ROSC a až 16 % se je naživu 30 dní po příhodě nebo jsou propuštěni z nemocnice. Z šetření jsme zjistili, že k dalšímu zlepšení výsledků může přispět průzkum a optimalizace způsobů identifikace OHCA operačním střediskem, mechanismů rozhodování o indikaci TANR a způsobů rozhodování lékaře na místě zásahu o zahájení či nezahájení rozšířené kardiopulmonální resuscitace. Míra falešně pozitivních určení OHCA je novým kandidátním markerem kvality práce operačního střediska a je potřebné jej kvantifikovat. Je třeba zvýšit efektivitu využívání automatizovaných externích defibrilátorů a více rozvíjet strategii transportu za kontinuální kardiopulmonální resuscitace.

V experimentální práci jsme zjistili, že v případě indukované srdeční zástavy s defibrilovatelným i nedefibrilovatelným rytmem je fenomén LVMA v počátku zástavy obvyklý fenomén. Ve skupině s fibrilací komor jsme identifikovali dva vzory LVMA, jeden s nízkou frekvencí komorových kontrakcí a jeden s velmi vysokou. Bez

ohledu na mechanismus, LVMA s nízkou frekvencí kontrakcí byla spojena s delší dobou přítomnosti LVMA, s delší dobou do vzniku asystolie a s delším přetrváváním mikrocirkulace než ostatní srdeční rytmy a vzory mechanické aktivity levé komory. Tyto nově popsané fenomény jsou potenciálně využitelné v klinické medicíně jak pro stanovení prognózy pacientů s OHCA, tak pro případnou stratifikaci léčebných algoritmů v rámci konceptu ultrasonograficky řízené kardiopulmonální resuscitace. V klinické intervenční studii jsme zjistili, že u nemocných úspěšně resuscitovaných pro OHCA lze přednemocniční péči účinně snížit tělesnou teplotu metodou RIVAK i při použití malé dávky ochlazovacího roztoku a pomocí nového způsobu hodnocení klinického výsledku, který ale vyplývá z komplexního pojetí cílené regulace tělesné teploty jsme identifikovali zlepšení prognózy. Na základě těchto výsledků se autor domnívá, že metodu přednemocniční terapeutické hypotermie u pacientů úspěšně resuscitovaných pro OHCA nelze zamítnout jako neúčinnou. Je třeba se pokusit určit klinicky definovatelné skupiny pacientů s OHCA, které by potenciálně profitovali z indukce TH více než z udržování normotermie. Poté bude možné se ke konceptu PTH vrátit.

5 LITERATURA

1. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels.
2. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the 'Utstein style'. Prepared by a Task Force of Representatives from the European Resuscitation Council, American Heart Association, Heart and Stroke Foundation of Canada, Australian Resuscitation Council. *Resuscitation*. 1991; 22 (1): 1-26.
3. Cummins RO, Chamberlain D, Hazinski MF, Nadkarni V, Kloeck W, Kramer E, et al. Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on in-hospital resuscitation: the in-hospital 'Utstein style'. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Australian Resuscitation Council, and the Resuscitation Councils of Southern Africa. *Resuscitation*. 1997; 34 (2): 151-83.
4. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, Berg RA, Billi JE, Bossaert L, et al.; International Liaison Committee on Resuscitation. 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 (3): 233-49.

5. Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, Berg RA, Bhanji F, Biarent D, et al.; Utstein Collaborators. 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 (13): 1286-300.

6. McNally B, Stokes A, Crouch A, Kellermann AL; CARES Surveillance Group. CARES: Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival. *Ann Emerg Med*. 2009; 54 (5): 674-83.

7. Morley P. Steady as a ROC: the Resuscitation Outcomes Consortium. *Resuscitation*. 2008; 78 (2): 105-6.

8. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137 (12): e67-e492.

9. Ong ME, Shin SD, De Souza NN, Tanaka H, Nishiuchi T, Song KJ, et al.; PAROS Clinical Research Network. Outcomes for out-of-hospital cardiac arrests across 7 countries in Asia:
The Pan Asian Resuscitation Outcomes Study (PAROS). *Resuscitation*. 2015; 96: 100-8.
10. Hasegawa K, Tsugawa Y, Camargo CA Jr, Hiraide A, Brown DF. Regional variability in survival outcomes of out-of-hospital cardiac arrest: the All-Japan Utstein Registry. *Resuscitation*. 2013; 84 (8): 1099-107.
11. Gräsner JT, Herlitz J, Koster RW, Rosell-Ortiz F, Stamatakis L, Bossaert L. Quality management in resuscitation--towards a European cardiac arrest registry (EuReCa). *Resuscitation*. 2011; 82 (8): 989-94.
12. Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J, et al.; EuReCa ONE Collaborators. 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: 188-95.
13. Mikesková M, Folwarczny, P, Gřegoř, R, Zoubková, R, Nytra I. Analýza mimonemocničních netraumatických náhlých zástav oběhu na území moravskoslezského kraje. *Urgentní medicína*. 2013; 16 (4): 20–2.
14. Franek O. Přednemocniční resuscitace v Praze v roce 2013. *Urgentní medicína*. 2014; 17 (1): 20–3.
15. Franek O, Pokorna M, Sukupova P. Pre-hospital cardiac arrest in Prague, Czech Republic--the Utstein-style report. *Resuscitation*. 2010; 81 (7): 831–5.
16. Idris AH, Becker LB, Ornato JP, Hedges JR, Bircher NG, Chandra NC, 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. Writing Group.

Circulation. 1996; 94 (9): 2324-336.

17. Truhlář A, Turek Z, Škulec R, Černý V. The effect of terlipressin on vital organ perfusion in cardiopulmonary resuscitation - Experimental study TERCA (Terlipressin in Cardiac Arrest). *Anesteziol a Intenziv Med*. 2011; 22 (6): 328-36.

18. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015; 95: 100–47.

19. Ewy GA. Defining electromechanical dissociation. *Ann Emerg Med*. 1984; 13 (9): 830–2.

20. Škulec R. Ultrasonografie během srdeční zástavy. *Urgentní medicína*. 2013; 16 (2): 52–5.

21. Skulec R, Truhlar A, Knor J, Cerny V. TRACE: A new protocol for ultrasound examination during out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015; 96: 48.

22. Perera P, Mailhot T, Riley D, Mandavia D. The RUSH exam: Rapid Ultrasound in SHock in the evaluation of the critically ill. *Emerg Med Clin North Am*. 2010; 28 (1): 29–56.

23. Breitkreutz R, Walcher F, Seeger FH. Focused echocardiographic evaluation in resuscitation management: Concept of an advanced life support–conformed algorithm. *Crit Care Med*. 2007; 35 (Suppl): S1 50–61.

24. Skulec R, Astapenko D, Cerna Parizkova R, Furst B, Bilaska M, Parizek T, et al. Novel patterns of left ventricular mechanical activity during experimental cardiac

arrest in pigs. *Physiol Res*. 2018; 68 (3): 391–9.

25. Breitzkreutz R, Price S, Steiger H V., Seeger FH, Ilper H, Ackermann H, et al. Focused echocardiographic evaluation in life support and peri-resuscitation of emergency patients: A prospective trial. *Resuscitation*. 2010; 81 (11): 1527–33.

26. Bocka JJ, Overton DT, Hauser A. Electromechanical dissociation in human beings: an echocardiographic evaluation. *Ann Emerg Med*. 1988; 17 (5): 450–2.

27. Paradis NA, Martin GB, Goetting MG, Rivers EP, Feingold M, Nowak RM. Aortic pressure during human cardiac arrest; Identification of pseudo- electromechanical dissociation. *Chest*. 1992; 101 (1): 123–8.

28. Gaspari R, Weekes A, Adhikari S, Noble VE, Nomura JT, Theodoro D, et al. Emergency department point-of-care ultrasound in out-of-hospital and in-ED cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016; 109: 33–9.

29. Wu C, Zheng Z, Jiang L, Gao Y, Xu J, Jin X, et al. The predictive value of bedside ultrasound to restore spontaneous circulation in patients with pulseless electrical activity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13 (1): 1–13.

30. Deakin CD, Low JL. Accuracy of the advanced trauma life support guidelines for predicting systolic blood pressure using carotid, femoral, and radial pulses: observational study. *BMJ*. 2000; 321 (7262): 673–4.

31. Charlap S, Kahlam S, Lichstein E, Frishman W. Electromechanical dissociation: diagnosis, pathophysiology, and management. *Am Heart J*. 1989; 118 (2): 355–60.

32. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet*. 1994; 343 (8905): 1055–9.

33. Braun P, Herff H, Paal P. The Lazarus phenomenon-false positive death certifications and auto-resuscitation cases covered in lay press. *Resuscitation*. 2011;

82 (10): 1363–4.

34. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VRM, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*. 2015; 95: 202–22.

35. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2010; 81: 1305–52.

36. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg R a, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Coun. *Resuscitation*. 2008; 79 (3): 350–79.

37. Škulec R, Truhlář A, Ošťádal P, Telekes P, Knor J, Ticháček M, et al. Současné ochlazovací metody pro indukci mírné hypotermie po srdeční zástavě. *Vnitřní lékařství*. 2009; 55 (11): 1060–9.

38. Laurent I, Monchi M, Chiche J-D, Joly L-M, Spaulding C, Bourgeois B, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40 (12): 2110–6.

39. Checchia PA, Sehra R, Moynihan J, Daher N, Tang W, Weil MH. Myocardial injury in children following resuscitation after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2003; 57 (2): 131–7.

40. Tang W, Weil MH, Sun S, Noc M, Yang L, Gazmuri RJ. Epinephrine Increases the Severity of Postresuscitation Myocardial Dysfunction. *Circulation*. 1995; 92 (2): 3089–93.

41. Vasquez A, Kern KB, Hilwig RW, Heidenreich J, Berg RA, Ewy GA. Optimal dosing of dobutamine for treating post-resuscitation left ventricular dysfunction. *Resuscitation*. 2004; 61 (2): 199–207.
42. Hékimian G, Baugnon T, Thuong M, Monchi M, Dabbane H, Jaby D, et al. Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation. *Shock*. 2004; 22 (2): 116–9.
43. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007; 73 (1): 29–39.
44. Skulec R, Kovarnik T, Dostalova G, Kolar J, Linhart A. Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008; 52 (2): 188–94.
45. Tømte O, Andersen GØ, Jacobsen D, Drægni T, Auestad B, Sunde K. Strong and weak aspects of an established post-resuscitation treatment protocol-A five-year observational study. *Resuscitation*. 2011; 82 (9): 1186–93.
46. Werling M, Thorén A-B, Axelsson C, Herlitz J. Treatment and outcome in post-resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest when a modern therapeutic approach was introduced. *Resuscitation*. 2007; 73 (1): 40–5.
47. Ošťádal P, Rokyta R, Balík M, Bělohávek J, Cvachovec K, Černý V, et al. Cardiac Arrest Centers: Joint statement of Czech Professional Societies: Czech Acute Cardiac Care Association of the Czech Society of Cardiology, Czech Resuscitation Council, Czech Society of Intensive Care Medicine ČLS JEP, Czech Society of Anesthesiolog. *Cor Vasa*. 2017; 59 (2): e196-e199.
48. Kern KB. Cardiac receiving centers: beyond hypothermia. *Curr Opin Crit Care*. 2012; 18 (3): 246–50.

49. Padkin A. Glucose control after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2009; 80 (6): 611–2.
50. Balan IS, Fiskum G, Hazelton J, Cotto-Cumba C, Rosenthal RE. Oximetry-guided reoxygenation improves neurological outcome after experimental cardiac arrest. *Stroke*. 2006; 37 (12): 3008–13.
51. Coles JP, Fryer TD, Coleman MR, Smielewski P, Gupta AK, Minhas PS, et al. Hyperventilation following head injury: effect on ischemic burden and cerebral oxidative metabolism. *Crit Care Med*. 2007; 35 (2): 568–78.
52. Aufderheide TP, Lurie KG. Death by hyperventilation: a common and life-threatening problem during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2004; 32 (9 Suppl): S345-S351.
53. Sandroni C, D'Arrigo S. Management of oxygen and carbon dioxide pressure after cardiac arrest. *Minerva Anesthesiol*. 2014; 80 (10): 1105-14.
54. Ingvar M. Cerebral blood flow and metabolic rate during seizures. Relationship to epileptic brain damage. *Ann N Y Acad Sci*. 1986; 462: 194–206.
55. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003; 23 (5): 513–30.
56. Ošťádal P. Ischemicko-reperfuční poškození po srdeční zástavě a protektivní účinky hypotermie. 2009; 11 (1): 11–5.
57. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med*. 2009; 37 (7 Suppl): S186-202.
58. Liu L, Yenari MA. Therapeutic hypothermia: neuroprotective mechanisms. *Front Biosci*. 2007; 12: 816–25.
59. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty

- acids in rat brain. *Stroke*. 1989; 20 (7): 904–10.
60. Kataoka K, Yanase H. Mild hypothermia--a revived countermeasure against ischemic neuronal damages. *Neurosci Res*. 1998; 32 (2): 103–17.
61. Globus MY, Busto R, Lin B, Schnippering H, Ginsberg MD. Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation: effects of intranschemic brain temperature modulation. *J Neurochem*. 1995; 65 (3): 1250–6.
62. Lei B, Tan X, Cai H, Xu Q, Guo Q. Effect of moderate hypothermia on lipid peroxidation in canine brain tissue after cardiac arrest and resuscitation. *Stroke*. 1994; 25 (1): 147–52.
63. Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard RG. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002; 22 (1): 21–8.
64. Huang ZG, Xue D, Preston E, Karbalai H, Buchan AM. Biphasic opening of the blood-brain barrier following transient focal ischemia: effects of hypothermia. *Can J Neurol Sci*. 1999; 26 (4): 298–304.
65. Fischer S, Renz D, Wiesnet M, Schaper W, Karliczek GF. Hypothermia abolishes hypoxia-induced hyperpermeability in brain microvessel endothelial cells. *Brain Res Mol Brain Res*. 1999; 74 (1-2): 135–44.
66. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002; 346 (8): 549–56.
67. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002; 346 (8): 557–63.
68. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al.

Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2013; 369 (23): 2197-206.

69. Sterz F, Safar P, Tisherman S, Radovsky A, Kuboyama K, Oku K. Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. *Crit Care Med.* 1991; 19 (3): 379–89.

70. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med.* 1993; 21 (9): 1348–58.

71. Abella BS, Zhao D, Alvarado J, Hamann K, Vanden Hoek TL, Becker LB. Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model. *Circulation.* 2004; 109 (22): 2786–91.

72. Colbourne F, Corbett D. Delayed postischemic hypothermia: a six month survival study using behavioral and histological assessments of neuroprotection. *J Neurosci.* 1995; 15 (11): 7250–60.

73. Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, Rubertsson S, Stammet P, Sunde K, et al. Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53 (7): 926–34.

74. Sendelbach S, Hearst MO, Johnson PJ, Unger BT, Mooney MR. Effects of variation in temperature management on cerebral performance category scores in patients who received therapeutic hypothermia post cardiac arrest. *Resuscitation.* 2012; 83 (7): 829–34.

75. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *Int J Cardiol.* 2009; 133 (2): 223–8.

76. Lee BK, Jeung KW, Jung YH, Lee DH, Lee SM, Cho YS, et al. Relationship between timing of cooling and outcomes in adult comatose cardiac arrest patients treated with targeted temperature management. *Resuscitation*. 2017; 113: 135–41.
77. Diao M, Huang F, Guan J, Zhang Z, Xiao Y, Shan Y, et al. Prehospital therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation*. 2013; 84 (8): 1021–8.
78. Lindsay PJ, Buell D, Scales DC. The efficacy and safety of pre-hospital cooling after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 66.
79. den Hartog AW, de Pont AC, Robillard LB, Binnekade JM, Schultz MJ, Horn J. Spontaneous hypothermia on intensive care unit admission is a predictor of unfavorable neurological outcome in patients after resuscitation: An observational cohort study. *Crit Care*. 2010; 14 (3): 2–6.
80. Benz-Woerner J, Delodder F, Benz R, Cueni-Villoz N, Feihl F, Rossetti AO, et al. Body temperature regulation and outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2012; 83 (3): 338–42.
81. Lyon RM, Richardson SE, Hay AW, Andrews PJD, Robertson CE, Clegg GR. Esophageal temperature after out-of-hospital cardiac arrest: An observational study. *Resuscitation*. 2010; 81 (7): 867–71.
82. Uribarri A, Bueno H, Pérez-Castellanos A, Loughlin G, Sousa I, Viana-Tejedor A, et al. Impact of time to cooling initiation and time to target temperature in patients treated with hypothermia after cardiac arrest. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2015; 4 (4): 365–72.
83. Haugk M, Testori C, Sterz F, Uranitsch M, Holzer M, Behringer W, et al. Relationship between time to target temperature and outcome in patients treated with

therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care*. BioMed Central Ltd; 2011; 15 (2): R101.

84. Takino M, Okada Y. Hyperthermia following cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med*. 1991; 17 (7): 419–20.

85. Takasu A, Saitoh D, Kaneko N, Sakamoto T, Okada Y. Hyperthermia: is it an ominous sign after cardiac arrest? *Resuscitation*. 2001; 49 (3): 273–7.

86. Skulec R, Truhlár A, Knor J, Seblová J, Černý V. The practice of therapeutic mild hypothermia in cardiac arrest survivors in the Czech republic. *Minerva Anesthesiol*. 2010; 76 (8): 617–23.

87. Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care*. 2007; 11 (4): R91.

88. Skulec R, Kovárník T, Bělohávek J, Dostálová G, Kolár J, Linhart A, et al. Nadměrné ochlazení během mírné hypotermie po srdeční zástavě - fenomén zasluhující pozornost. *Vnitřní lékařství*. 2008; 54 (6): 609–14.

89. Uray T, Malzer R. Out-of-hospital surface cooling to induce mild hypothermia in human cardiac arrest: a feasibility trial. *Resuscitation*. 2008; 77 (3): 331–8.

90. Diringner MN. Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med*. 2004; 32 (2): 559–64.

91. Schmutzhard E, Engelhardt K, Beer R, Brössner G, Pfausler B, Spiss H, et al. Safety and efficacy of a novel intravascular cooling device to control body temperature in neurologic intensive care patients: a prospective pilot study. *Crit Care Med*. 2002; 30 (11): 2481–8.

92. Holzer M, Müllner M, Sterz F, Robak O, Kliegel A, Losert H, et al. Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: cohort study and Bayesian

approach. *Stroke*. 2006; 37 (7): 1792–7.

93. Kliegel A, Losert H, Sterz F, Kliegel M, Holzer M, Uray T, 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 (3): 347–51.

94. Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC, Saiki R, Wood D, Chung W, 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 (2): 143–50.

95. Arrich J. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2007; 35 (4): 1041–7.

96. Pichon N, Amiel JB, François B, Dugard A, Etchecopar C, Vignon P. Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Crit Care*. 2007; 11 (3): R71.

97. Safar P, Behringer W, Böttiger BW, Sterz F. Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2002; 30 (4 Suppl): S140-4.

98. Nagao K, Hayashi N, Kanmatsuse K, Arima K, Ohtsuki J, Kikushima 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 (3): 776–83.

99. Behringer W, Safar P, Wu X, Nozari A, Abdullah A, Stezoski SW, et al. Venovenous extracorporeal blood shunt cooling to induce mild hypothermia in dog experiments and review of cooling methods. *Resuscitation*. 2002; 54 (1): 89–98.

100. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation*.

2001; 51 (3): 275–81.

101. Storm C, Schefold JC, Kerner T, Schmidbauer W, Gloza J, Krueger A, et al. Prehospital cooling with hypothermia caps (PreCoCa): a feasibility study. *Clin Res Cardiol.* 2008; 97 (10): 768–72.

102. Castrén M, Nordberg P, Svensson L, Taccone F, Vincent J-L, Desruelles D, et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation.* 2010; 122 (7): 729–36.

103. Skulec R, Kucera K, Callero J. Noninvasive prehospital brain cooling of OHCA survivors using the Excel Cryo Cooling Device. *Resuscitation.* Elsevier; 2015; 96: 134.

104. Kämäräinen A, Virkkunen I, Tenhunen J, Yli-Hankala A, Silfvast T. Prehospital induction of therapeutic hypothermia during CPR: a pilot study. *Resuscitation.* 2008; 76 (3): 360–3.

105. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT, Maynard C, Carlbom D, Deem S, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation.* 2007; 115 (24): 3064–70.

106. Kliegel A, Janata A, Wandaller C, Uray T, Spiel A, Losert H, et al. Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2007; 73 (1): 46–53.

107. Kim F, Olsufka M, Carlbom D, Deem S, Longstreth WT, Hanrahan M, et al. Pilot study of rapid infusion of 2 L of 4 degrees C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized, comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation.* 2005; 112 (5): 715–9.

108. Virkkunen I, Yli-Hankala A, Silfvast T. Induction of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in prehospital patients using ice-cold Ringer's solution: a pilot study. *Resuscitation*. 2004; 62 (3): 299–302.
109. Bernard S a, Rosalio A. Therapeutic hypothermia induced during cardiopulmonary resuscitation using large-volume, ice-cold intravenous fluid. *Resuscitation*. 2008; 76 (2): 311–3.
110. Polderman KH, Rijnsburger ER, Peerdeman SM, Girbes ARJ. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid. *Crit Care Med*. 2005; 33 (12): 2744–51.
111. Skulec R, Dostalova G, Kovarnik T, Linhart A, Seblova J. Therapeutic hypothermia in cardiac arrest survivors: a survey of practice in the Czech Republic. *Resuscitation*. 2008; 77 (3): 419–20.
112. Kim F, Nichol G, Maynard C, Hallstrom A, Kudenchuk PJ, Rea T, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311 (1): 45–52.
113. Vanden Hoek TL, Kasza KE, Beiser DG, Abella BS, Franklin JE, Oras JJ, et al. Induced hypothermia by central venous infusion: Saline ice slurry versus chilled saline. *Crit Care Med*. 2004; 32: S425–31.
114. Kämäräinen a, Virkkunen I, Tenhunen J, Yli-Hankala a, Silfvast T. Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009; 53 (7): 900–7.
115. Hammer L, Vitrat F, Savary D, Debaty G, Santre C, Durand M, et al. Immediate prehospital hypothermia protocol in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med*. 2009; 27 (5): 570–3.

116. Bernard SA, Smith K, Cameron P, Masci K, Taylor DM, Cooper DJ, et al. Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest*. *Crit Care Med.* 2012; 40 (3): 747–53.
117. Bernard S a, Smith K, Cameron P, Masci K, Taylor DM, Cooper DJ, et al. Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation.* 2010; 122 (7): 737–42.
118. Scales DC, Cheskes S, Verbeek PR, Pinto R, Austin D, Brooks SC, et al. Prehospital cooling to improve successful targeted temperature management after cardiac arrest: A randomized controlled trial. *Resuscitation.* 2017; 121: 187–94.
119. Bruel C, Parienti J-J, Marie W, Arrot X, Daubin C, Du Cheyron D, et al. Mild hypothermia during advanced life support: a preliminary study in out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care.* 2008; 12 (1): R31.
120. Plattner O, Kurz A, Sessler DI, Ikeda T, Christensen R, Marder D, et al. Efficacy of intraoperative cooling methods. *Anesthesiology.* 1997; 87 (5): 1089–95.
121. Menguy R, Masters YF. Influence of cold on stress ulceration and on gastric mucosal blood flow and energy metabolism. *Ann Surg.* 1981; 194 (1): 29–34.
122. de Waard MC, Biermann H, Brinckman SL, Appelman YE, Driessen RH, Polderman KH, et al. Automated peritoneal lavage: an extremely rapid and safe way to induce hypothermia in post-resuscitation patients. *Crit Care.* 2013; 17 (1): R31.
123. Finley Caulfield A, Rachabattula S, Eynhorn I, Hamilton SA, Kalimuthu R, Hsia AW, et al. A comparison of cooling techniques to treat cardiac arrest patients with hypothermia. *Stroke Res Treat.* 2011; 2011: 1–6.
124. Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L, Haugaa H, Bugge JF. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with

percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007; 51 (2): 137–42.

125. Pilecky D, Merkely B, Zima E. Comparison of two cooling methods: Blanketrol versus physical cooling. *Resuscitation.* 2013; 84: S76–7.

126. Winters SA, Wolf KH, Kettinger SA, Seif EK, Jones JS, Bacon-Baguley T. Assessment of risk factors for post-rewarming “rebound hyperthermia” in cardiac arrest patients undergoing therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2013; 84 (9): 1245–9.

127. Makker P, Kanei Y, Misra D. Clinical Effect of Rebound Hyperthermia After Cooling Postcardiac Arrest: A Meta-Analysis. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2017; 7 (4): 206–9.

128. Seder DB, Van der Kloot TE. Methods of cooling: practical aspects of therapeutic temperature management. *Crit Care Med.* 2009; 37 (7 Suppl): S211–22.

129. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, Riker RR, Rubertsson S, Stammet P, et al. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med.* 2011; 39 (1): 57–64.

130. Jain A, Gray M, Slisz S, Haymore J, Badjatia N, Kulstad E. Shivering Treatments for Targeted Temperature Management: A Review. *J Neurosci Nurs.* 2018; 50 (2): 63–7.

131. van den Broek MPH, Groenendaal F, Egberts ACG, Rademaker CM. Effects of hypothermia on pharmacokinetics and pharmacodynamics: a systematic review of preclinical and clinical studies. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49 (5): 277–94.

132. Rittenberger JC, Sangl J, Wheeler M, Guyette FX, Callaway CW. Association between clinical examination and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2010; 81 (9): 1128–32.

133. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2005; 67 (Suppl 1): S39-86.
134. Huang F-Y, Huang B-T, Wang P-J, Zuo Z-L, Heng Y, Xia T-L, et al. The efficacy and safety of prehospital therapeutic hypothermia in patients with out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2015; 96: 170–9.
135. Nie C, Dong J, Zhang P, Liu X, Han F. Prehospital therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. Elsevier Inc.; 2016; 34 (11): 2209–16.
136. Škulec R, Šeblová J, Truhlář A. Konsenzuální stanovisko pro cílenou regulaci tělesné teploty v přednemocniční neodkladné péči u nemocných po mimonemocniční náhlé zástavě oběhu. *Urgentní medicína*. 2017; 20 (2): 28–9.
137. Herlitz J, Bahr J, Fischer M, Kuisma M, Lexow K, Thorgeirsson G. Resuscitation in Europe: A tale of five European regions. *Resuscitation*. 1999; 41 (2): 121–31.
138. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation*. 2005; 67 (1): 75–80.
139. Gräsner J-T, Meybohm P, Fischer M, Bein B, Wnent J, Franz R, et al. A national resuscitation registry of out-of-hospital cardiac arrest in Germany—a pilot study. *Resuscitation*. 2009; 80 (2): 199–203.
140. Gräsner J-T, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J, 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: 188-95.
141. Gräsner J-T, Böttiger BW, Bossaert L. EuReCa ONE - ONE month - ONE Europe

- ONE goal. *Resuscitation*. 2014; 85 (10): 1307–8.
142. Franěk O. Telefonicky asistovaná první pomoc (TAPP) - doporučený postup výboru UM a MK - ČLS JEP. *Urgentní medicína*. 2007; 10 (2): 22–6.
143. Cohn B. Does the absence of cardiac activity on ultrasonography predict failed resuscitation in cardiac arrest? *Ann Emerg Med*. 2013; 62 (2): 180–1.
144. Blyth L, Atkinson P, Gadd K, Lang E. Bedside focused echocardiography as predictor of survival in cardiac arrest patients: a systematic review. *Acad Emerg Med*. 2012; 19 (10): 1119–26.
145. Blaivas M, Fox JC. Outcome in cardiac arrest patients found to have cardiac standstill on the bedside emergency department echocardiogram. *Acad Emerg Med*. 2001; 8 (6): 616–21.
146. Thompson SA. The effect of pulmonary inflation and deflation upon the circulation. *J Thorac Surg*. 1948; 17 (3): 323–34.
147. Manteuffel-Szoega L, Michalowski J, Grundman J, Pacocha W. On the possibility of blood circulation continuing after stopping the heart. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1966; 7 (3): 201–8.
148. Furst B. *The Heart and Circulation - An Integrative Model*. London: Springer-Verlag; 2014.
149. International Association of Veterinary Editors. *Consensus Author Guidelines on Animal Ethics and Welfare – 2010*. 2010.
150. Kaiser GM, Frühauf NR. Method of intracranial pressure monitoring and cerebrospinal fluid sampling in swine. *Lab Anim*. 2007; 41 (1): 80–5.
151. Paradise N, Martin G, Goetting M, Rivers E, Feingold M, Nowak M. Aortic pressure during human cardiac arrest; Identification of pseudo- electromechanical dissociation. 1992; 101 (1): 123-8.

152. Flato UAP, Paiva EF, Carballo MT, Buehler AM, Marco R, Timerman A. Echocardiography for prognostication during the resuscitation of intensive care unit patients with non-shockable rhythm cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015; 92: 1–6.
153. Wiggers CJ, Bell JR, Paine M. Studies of ventricular fibrillation caused by electric shock: II. Cinematographic and electrocardiographic observations of the natural process in the dog's heart. Its inhibition by potassium and the revival of coordinated beats by calcium. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003; 8 (3): 252–61.
154. Huang J, Rogers JM, Killingsworth CR, Singh KP, Smith WM, Ideker RE. Evolution of activation patterns during long-duration ventricular fibrillation in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 286 (3): H1193-200.
155. Chen PS, Wu TJ, Ting CT, Karagueuzian HS, Garfinkel A, Lin SF, et al. A Tale of Two Fibrillations. *Circulation*. 2003; 108 (19): 2298–303.
156. Tabereaux PB, Dossall DJ, Ideker RE. Mechanisms of VF maintenance: wandering wavelets, mother rotors, or foci. *Heart Rhythm*. 2009; 6 (3): 405–15.
157. Lin C, Jin Q, Zhang N, Zhou J, Pang Y, Xin Y, et al. Endocardial focal activation originating from Purkinje fibers plays a role in the maintenance of long duration ventricular fibrillation. *Croat Med J*. 2014; 55 (2): 121–7.
158. Fenton FH, Cherry EM, Hastings HM, Evans SJ. Multiple mechanisms of spiral wave breakup in a model of cardiac electrical activity. *Chaos*. 2002; 12 (3): 852–92.
159. Huang J, Rogers JM, Kenknight BH, Rollins DL, Smith WM, Ideker RE. Evolution of the organization of epicardial activation patterns during ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998; 9 (12): 1291–304.
160. Bourgeois EB, Reeves HD, Walcott GP, Rogers JM. Panoramic optical mapping shows wavebreak at a consistent anatomical site at the onset of ventricular fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2012; 93 (2): 272–9.

161. Rogers JM, Walcott GP, Gladden JD, Melnick SB, Kay MW. Panoramic optical mapping reveals continuous epicardial reentry during ventricular fibrillation in the isolated swine heart. *Biophys J*. 2007; 92 (3): 1090–5.
162. Li L, Jin Q, Huang J, Cheng K-A, Ideker RE. Intramural foci during long duration fibrillation in the pig ventricle. *Circ Res*. 2008; 102 (10): 1256–64.
163. Pak H-N, Kim Y-H, Lim HE, Chou C-C, Miyauchi Y, Fang YH, et al. Role of the posterior papillary muscle and purkinje potentials in the mechanism of ventricular fibrillation in open chest dogs and Swine: effects of catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17 (7): 777–83.
164. Cheng K-A, Dossall DJ, Li L, Rogers JM, Ideker RE, Huang J. Evolution of activation patterns during long-duration ventricular fibrillation in pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302 (4): H992–1002.
165. Nielsen TD, Huang J, Rogers JM, Killingsworth CR, Ideker RE. Epicardial mapping of ventricular fibrillation over the posterior descending artery and left posterior papillary muscle of the swine heart. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009; 24 (1): 11–7.
166. Addison PS, Watson JN, Clegg GR, Steen PA, Robertson CE. Finding coordinated atrial activity during ventricular fibrillation using wavelet decomposition. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 21 (1): 58–61.
167. Molina RZ, Fujimura O, Sharma AD, Yee R, Klein GJ. Atrioventricular nodal tachycardia in the absence of retrograde conduction. *Can J Cardiol*. 1989; 5 (3): 143–6.
168. Goldreyer BN, Bigger JT Jr. Ventriculo-atrial conduction in man. *Circulation*. 1970; 41 (6): 935-46.
169. Bowman TA, Hughes HC. Ventriculoatrial conduction in swine during cardiac

- pacing: animal model for retrograde conduction. *Am Heart J*. 1984; 108 (2): 337–41.
170. Pickoff AS, Singh S, Flinn CJ, Torres E, Ezrin AM, Gelband H. Maturational changes in ventriculoatrial conduction in the intact canine heart. *J Am Coll Cardiol*. American College of Cardiology Foundation; 1984; 3 (1): 162–8.
171. Furst B. The Heart: Pressure-Propulsion Pump or Organ of Impedance? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015; 29 (6): 1688–701.
172. Walter A. Branko Furst's Radical Alternative. *Pharmacol Ther*. 2017; 42 (1): 1–7.
173. Forouhar AS, Liebling M, Hickerson A, Nasiraei-Moghaddam A, Tsai H-J, Hove JR, et al. The embryonic vertebrate heart tube is a dynamic suction pump. *Science*. 2006; 312 (5774): 751–3.
174. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care*. 2015; 19 (Suppl 3): S8.
175. Süzer O, Süzer A, Aykaç Z, Ozüner Z. Direct cardiac effects in isolated perfused rat hearts measured at increasing concentrations of morphine, alfentanil, fentanyl, ketamine, etomidate, thiopentone, midazolam and propofol. *Eur J Anaesthesiol*. 1998; 15 (4): 480–5.
176. De Hert SG. Study on the effects of six intravenous anesthetic agents on regional ventricular function in dogs (thiopental, etomidate, propofol, fentanyl, sufentanil, alfentanil). *Acta Anaesthesiol Belg*. 1991; 42 (1): 3–39.
177. Kim F, Nichol G, Maynard C, Hallstrom A, Kudenchuk PJ, Rea T, et al. Effect of Prehospital Induction of Mild Hypothermia on Survival and Neurological Status Among Adults With Cardiac Arrest. *Jama*. 2013; 98104: 1–8.
178. Guly HR. ABCDEs. *Emerg Med J*. 2003; 20 (4): 358.
179. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, Berg RA, Billi JE, Bossaert L, 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 Resusci. *Circulation*. 2004; 110 (21): 3385–97.

180. Zipes DP, Camm a J, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Com. *Circulation*. 2006; 114 (10): e385-484.

181. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008; 29 (23): 2909–45.

182. Škulec, R, Linhart A. Reaktivita na volumexpanzi a její predikce u nemocných po srdeční zástavě léčených mírnou hypotermií. *Anesteziol Intenziv medicína*. 2008; 19 (4): 190–6.

183. Škulec R, Truhlář A, Dostál P, Šeblová J, Knor J, Dostálová G, et al. Prehospital cooling by cold infusion: searching for the optimal infusion regimen. *Emerg Med J*. 2011; 28 (8): 695–9.

184. Knafelj R, Radsel P, Ploj T, Noc M. Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction. *Resuscitation*. 2007; 74 (2): 227–34.

185. Kämäräinen A, Hoppu S, Silfvast T, Virkkunen I. Prehospital therapeutic hypothermia after cardiac arrest--from current concepts to a future standard. *Scand J*

Trauma Resusc Emerg Med. 2009; 17: 53.

186. Santos D, Carron P-N, Yersin B, Pasquier M. EZ-IO(®) intraosseous device implementation in a pre-hospital emergency service: A prospective study and review of the literature. *Resuscitation.* 2013; 84 (4): 440–5.

187. Reades R, Studnek JR, Vandeventer S, Garrett J. Intraosseous versus intravenous vascular access during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2011; 58 (6): 509–16.

188. Truhlar A, Skulec R, Rozsival P, Cerny V. Efficient prehospital induction of therapeutic hypothermia via intraosseous infusion. *Resuscitation.* 2010; 81 (2): 262–3.

189. Truhlar A, Skulec R, Cerny V. Prehospital therapeutic hypothermia after cardiac arrest: Is it really cool to stop? *Resuscitation.* 2014; 85 (4): e53-4.

190. Škulec R, Truhlář A, Ošťádal P, Černý V. Terapeutická hypotermie po zástavě oběhu - máme přestat? ani náhodou! *Anesteziol a Intenziv Med.* 2014; 25 (3): 181-3.

6 PUBLIKACE AUTORA SOUVISEJÍCÍ S TÉMATEM

HABILITAČNÍ PRÁCE

6.1 Epidemiologie mimonemocniční náhlé zástavy oběhu v České republice – národní výsledky studie EuReCa ONE

URGENTNÍ MEDICÍNA

PŮVODNÍ PRÁCE

Epidemiologie mimonemocniční náhlé zástavy oběhu v České republice – národní výsledky studie EuReCa ONE

Škulec R.^{1,2,3}, Šín R.^{4,5}, Knor J.^{2,6}, Sviták R.^{7,8,9}, Franěk O.¹⁰, Mokrejš P.^{11,12}, Smržová E.^{1,13}, Dudáková J.², Truhlář A.^{3,14}

¹Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem

²Zdravotnická záchranná služba Středočeského kraje, Kladno

³Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

⁴Zdravotnická záchranná služba Plzeňského kraje, Plzeň

⁵Fakulta biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze, Kladno

⁶3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

⁷Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Nemocnice Hořovice

⁸Jednotka intenzivní péče, Neurochirurgická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

⁹Zdravotnická záchranná služba Plzeňského kraje, Plzeň

¹⁰Zdravotnická záchranná služba hlavního města Prahy, Praha

¹¹Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Thomayerovy nemocnice Praha

¹²Zdravotnická záchranná služba Libereckého kraje, Liberec

¹³Zdravotnická záchranná služba Ústeckého kraje, Ústí nad Labem

¹⁴Zdravotnická záchranná služba Královéhradeckého kraje, Hradec Králové

Anest intenziv Med 2017;28:176-182

SOUHRN

Cíl studie: Epidemiologie mimonemocniční náhlé zástavy oběhu (OHCA) v České republice a v Evropě není přesně známa. Proto byla realizována mezinárodní epidemiologická studie EuReCa ONE (European Registry of Cardiac Arrest) s cílem zjistit incidenci OHCA, charakteristiku procesu kardiopulmonální resuscitace (KPR) a výsledky KPR v Evropě. Studie se zúčastnila i Česká republika a v této analýze prezentujeme národní data.

Typ studie: Prospektivní observační multicentrická epidemiologická studie.

Typ pracoviště: Zdravotnická záchranná služba.

Materiál a metoda: Studie se v České republice zúčastnily zdravotnické záchranné služby Středočeského, Královéhradeckého, Plzeňského, Karlovarského, Libereckého a Ústeckého kraje a Zdravotnická záchranná služba hlavního města Prahy. Do studie byli zařazeni všichni nemocní, kteří byli v období od 1. 10. 2014 do 31. 10. 2014 v uvedených regionech ošetřeni zdravotnickou záchrannou službou a kdykoliv během přednemocniční péče u nich byla stanovena diagnóza OHCA. Sledována a analyzována byla data v rozsahu poslední verze Utsteinského protokolu pro sledování pacientů s OHCA.

Výsledky: Studie byla v České republice realizována v geografické oblasti o souhrnné populaci 4 532 758 obyvatel. Během sledovaného období byla incidence případů potvrzené OHCA s jakýmkoliv resuscitačním pokusem 98,19 případů / 100 000 obyvatel / rok. Defibrilovatelný iniciální rytmus byl zaznamenán pouze u 22,5 %. Incidence ROSC byla 30,18 případů / 100 000 obyvatel / rok. Třicetidenní přežití anebo propuštění z nemocnice bylo dosaženo u 16,69 % všech pacientů s OHCA, u kterých byla provedena KPR, a incidence byla 16,36 případů / 100 000 obyvatel / rok. Ve všech ukazatelích byla zaznamenána klinicky relevantní mezikrajoová variabilita.

Závěr: Výsledky potvrzují, že OHCA je v České republice závažný zdravotnický problém s relativně vysokou incidencí a s klinicky relevantními interregionálními rozdíly.

KLÍČOVÁ SLOVA

mimonemocniční náhlá zástava oběhu – kardiopulmonální resuscitace – incidence

PŮVODNÍ PRÁCE

ABSTRACT

Škulec R., Šín R., Knor J., Sviták R., Franěk O., Mokrejš P., Smržová E., Dudáková J., Truhlář A.: Epidemiology of out-of-hospital cardiac arrest in the Czech Republic – national results of the EuReCa ONE trial

Objective: At present, there is still a knowledge gap regarding the epidemiology of out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) in Europe and in the Czech Republic. Therefore, the EuReCa ONE (European Registry of Cardiac Arrest) international epidemiological study was performed to determine the incidence of OHCA, the cardiopulmonary resuscitation process and OHCA outcome throughout Europe. Here we present national data from the Czech Republic.

Design: Prospective, observational, multicentre, epidemiological study.

Setting: Emergency medical services.

Materials and methods: Emergency medical services of the Central Bohemia, Hradec Kralove, Pilsen, Karlovy Vary, Liberec and Ústí nad Labem regions and the City of Prague participated in the study. All the patients who suffered an OHCA during the month of October 2014 attended by the Emergency Medical Service were eligible for inclusion in the study. The data were collected and analysed according to the latest version of the Utstein style.

Results: Data covering a population of 4,532,758 inhabitants were analysed. Incidence of confirmed OHCA events with any kind of cardiopulmonary resuscitation attempt was 98.19 cases/100,000 inhabitants/year. Initial shockable rhythm was recorded in 22.5 % patients. Incidence of return of spontaneous circulation was 30.18 cases/100,000 inhabitants/year. Total 16.69 % patients survived for at least 30 days or to hospital discharge, equivalent to 16.36 cases/100,000/inhabitants/year. Clinically relevant interregional variability was observed in all parameters.

Conclusion: The results of EuReCa ONE confirm that OHCA is a major public health problem with considerable incidence and clinically relevant interregional differences.

KEYWORDS

out-of-hospital cardiac arrest – cardiopulmonary resuscitation – incidence

ÚVOD

Mimonemocniční náhlá zástava oběhu (OHCA) je závažný zdravotnický problém. Každoročně postihuje tisíce lidí v České republice a statisíce v Evropě. Doposud bylo publikováno několik epidemiologických studií, jejichž společným jmenovatelem byla nesterilná metodika a výrazná variabilita v incidenci OHCA [1-4]. V posledních dvou dekadách došlo navíc k pokroku v resuscitační medicíně a k řadě změn v doporučeních pro kardiopulmonální resuscitaci [5]. Proto byla navržena a realizována rozsáhlá mezinárodní prospektivní multicentrická epidemiologická studie EuReCa ONE (European Registry of Cardiac Arrest) s cílem zjistit incidenci OHCA, charakteristiku procesu kardiopulmonální resuscitace (KPR) a výsledky KPR v Evropě [6]. Studie se zúčastnily vybrané regiony České republiky a v této analýze prezentujeme národní data.

METODIKA

EuReCa ONE je mezinárodní prospektivní multicentrická epidemiologická studie, která byla uskutečněna jako první krok k vytvoření panevropského registru nemocných s mimonemocniční náhlou zástavou oběhu [6, 7]. Zúčastnilo se jí 27 zemí včetně České republiky. Se svolením řídicího výboru studie EuReCa ONE prezentujeme výsledky šetření v České republice.

Realizace studie v České republice byla schválena multicentrickou etickou komisí Fakultní nemocnice Hradec Králové (číslo jednací 201408 S53P). Epidemiologická studie byla uskutečněna

v souladu s Helsinskou deklarací a se zásadami správné klinické praxe. Pro zařazení do studie nebyl požadován podpis informovaného souhlasu.

Osloveny byly všechny zdravotnické záchranné služby České republiky. Epidemiologické studie se podle vlastního rozhodnutí zúčastnily Zdravotnická záchranná služba Středočeského kraje, Zdravotnická záchranná služba hlavního města Prahy, Zdravotnická záchranná služba Královéhradeckého kraje, Zdravotnická záchranná služba Plzeňského kraje, Zdravotnická záchranná služba Karlovarského kraje, Zdravotnická záchranná služba Libereckého kraje a Zdravotnická záchranná služba Ústeckého kraje. Poslední jmenovaná organizace se zúčastnila pouze v regionu města Ústí nad Labem, v ostatních případech byl sběr epidemiologických dat uskutečněn v geografickém regionu celého kraje zajišťovaném příslušnou zdravotnickou záchrannou službou (ZZS).

Do studie byli zařazeni všichni nemocní, kteří v období od 1. 10. 2014, 00.00, do 31. 10. 2014, 24.00, byli v uvedených regionech ošetřeni zdravotnickou záchrannou službou a jimž kdykoliv během poskytování péče ZZS (před příjezdem výjezdové skupiny ZZS při komunikaci volajícího s operačním střediskem nebo během ošetřování výjezdovou skupinou ZZS včetně transportu) byla stanovena diagnóza mimonemocniční náhlé zástavy oběhu (OHCA) anebo zahájena neodkladná resuscitace. Zařazení byli tedy i ti nemocní, u kterých bylo již na základě tísňové výzvy velmi pravděpodobné nebo zřejmé, že se jedná o náhlé úmrtí a že nebudou indikováni k zahájení rozšířené kardiopulmonální resuscitace

PŮVODNÍ PRÁCE

(KPR) po příjezdu výjezdové skupiny ZZS, i pacientů, u kterých byla diagnóza OHCA stanovena na základě příznaků popsanych svědky příhody operátorům zdravotnického operačního střediska při tísňovém volání, avšak po příjezdu výjezdové skupiny ZZS OHCA potvrzena nebyla. Zařazení do studie nebyli z uvedených regionů pouze nemocní s náhlým úmrtím mimo zdravotnické zařízení, pokud pro tento stav nebyla vůbec kontaktována ZZS (např. byl k provedení prohlídky zemřelého svědky úmrtí vyžádán přímo praktický lékař).

O všech zařazených nemocných byla uniformně sbírána data podle (v té době připravované) poslední verze Utsteinského protokolu pro sledování pacientů s mimonemocniční náhlou zástavou oběhu [8]. Soubor dat zahrnoval údaje o diagnostice a potvrzení OHCA, realizaci resuscitačních pokusů, údaje o věku a pohlaví nemocných, o příčinách OHCA, o iniciálním srdečním rytmu, o poskytnutí a způsobu poskytování laické KPR, o defibrilačních pokusech, o výsledku kardiopulmonální resuscitace a způsobu předání v nemocnici. Z výsledků kardiopulmonální resuscitace byl sledován jakýkoliv návrat spontánní cirkulace, definovaný jako návrat spontánní cirkulace (ROSC) po dobu > 30 s bez poskytované nepřímé srdeční masáže, a přežívání do propuštění z nemocnice a/nebo 30 dní od OHCA. Výsledek kardiopulmonální resuscitace byl dohlédán pro všechny nemocné zařazené do studie.

Data každého pacienta byla zaznamenána na záznamový list a po kontrole zadána do elektronické databáze. Všechny údaje v elektronickém archivu byly poté opět kontrolovány pro správnost.

STATISTICKÁ ANALÝZA

Incidence některých sledovaných parametrů byla extrapolována do formátu počet případů na 100 000 obyvatel za rok. Ke kalkulaci byly použity údaje o počtu obyvatel v daných regionech v roce 2014. Hodnoty sledovaných parametrů jsme vyjádřili jako průměrné hodnoty ± směrodatná odchylka (SD) nebo v procentech. Rozdíly mezi nepárovými skupinami byly v případě alternativních proměnných srovnávány pomocí Fischerova exaktního testu a v případě kontinuálních proměnných Studentovým t-testem. Rozdíly mezi více proměnnými byly srovnávány analýzou rozptylu (ANOVA). Statistické zpracování dat bylo provedeno pomocí programu JMP 3.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Za statisticky významné byly považovány rozdíly s $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

CHARAKTERISTIKA POPULACE PACIENTŮ

Epidemiologická studie EuReCa ONE byla v České republice realizována v geografické ob-

lasti o souhrnné rozloze 30 401,88 km² a populaci 4 532 758 obyvatel, což odpovídá území s 43 % obyvatel České republiky.

Během sledovaného období bylo zaznamenáno 926 sledovaných příhod. OHCA byla potvrzena u 886 nemocných a jakýkoliv resuscitační pokus byl učiněn u 378 z nich. U 508 zbývajících pacientů bylo od přijetí výzvy zjevné (a nakonec i potvrzené), že pacient zemřel, není kandidátem kardiopulmonální resuscitace a nebyla zahájena TANR. Kalkulovaná incidence OHCA byla 230,15 případů / 100 000 obyvatel / rok, incidence případů pacientů s potvrzenou OHCA s jakýmkoliv resuscitačním pokusem (laická anebo rozšířená KPR) byla 98,19 případů / 100 000 obyvatel / rok.

Čtyřicet nemocných bylo resuscitováno laicky, ale po příjezdu výjezdové skupiny ZZS u nich nebyla prokázána OHCA. Tito nemocní se vyskytli ve čtyřech regionech a podíl ze všech nemocných s jakýmkoliv zahájeným resuscitačním pokusem byl v Královéhradeckém kraji 25,0 %, v Ústí nad Labem 18,75 %, v Praze 13,83 % a v Libereckém kraji 2,56 %.

Tabulka 1 shrnuje základní charakteristiky nemocných a okolností OHCA. Je patrné, že výskyt OHCA byl v daném období a regionu častější u mužů, nejčastěji k němu došlo doma, nejčastější příčina byla kardiální a více než tři čtvrtiny pacientů mělo nedefibrilovatelný iniciální rytmus.

Tab. 1 Charakteristika nemocných a okolností mimonemocniční zástavy krevního oběhu (OHCA)

| Muži/ženy (%) | 63,8/36,2 | Etiologie OHCA (%) | |
|----------------------------|-------------|----------------------|------|
| Věk (roky ± SD) | 67,4 ± 15,3 | kardiální | 59,5 |
| Věk < 18 let (n) | 3 | traumatická | 4,5 |
| Místo OHCA (%) | | tonutí | 0,3 |
| doma | 69,3 | respirační | 9,8 |
| v zaměstnání | 3,2 | jiná nekardiální | 9,0 |
| při sportu | 0,3 | neznámá* | 16,9 |
| na ulici | 12,4 | Iniciální rytmus (%) | |
| ve veřejné budově | 5,3 | defibrilovatelný | 22,5 |
| v zařízení dlouhodobé péče | 5,3 | nedefibrilovatelný | 77,5 |
| jinde / není známo | 4,2 | | |

*Neznámá etiologie byla považována za pravděpodobně kardiální

CHARAKTERISTIKA PROCESU KARDIOPULMONÁLNÍ RESUSCITACE

V tabulce 2 jsou shrnuty základní charakteristiky procesu kardiopulmonální resuscitace. Dominuje vysoký podíl nemocných, kterým byla poskytnuta

PŮVODNÍ PRÁCE

Tab. 2 Základní charakteristiky procesu kardiopulmonální resuscitace

| Spatřená OHCA (%) | 66,4 | Charakter laické KPR (%) | |
|------------------------|-------|----------------------------------|-------|
| laikem | 56,35 | pouze srdeční masáž | 75,74 |
| týmem ZZS | 10,05 | 30 : 2 | 10,16 |
| neznámo | 1,85 | neurčeno | 14,10 |
| Laická KPR (%) | 80,68 | Stav při předání v nemocnici (%) | |
| s TANR | 71,16 | předán s ROSC | 27,78 |
| bez TANR | 9,52 | probíhající KPR | 2,12 |
| Použití AED (%) | 1,85 | pacient zemřel | 70,11 |
| Podaný výboj z AED (%) | 0,26 | | |

ZZS – zdravotnická záchranná služba, KPR – kardiopulmonální resuscitace, TANR – telefonicky asistovaná neodkladná resuscitace, AED – automatizovaný externí defibrilátor, 30 : 2 – srdeční masáž a oýchání z úst do úst v poměru 30 : 2, ROSC – návrat spontánní cirkulace

laická kardiopulmonální resuscitace, téměř vždy v režimu telefonicky asistované neodkladné resuscitace (TANR). Pouze velmi malá část pacientů byla ošetřena pomocí automatizovaného externího defibrilátoru a pouze malý podíl (n = 8) byl do nemocnice transportován za kontinuální KPR.

U 67 nemocných, kteří byli laicky resuscitováni, nebylo při příjezdu lékaře pokračováno v rozšířené kardiopulmonální resuscitaci. Uvedené důvody byly přítomnost jistých známek smrti (41,8 %), blíže nespecifikované rozhodnutí lékaře z jiných důvodů (56,7 %) a v jednom případě měl pacient explicitně stanovený status neresuscitovat (1,5 %).

VÝSLEDKY KARDIOPULMONÁLNÍ RESUSCITACE

ROSC byl dosažen u 30,68 % všech nemocných s OHCA, u kterých byl proveden nějaký resuscitační pokus. Nebyl referován žádný případ

Tab. 3 Porovnání resuscitačních výsledků mezi jednotlivými regiony České republiky

| | Středo- český kraj (n = 122) | Praha (n = 81) | Králové- hradecký kraj (n = 69) | Plzeňský kraj (n = 41) | Liberecký kraj (n = 38) | Karlovarský kraj (n = 14)* | Ústí nad Labem (n = 13)* | p |
|---|------------------------------------|-------------------|--|------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------|
| Incidence všech OHCA (n/100 000/rok) | 282,87 | 259,03 | 217,73 | 85,98 | 313,91 | 62,94 | 201,43 | < 0,050 |
| Incidence potvrzených OHCA s KPR pokusem (n/100 000/rok) | 109,21 | 75,75 | 147,29 | 83,94 | 101,95 | 55,08 | 163,66 | - |
| Podíl resuscitovaných nemocných s dosaženým ROSC (%) | 30,33 | 38,27 | 24,64 | 34,15 | 28,95 | 28,57 | 15,38 | > 0,050 |
| Incidence pacientů s ROSC (n/100 000/rok) | 33,12 | 28,99 | 36,29 | 28,66 | 29,51 | 15,26 | 25,18 | - |
| Podíl resuscitovaných nemocných přeživších do dimise/30 dní od OHCA (%) | 18,85 | 19,75 | 15,94 | 14,63 | 13,16 | 7,14 | 7,69 | > 0,050 |
| Incidence resuscitovaných pacientů přeživších do dimise/30 dní od OHCA (n/100 000/rok) | 20,59 | 14,96 | 23,48 | 12,28 | 13,41 | 3,93 | 12,59 | - |
| Podíl přeživších do dimise/30 dní od OHCA ze všech pacientů s ROSC (%) | 62,16 | 51,61 | 64,71 | 42,86 | 45,45 | 25,0 | 50,0 | > 0,050 |
| Podíl pacientů s defibrilovatelným iniciálním rytmem (%) | 21,49 | 24,69 | 14,49 | 39,02 | 15,79 | 35,71 | 15,38 | > 0,050 |
| Čas kolaps – první defibrilační výboj u nemocných s defibrilovatelným iniciálním rytmem (min) | 14,6 ± 10,2 | 9,5 ± 2,5 | 11,0 ± 4,5 | 23,1 ± 18,2 | 11,5 ± 5,7 | 19,3 ± 11,3 | 12,6 ± 3,0 | < 0,050 |

OHCA – mimonemocniční náhlá zástava oběhu, ROSC – návrat spontánní cirkulace, KPR – kardiopulmonální resuscitace

PŮVODNÍ PRÁCE

Lazarova syndromu. Incidence ROSC byla 30,18 případů / 100 000 obyvatel / rok. Třicetidenní přežívání anebo propuštění z nemocnice bylo dosaženo u 16,69 % všech pacientů s OHCA, u kterých byla provedena KPR, a incidence byla 16,36 případů / 100 000 obyvatel / rok. Podíl přeživších do propuštění z nemocnice anebo 30 dní od OHCA ze všech pacientů s ROSC byl 54,31 %. Tabulka 3 nabízí porovnání základních resuscitačních výsledků mezi jednotlivými regiony České republiky.

Z osmi nemocných transportovaných za běžící kardiopulmonální resuscitace se propuštění z nemocnice anebo 30 dní od OHCA dožili 2 pacienti.

Specifickou skupinu nemocných se spatřenou OHCA, s defibrilovatelným iniciálním rytmem a s kardiální etiologií tvořilo 16,40 % všech nemocných resuscitovaných pro OHCA. V této skupině bylo dosaženo ROSC u 64,52 % nemocných a přežití 30 dní anebo do propuštění z nemocnice bylo až u 46,77 % pacientů.

DISKUSE

Jedná se o první prospektivní klinickou studii v České republice systematicky sledující epidemiologické charakteristiky OHCA v geografické oblasti s populací několika milionů obyvatel.

Průměrná incidence potvrzené OHCA s jakýmkoliv resuscitačním pokusem byla 98,19 případů / 100 000 obyvatel / rok. Ve srovnání s evropským průměrem zjištěným v epidemiologické studii EuReCa ONE (49 případů / 100 000 obyvatel / rok) se jedná o velmi vysokou incidenci, nejvyšší z účastnických evropských zemí [6].

V České republice byly v minulých letech publikovány dvě retrospektivní epidemiologické analýzy zaměřené na nemocné s OHCA. V roce 2011 byla incidence OHCA v Moravskoslezském kraji 66 případů / 100 000 obyvatel / rok [9]. Bohužel z publikace není jasné, zda šlo o všechny nemocné s OHCA nebo pouze o ty, kterým byla poskytnuta kardiopulmonální resuscitace. V roce 2013 byla v Praze zjištěna incidence všech OHCA 144,8 případů / 100 000 obyvatel / rok a všech OHCA se zahájenou kardiopulmonální resuscitací 47,6 případů / 100 000 obyvatel / rok [10]. V celé námi sledované populaci včetně regionu Praha byla v našem šetření zjištěna v říjnu 2014 výrazně vyšší incidence obou parametrů.

Výrazné rozdíly v incidenci neselektovaného souboru všech OHCA nejsou velkým překvapením. Do její kalkulace může zásadně zasáhnout systém kompetencí a organizace prohlídky zemřelých. Na rozdíl od většiny evropských zemí, v České republice plošně neexistuje institut koronera a existuje zde velká interregionální variabilita. U jistých případů úmrtí nemusí být ZZS informována vůbec,

nebo naopak většinu případů ZZS eviduje a zajišťuje prohlídku zemřelého vlastní výjezdovou skupinou nebo předáním informace jinému subjektu (koroner, praktický lékař apod.). Pokud nebylo úmrtí řešeno prostřednictvím ZZS, nemohli být nemocní do studie zařazeni vůbec, zatímco v druhém, častějším případě byli nemocní do souboru zařazeni na základě splnění vstupního kritéria pro OHCA. Tím může dojít k výraznému nadhodnocení incidence všech OHCA.

Interpretace rozdílů v incidenci OHCA s poskytnutou kardiopulmonální resuscitací je složitější. Vysvětlení se může skrývat v jakékoliv fázi procesu od rozhodnutí volat tísňovou linku až po rozhodnutí zdravotníka o zahájení či nezahájení kardiopulmonální resuscitace. Patří mezi ně kulturní, religiozní a socioekonomické populační charakteristiky, které ovlivňují vnímání a přijímání smrti a rozhodují o tom, zda k pacientovi v bezdeší a v bezvědomí je přivolána ZZS. Dále hraje roli způsob práce operačního střediska a jeho senzitivita a specifita v identifikaci nemocných s OHCA vyžadujících KPR a jejich odlišení od zemřelých. S tím souvisí schopnost reálně zahájit proces indikované telefonicky asistované neodkladné resuscitace (TANR) a konečné rozhodovací protokoly zasahujících zdravotníků ohledně zahájení či nezahájení kardiopulmonální resuscitace. TANR má v České republice dlouhodobou historii a od roku 2007 se stala povinnou praxí všech zdravotnických operačních středisek na základě doporučeného postupu Společnosti urgentní medicíny a medicíny katastrof ČLS JEP, zatímco v jiných zemích byl TANR implementován do praxe později a nekonzistentně [11]. Vysoká incidence zahájených resuscitačních pokusů proto nemusí automaticky přímo úměrně reflektovat vyšší výskyt OHCA nebo náhlých úmrtí mimo nemocnici v porovnání s ostatními zeměmi. Tyto detaily bohužel nelze z výsledků naší studie posoudit.

Pozornost je třeba věnovat i nemocným bez prokázané OHCA se zahájenou resuscitací, tedy těm, u kterých byla na základě popisu typických příznaků volajícím zahájena laická KPR, ale nakonec se ukázalo, že se o OHCA nejednalo. To neznamená, že laická KPR, resp. TANR byly zahájeny nesprávně, jednalo se o indikovaný postup při podezření na OHCA. Naopak se domníváme, že procento falešně pozitivních určení OHCA může být indikátorem kvality práce operačního střediska. Rozpoznání OHCA operátorem jako jakákoliv jiná diagnostická metoda má svoji senzitivitu a specifitu. V Královéhradeckém kraji bylo procento falešně pozitivních určení OHCA nejvyšší (25 %), což mohlo ovlivnit nejvyšší incidenci zahájených resuscitačních pokusů v tomto regionu, ale zároveň přispět jako jeden z faktorů k nejvyšší dosažené incidenci

PŮVODNÍ PRÁCE

pacientů přeživších do propuštění z nemocnice. Otázkou je, jaký je optimální podíl falešně pozitivních stanovení. Ke stanovení této hodnoty je nutné znát i procento falešně negativních určení, a tyto příhody nebyly v naší studii sledovány.

Výsledky respektují dlouhodobý trend, že OHCA častěji postihuje muže, nejčastěji doma, a že nejčastější příčina OHCA je kardiální. Výskyt nemocných s defibrilovatelným iniciálním rytmem byl pouze 22,5 %. Jedná se o výrazný pokles oproti podílu v Evropě před deseti lety (42,9 %) a v Praze před 6 lety (30 %) [2, 12]. Tento trend je patrný v celé Evropě [6]. V době realizace studie byl patrný velmi malý podíl pacientů ošetřených pomocí automatizovaných externích defibrilátorů, jejichž využití v praxi se bude v příštích letech pravděpodobně zvyšovat.

Laická KPR byla poskytnuta více než 80 % nemocným. V posledních letech se podíl těchto nemocných zvyšuje a v podílu pacientů, kterým je poskytnuta TANR, je aktuálně Česká republika na prvním místě v Evropě [9, 10, 12]. Podíl pacientů s laickou KPR se již pravděpodobně příliš zvyšovat nebude, neboť neposkytnutí pomoci je obvykle způsobeno objektivními důvody (fyzická kondice a věk zachránce, přístup k nemocnému, rizika), nikoliv neochotou. Malá část laicky resuscitovaných nemocných však nebyla vedena protokolem TANR a v tomto ohledu je patrný určitý prostor ke zlepšení. Hlavní úsilí v realizaci TANR by však v budoucnu v České republice mělo být zaměřeno na kvalitu prováděné KPR a na správnou identifikaci nemocných, kteří budou profitovat z kombinace nepřímé srdeční masáže a dýchání z úst do úst, nikoliv pouze z kontinuální srdeční masáže bez ventilace.

Velká mezinárodní variabilita byla a je patrná i v úspěšnosti kardiopulmonální resuscitace. V klinické studii EuReCa ONE byl ROSC dosažen v průměru u 28,6 % resuscitovaných pacientů, ale hodnoty v jednotlivých zemích se pohybovaly od 9,1 do 50,0 %. Třicetidenní přežívání anebo přežívání do propuštění z nemocnice bylo zaznamenáno u 10,3 % všech resuscitovaných nemocných s OHCA s rozptylem hodnot mezi zeměmi od 1,1 do 30,8 %. Česká republika figuruje na předních místech. Pouze velmi zřídka byla využívána strategie transportu za kontinuální KPR, spíše jako ultimatum refugium při neúspěšném resuscitačním úsilí na místě. Přesto byl tento postup spojen s přežíváním části nemocných a je třeba hledat vhodné indikace a načasování takového rozhodnutí.

Zajímavé je porovnání incidence a výsledků KPR v jednotlivých regionech České republiky, které se zúčastnily šetření. Pouhý procentuální podíl dosažení ROSC a přežívání není jednoznačným markerem úspěšnosti. Největší podíl dosa-

žení ROSC a přežívání byl tradičně zaznamenán v Praze, nicméně absolutní incidence ROSC byla vyšší v Královéhradeckém, Středočeském kraji a Libereckém kraji a přežívání (tedy indexovaný počet zachráněných) bylo vyšší v Královéhradeckém a Středočeském kraji. Tento zdánlivý paradox je způsoben statisticky významně vyšší incidencí zahájených KPR u pacientů s potvrzenou OHCA ve Středočeském, Královéhradeckém i Libereckém kraji, neboli i po indexaci na regionální počet obyvatel bylo v těchto krajích více nemocných s OHCA resuscitováno a více zachráněno. Příčiny rozdílů v selekci nemocných vhodných pro KPR nejsou jasné. Pravděpodobně nelze předpokládat zásadní kulturní a religiozní rozdíly. Určitou roli je možné předpokládat pro socioekonomické rozdíly. Souvisí, kromě jiného, i s možnými rozdíly ve zdravotním stavu a věkovém složení obyvatelstva v jednotlivých regionech. Ovlivnitelným faktorem je míra využívání tzv. first responderů, zejména v regionech s delšími dojezdovými časy ZZS a pokud jsou vybaveni defibrilátorem (např. horská služba, Policie ČR apod.). Vysvětlení je třeba hledat i v systému práce operačního střediska (rychlost rozpoznání OHCA, rychlost a způsob předávání instrukcí volajícímu, kontrola kvality práce operátorů, rozlišení zjevně zemřelých od nemocných indikovaných ke KPR), ve způsobu rozhodování lékaře ZZS na místě zásahu o klasifikaci příhody a indikaci rozšířené KPR nebo rozhodování o zahájení transportu za kontinuální KPR do nemocnice zejména při pravděpodobné reverzibilní příčině OHCA.

LIMITACE STUDIE

Kalkulace incidence nereflkuje změny obyvatel krajů migrací ve všedních a víkendových dnech. Největší bude pravděpodobně v Praze a může ještě zvýšit variabilitu sledovaných parametrů. V jednotlivých regionech České republiky byly v době konání studie rozdíly v účasti ZZS na zajištění prohlídky zemřelých. To může ovlivnit celkovou zjištěnou incidenci OHCA. Příjem tísňové výzvy, protokoly identifikace OHCA a vedení TANR nebyly v regionech zcela jednotné. Data byla sbírána po dobu jednoho měsíce. Toto období nemusí reflektovat sezonní variabilitu parametrů a také sezonní variabilitu počtu obyvatel regionů.

ZÁVĚRY

Prospektivní systematické měsíční šetření epidemiologických parametrů OHCA v rámci mezinárodní studie EuReCa ONE v sedmi regionech České republiky s populací téměř 5 milionů obyvatel odhalilo průměrnou incidenci potvrzených OHCA

PŮVODNÍ PRÁCE

se zahájenou kardiopulmonální resuscitací 98,19 případů / 100 000 obyvatel / rok, incidenci ROSC 30,18 případů / 100 000 obyvatel / rok a incidenci třicetidenního přežívání a/nebo propuštění z nemocnice 16,36 případů / 100 000 obyvatel / rok. Zjistili jsme velmi vysoký podíl poskytnuté laické KPR a nízký výskyt defibrilovatelného iniciálního rytmu. V uvedených parametrech existuje meziregionální variabilita. Důležitými aspekty, které budou předmětem dalšího průzkumu, jsou způsoby identifikace OHCA operačním střediskem a určení senzitivity a specifity stávajících mechanismů rozpoznání OHCA operátorem, mechanismy rozhodování o indikaci TANR a způsoby rozhodování lékaře na místě zásahu o paliativní péči, respektive o zahájení či nezahájení rozšířené KPR. Míra falešně pozitivních určení OHCA je novým kandidátním markerem kvality práce operačního střediska a je potřebné jej kvantifikovat. Také je potřeba prozkoumat specifika a prognózu této skupiny nemocných. Velký prostor pro racionální implementaci je pro využívání automatizovaných externích defibrilátorů v laické KPR a pro strategii transportu za kontinuální KPR. Mezinárodní program EuReCa pokračuje přípravou studie EuReCa TWO a investigátoři z České republiky jsou opět součástí přípravného týmu.

LITERATURA

- Herlitz J, Bahr J, Fischer M, Kuisma M, Lexow K, Thorgeirsson G. Resuscitation in Europe: A tale of five European regions. *Resuscitation* 1999;41:121-131.
- Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005;67:75-80.
- Gräsner JT, Herlitz J, Koster RW, Rosell-Ortiz F, Stamatakis L, Bossaert L. Quality management in resuscitation – towards a European cardiac arrest registry (EuReCa). *Resuscitation* 2011;82:989-994.
- Gräsner JT, Meybohm P, Fischer M, et al. A national resuscitation registry of out-of-hospital cardiac arrest in Germany—a pilot study. *Resuscitation* 2009;80:199-203.
- Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015;95:100-147.
- Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, et al. EuReCa ONE – 27 Nations, ONE Europe, ONE Registry. *Resuscitation* 2016;105:188-195.
- Gräsner JT, Böttiger BW, Bossaert L. EuReCa ONE – ONE month – ONE Europe – ONE goal. *Resuscitation* 2014;85:1307-1308.
- 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. *Resuscitation* 2015;96:328-340.
- Mikešková M, Folwarczny P, Gřegoř R, Zoubková R, Nytra J. Analýza mimonemocničních netraumatických náhlých zástav oběhu na území Moravskoslezského kraje. *Urgentní medicína* 2013;16:20-22.
- Franěk O. Přednemocniční resuscitace v Praze v roce 2013. *Urgentní medicína* 2014;17:20-23.
- Franěk O. Telefonicky asistovaná první pomoc (TAPP) – doporučený postup výboru UM a MK – ČLS JEP. *Urgentní medicína* 2007;10:22-26.
- Franek O, Pokorna M, Sukupová P. Pre-hospital cardiac arrest in Prague, Czech Republic – the Utstein-style report. *Resuscitation* 2010;81:831-835.

Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média.

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce.

Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu *Anesteziologie a intenzivní medicína*.

Investigátoři děkují všem zaměstnancům operačních středisek v zúčastněných regionech za vynikající práci při sběru a ověřování dat v průběhu studie.

Do redakce došlo dne 11. 1. 2017.
Do tisku přijato dne 30. 1. 2017.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Roman Škulec, Ph.D.
e-mail: skulec@email.cz

6.2 Novel Patterns of Left Ventricular Mechanical Activity During Experimental Cardiac Arrest in Pigs

Physiol. Res. 67: 391-399, 2018

Novel Patterns of Left Ventricular Mechanical Activity During Experimental Cardiac Arrest in Pigs

R. SKULEC^{1,2,3}, D. ASTAPENKO¹, R. CERNA PARIZKOVA¹, B. FURST⁴, M. BILSKA², T. PARIZEK², T. HOVANEC⁵, N. PINTEROVA⁶, J. KNOR^{3,7}, J. DUDAKOVA³, A. TRUHLAR^{1,8}, V. RADOCHOVA⁹, Z. ZADAK^{10,11}, V. CERNY^{1,2,10,12}

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic, ²Department of Anesthesiology, Perioperative Medicine and Intensive Care, J. E. Purkinje University, Masaryk Hospital Usti nad Labem, Usti nad Labem, Czech Republic, ³Emergency Medical Service of the Central Bohemian Region, Kladno, Czech Republic, ⁴Department of Anesthesiology, Albany Medical College, NY, USA, ⁵Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University in Prague, Hradec Kralove, Czech Republic, ⁶Faculty of Science, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic, ⁷Third Medical Faculty, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic, ⁸Hradec Kralove Region Emergency Medical Services, Hradec Kralove, Czech Republic, ⁹Faculty of Military Health Sciences, University of Defence, Brno, Czech Republic, ¹⁰Department of Research and Development, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic, ¹¹Third Department of Internal Medicine – Metabolic Care and Gerontology, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic, ¹²Department of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

Received July 20, 2017

Accepted December 1, 2017

On-line March 12, 2018

Summary

We conducted an experimental study to evaluate the presence of coordinated left ventricular mechanical myocardial activity (LVMA) in two types of experimentally induced cardiac arrest: ventricular fibrillation (VF) and pulseless electrical activity (PEA). Twenty anesthetized domestic pigs were randomized 1:1 either to induction of VF or PEA. They were left in nonresuscitated cardiac arrest until the cessation of LVMA and microcirculation. Surface ECG, presence of LVMA by transthoracic echocardiography and sublingual microcirculation were recorded. One minute after induction of cardiac arrest, LVMA was identified in all experimental animals. In the PEA group, rate of LVMA was of 106±12/min. In the VF group, we identified two patterns of LVMA. Six animals exhibited contractions of high frequency (VF_{high} group), four of low frequency (VF_{low} group) (334±12 vs. 125±32/min, p<0.001). A time from cardiac arrest induction to

asystole (19.2±7.2 vs. 7.3±2.2 vs. 8.3±5.5 min, p=0.003), cessation of LVMA (11.3±5.6 vs. 4.4±0.4 vs. 7.4±2.9 min, p=0.027) and cessation of microcirculation (25.3±12.6 vs. 13.4±2.4 vs. 23.2±8.7 min, p=0.050) was significantly longer in VF_{low} group than in VF_{high} and PEA group, respectively. Thus, LVMA is present in both VF and PEA type of induced cardiac arrest and moreover, VF may exhibit various patterns of LVMA.

Key words

Experimental cardiac arrest • Left ventricular Mechanical activity

Corresponding author

R. Skulec, Department of Anesthesiology, Perioperative Medicine and Intensive Care, Masaryk Hospital Usti nad Labem, Socialni pece 3316/12A, Usti nad Labem 401 13, Czech Republic. Fax: +420 477 115 020. E-mail: skulec@email.cz

Introduction

Implementation of point-of-care echocardiography in clinical and experimental resuscitation medicine has brought new knowledge about the cardiac arrest (Soar *et al.* 2015). It has been documented that the clinical syndrome of cardiac arrest is not always accompanied by the presence of mechanical cardiac standstill (Bocka *et al.* 1988, Breikreutz *et al.* 2010). Conversely, in most cases of pulseless electrical activity (PEA) and in some patients presenting with asystole, a preserved coordinated left ventricular mechanical myocardial activity (LVMA) can be observed (Breikreutz *et al.* 2010, Cohn *et al.* 2013). It has been shown that the presence or absence of LVMA exhibits a strong predictive prognostic value for achieving return of spontaneous circulation (ROSC) (Blyth *et al.* 2012, Blaivas *et al.* 2001). The absence of LVMA during cardiopulmonary resuscitation (CPR) of patients with non-shockable rhythm indicates a significantly reduced chance of ROSC and vice versa. Intra-arrest ultrasonographic examination may help in the decision-making process regarding the termination of cardiopulmonary resuscitation. In addition to confirming its absence, the presence of LVMA can reinforce enthusiasm of the rescuers to continue providing high-quality CPR. However, many questions remain unanswered, such as the presence of the pathophysiological mechanism of LVMA in patients presenting with asystole. It is further unknown whether myocardial viability depends on the presence of residual cardiac output resulting from LVMA, or on autonomous blood movement at the level of the microcirculation as observed in our previous study and documented in several reports (Thompson 1948, Manteuffel-Szoege *et al.* 1966, Furst 2014). Finally, it is also necessary to identify whether the phenomenon of LVMA is related only to non-shockable rhythms, or may also occur in cardiac arrest induced by ventricular fibrillation (VF).

We conducted an experimental study to evaluate the presence of coordinated LVMA in two types of experimentally induced cardiac arrest: VF and PEA. We hypothesized that LVMA will be detected in the majority of animals with induced PEA and VF and that its presence will be associated with a longer time to asystole than in animals without LVMA.

Methods

We performed a prospective randomized controlled experimental study on 20 healthy female domestic experimental pigs (*Sus scrofa f. domestica*) with weight of 33 ± 2 kg. The experiment was carried out at the Animal Research Laboratory of the University of Defense, Faculty of Military Health Sciences. The study protocol was approved by the Animal Investigation Committee of the University of Defense Brno, Faculty of Military Health Sciences Hradec Kralove, Czech Republic and the Departmental Commission for the Protection of Animals of the Ministry of Defense, Prague, Czech Republic (approved 14.3.2015, No. 010-2015). All experimental animals received humane care in compliance with the institutional guidelines and with the International Association of Veterinary Editors' Consensus Author Guidelines on Animal Ethics and Welfare.

Animal preparation

The animals were premedicated by intramuscular injection of azaperone (2 mg/kg), atropine (0.2 mg/kg) and ketamine (20 mg/kg) 30 min before surgery. After the animals were brought into the operating room, peripheral intravenous access was secured and in a supine position, animals were intubated and mechanically ventilated 19 breaths/min, FiO_2 of 0.4. Tidal volumes were adjusted to maintain end tidal CO_2 of 35–45 mm Hg. Anesthesia was maintained with a continuous infusion of fentanyl (5–20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) and isoflurane inhalation and all animals were given a continuous infusion of normal saline at room temperature (50 ml/h). Vital signs including ECG were continuously monitored. The thoracic aorta was cannulated *via* the carotid artery with a 7F 200 mm catheter Certofix Duo (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) for monitoring of the aortic blood pressure. An 8.5F percutaneous sheath introducer (Intro-Flex, Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA) was inserted *via* the internal jugular vein into the superior vena cava to facilitate insertion of the bipolar pacing lead and continual monitoring of right atrial pressure. A 5-mm diameter burr-hole craniotomy at the upper part of the frontal bone was created on the left side to insert an intracranial pressure-monitoring probe 20 mm into the frontal lobe (Codman, Johnson & Johnson, Raynham, MA, USA). Coronary perfusion pressure (CoPP) was calculated as the pressure difference between diastolic aortic pressure and right atrial pressure

during the decompression phase. Continuous echocardiographic monitoring was performed by Vivid *i* ultrasound device (GE Healthcare, Little Chalfont, United Kingdom).

Left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD, mm), left ventricular end-systolic dimension (LVESD, mm), interventricular septal thickness at end-diastole (IVSd, mm) and posterior wall thickness at end-diastole (PWd, mm) were recorded every minute and fractional shortening (FS, %) was calculated following the formula:

$$FS = ((LVEDD - LVESD) / LVEDD) \cdot 100.$$

LVMA was defined as the presence of visible thickening of the interventricular septum and/or left ventricular posterior wall, calculated as $FS > 0\%$ and related to opening of the valve.

Experimental protocol

After animal preparation and stabilization, 20 pigs were randomly assigned by envelope method into two groups to induce either ventricular fibrillation (VF group, 10 animals) or pulseless electrical activity (PEA group, 10 animals). Ventricular fibrillation (VF) was induced with an alternating current of 5-10 V using intra-cardiac bipolar pacing lead introduced into the right ventricle. Pulseless electrical activity (PEA) was initiated by intravenous administration of T61 agent. Cardiac arrest was confirmed as the time point at which both the carotid and femoral pulse was no longer palpable. The animals were left in the state of non-resuscitated cardiac arrest until the cessation of LVMA and sublingual microcirculation. During this period, the animals were monitored for all variables. Thereafter, the animals were autopsied.

Sublingual microcirculation was recorded in each animal by Sidestream dark-field imaging video camera (MicroVision Medical, Amsterdam, Netherlands). All records at baseline were analysed off-line by specialized software AVA 3.0 (MicroVision Medical, Amsterdam, Netherland) and selected parameters of the microcirculation were evaluated, namely, perfused vessel density (PVD) and microvascular flow index (MFI). After initiation of cardiac arrest, the microcirculation was monitored continuously by an experienced observer. Microcirculatory arrest was defined as cessation of red blood cell movement in the visual field.

Major outcomes were the time from cardiac arrest induction to asystole, the time from cardiac arrest induction to cessation of LVMA and the time from cardiac arrest induction to cessation of sublingual microcirculation.

Statistical analysis

For the statistical analysis, measurements were taken at the baseline and each minute until the end of the experimental protocol. Mean values \pm SD or percentages were calculated as necessary. Differences between groups were compared using the χ^2 test, and statistical significance was calculated by the Fischer exact test for alternative variables. Statistical significance for continuous variables was determined by the paired Student *t* test. Data were analysed using Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Redmond, WA, USA) and JMP 3.2 statistical software (SAS Institute, Cary, NC, USA). A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The protocol was completed in all experimental animals. One minute after induction of cardiac arrest, LVMA was identified in all experimental animals. In the PEA group, it was tightly coupled with the frequency of QRS complexes on the surface ECG with the heart rate of 106 ± 12 /min. In the VF group, we identified two different patterns of LVMA, regardless of the uniform origin of VF. Six animals exhibited mechanical contractions of high frequency (subsequently assigned as VF_{high} group) and four developed low frequency contractions (subsequently assigned as VF_{low} group) (334 ± 12 vs. 125 ± 32 /min, $p < 0.001$). Therefore, we compared three groups in further analysis.

During untreated cardiac arrest, asystole developed in all experimental animals before protocol termination, first in VF_{high} group, followed by PEA and VF_{low} groups (Fig. 1). The time to cessation of LVMA was shortest in VF_{high} group, followed by PEA and VF_{low} groups, respectively (Fig. 2).

Analysis of the sublingual microcirculation showed normal and comparable values in experimental groups at the baseline for PVD (24.1 ± 1.1 mm/mm²) and MFI score (2.9 ± 0.1).

The time from induction of cardiac arrest to the cessation of microcirculatory flow was shortest in the group VF_{high}, and in comparison, significantly prolonged in the PEA and VF_{low} groups (Fig. 3).

Table 1 shows the values of hemodynamic parameters and left ventricular fraction shortening. In the PEA group, we observed significantly higher maximal values of pulse pressure (PP), CoPP and FS as defined in the study protocol, and higher values of PP, CoPP and FS in the first three minutes after the induction of cardiac arrest. Maximal post-arrest values of PP and CoPP were

observed in the PEA group significantly later than in the VF_{high} and VF_{low} groups. There were no significant differences in the DAP values among the groups during the protocol. However, significant differences in FS during the first three minutes and at the maximal value were identified between VF_{high} and VF_{low} groups.

Table 1. PP, DAP, CoPP and FS values during the protocol and comparison among the groups in different time points.

| | | Baseline | 1. min | 2. min | 3. min | maximal | Tmax |
|-----------------|--------------------------|-----------|------------|------------|------------|------------|----------|
| PP (mm Hg) | PEA group | 45.3±13.5 | 7.8±2.6* | 14.0±8.7* | 10.8±6.6* | 15.8±5.0* | 2.9±0.6* |
| | VF _{low} group | 46.2±12.2 | 4.3±1.0 | 4.1±3.1 | 5.0±5.4 | 7.1±5.0 | 2.2±0.6 |
| | VF _{high} group | 47.0±13.9 | 4.5±3.1 | 3.2±1.2 | 1.5±3.7 | 5.2±3.8 | 1.7±1.0 |
| DAP (mm Hg) | PEA group | 62.3±8.6 | 19.6±4.5 | 20.5±6.8 | 19.6±7.9 | 22.5±5.6 | 2.4±0.8 |
| | VF _{low} group | 62.7±13.4 | 17.3±3.0 | 16.5±4.0 | 16.7±3.7 | 18.8±2.6 | 2.0±0.6 |
| | VF _{high} group | 64.2±7.5 | 17.7±2.9 | 16.5±0.7 | 15.7±0.5 | 18.5±1.9 | 2.0±1.4 |
| CoPP (mm Hg) | PEA group | 55.4±8.5 | 8.6±4.1* | 8.2±7.0* | 6.9±8.6 | 10.8±6.5* | 2.6±0.8* |
| | VF _{low} group | 56.8±14.8 | 2.8±1.2 | 1.3±2.4 | 2.5±2.9 | 4.0±2.3 | 1.7±0.8 |
| | VF _{high} group | 57.7±5.8 | 2.7±1.7 | 2.2±2.7 | 1.5±2.4 | 3.5±1.7 | 1.5±0.6 |
| FS (%) | PEA group | 49.2±6.0 | 30.9±11.4* | 44.1±21.4* | 35.3±19.7* | 41.9±12.2* | 2.1±0.8 |
| | VF _{low} group | 51.2±6.2 | 14.9±8.8* | 11.4±4.7* | 9.8±6.4* | 15.5±8.3* | 1.3±0.5 |
| | VF _{high} group | 52.1±1.4 | 4.4±3.5 | 5.8±2.4 | 2.7±0.9 | 7.0±2.9 | 1.7±0.5 |

PP – pulse pressure, DAP – diastolic arterial pressure, CoPP – coronary perfusion pressure, Tmax – time from cardiac arrest induction to the maximal value during the protocol. * indicates p<0.05 between PEA group and VF_{high} and VF_{low} groups, * indicates p<0.05 between VF_{high} group and VF_{low} group.

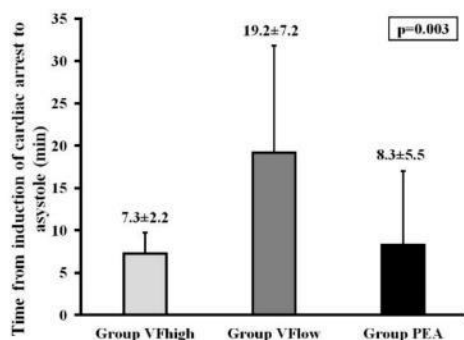


Fig. 1. Time from induction of cardiac arrest to development of asystole in experimental groups.

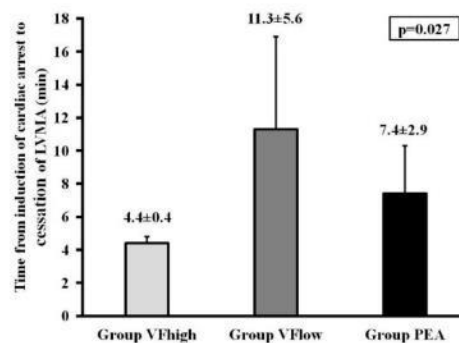


Fig. 2. Time from induction of cardiac arrest to cessation of LVMA in experimental groups. LVMA – Left ventricular mechanical activity.

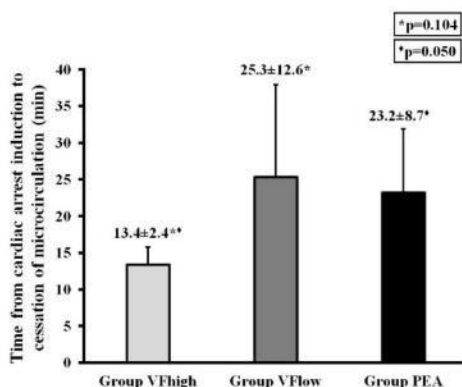


Fig. 3. Time from induction of cardiac arrest to cessation of microcirculation.

Discussion

The main findings of the present study are that LVMA was found to be preserved for a certain period after induction of CA in all experimental animals regardless of the induced electrical activity, two patterns of LVMA were identified in VF group animals and the pattern with LVMA of low frequency contractions (VF_{low} group) was associated with the longest time from CA induction to asystole to cessation of LVMA and microcirculation among the groups.

It has been known for some time that the clinical syndrome of cardiac arrest is not always accompanied by a mechanical cardiac standstill. Bocka *et al.* (1998) performed echocardiography in a group of patients presenting with electromechanical dissociation and demonstrated synchronous myocardial wall motion in 19 out of 22 patients. Paradise *et al.* (1992) measured aortic pressure in 94 patients with PEA and found that 39 have measurable pulse pressure (6.3 ± 3.5 mm Hg). The phenomenon of preserved LVMA in patients presenting with PEA is known as pseudo-PEA. Studies have confirmed that pseudo-PEA is a common finding occurring in 58 % of patients with out-of-hospital, and in up to 55 % of patients with in-hospital cardiac arrest (Breitkreutz *et al.* 2010, Flato *et al.* 2015). Moreover, LVMA has been identified in up to 35 % cardiac arrest patients with asystole (Breitkreutz *et al.* 2010). Blyth *et al.* (2012) performed a meta-analysis of 12 clinical studies and showed that intra-arrest echocardiography had sensitivity of 91.6 % and specificity of 80 % as

predictors of ROSC. The absence of LMVA predicts a very low likelihood of ROSC and vice versa.

The observed phenomenon of the presence of LVMA in all animals of the PEA group is consistent with clinical studies published previously (Breitkreutz *et al.* 2010, Flato *et al.* 2015).

Surprisingly, we observed the occurrence of LVMA also in animals with induced VF. Unlike in the case of PEA, there has been no published observations of coordinated LVMA in VF. Moreover, we identified two patterns of LVMA. In six animals, subsequently assigned to VF_{high} group, LVMA was present at the limit of measurability and at the rate of anticipated frequency of ventricular fibrillation. LVMA at low frequency was observed in four experimental animals. We now discuss the possible pathophysiological sequence of events in the VF groups.

In spite of voluminous literature on the causes of electrical myocardial activity during VF, the nature of its origin, maintenance and hemodynamic impact are not understood. Several experimental and clinical observations support the hypothesis of an “organization pattern” in persistent VF. Wiggers *et al.* (2003) identified in electrically stimulated canine hearts 4 phases in the genesis of VF. At the onset, a well-organized type of arrhythmia was observed consisting of one or two rotors with re-entrant electrical activity, called the mother-rotor. This was followed by less-well organized wavefronts, which may constitute the basis for further rotors (Wiggers *et al.* 2003). This activity was further defined by Huang *et al.* (2004) who quantitated the VF and showed that its organization does not invariably decrease, but can fluctuate. A controversy continues over the issue whether the dominant cause of VF is a single re-entrant mother-rotor, or the genesis of newly emerging, wandering wavelets. Experimental findings shows that, depending on the experimental model, duration and stage of VF and drug therapy, both mechanisms can be present (Chen *et al.* 2003, Tabereaux *et al.* 2009, Fenton *et al.* 2002, Huang *et al.* 1998, Bourgeois *et al.* 2012, Rogers *et al.* 2007, Li *et al.* 2008, Pak *et al.* 2006, Cheng *et al.* 2012, Nielsen *et al.* 2009, Lin *et al.* 2014). The heterogeneity in VF maintenance and the complexity of its electrical activity confirms the importance of visual assessment of LVMA by means of point-of-care ultrasonography.

Another potential mechanism that may explain our observation of different LVMA rate in VF_{high} and VF_{low} groups is based on the possible role of atrial activity on mechanical left ventricular performance

during VF. In spite of the fact that atrial activity cannot be assessed from the surface ECG during VF, effective atrial ejection can be present (Addison *et al.* 2002). In our experiments, VF was induced in healthy animals with normal sinus rhythm without structural myocardial abnormality. In such experimental setting, the loss of sinus rhythm after VF induction requires the presence of retrograde conduction. However, this is not an ubiquitous feature of the conduction system in humans and experimental animals (Molina *et al.* 1989, Goldreyer *et al.* 1970, Bowman *et al.* 1984, Pickoff *et al.* 1984). It is possible that the pattern of ongoing, sustained VF presenting with fully organized atrial activity, i.e. atrial systole, may have been present in some of our experimental animals, giving rise to pulsatile volume-loading of the left ventricle and directly, or indirectly inducing the echocardiographic phenomenon of low-frequency LVMA.

It is also possible that in VF_{low} group, the effective atrial activity was preserved and LVMA phenomenon was predominantly a passive process. In the VF_{high} group, on the other hand, the LVMA may reflect high frequency contractions with minimal FS directly related to VF activity.

It is questionable, however, whether the presence of LVMA characterizes even a minimal degree of effective cardiac output. What is essential is that various modes of LVMA during VF can be related to different electrical patterns of VF maintenance and thus to myocardial viability and resistance to ischemia. We hypothesize that these factors could influence not only defibrillation thresholds but also the time window for efficient defibrillation.

It is noteworthy that in the early phase of induced cardiac arrest, LVMA was observed in all experimental animals. This suggests that LVMA is a regular occurrence in the early phases of VF and PEA and supports the idea that cardiac arrest is not a static condition but a dynamic process which, left untreated, inevitable leads to irreversible cardiac standstill.

Finally, we observed flow of blood at the level of the microcirculation well beyond the timing of the cardiac arrest in all 3 experimental groups (Fig. 3). The phenomenon of circulation persisting at the organ and tissue level after the recordable LVMA supports the concept that blood possesses its own kinetic energy determined by the metabolic demands of the tissues and calls for a revision of the conventional, pressure-propulsion circulation model (Furst 2015, Alexander

2017, Forouhar *et al.* 2006). Intravital microscopy of early embryonic circulations has confirmed that a low-pressure circulation already exists before the functional integrity of the heart (Forouhar *et al.* 2006). It has further been shown that the valveless embryo heart functions as an impedance pump which rhythmically interrupts the already existing flow of blood (Furst 2014). Irrespective of structural differences, the function of the mature heart is essentially the same as that of the embryonic heart. In addition to rhythmic interruption of the flow, the ventricles eject the blood into the pulmonary/systemic arterial compartments at higher pressures. Thus, above the blood's primary streaming at the level of the microcirculation, which is subject to local control, i.e. organ and tissue autoregulation, the secondary, or macrocirculatory flow is subject to complex control at the systemic level. According to the ontogenic circulation model, the syndrome of cardiac arrest primarily manifests as the collapse of arterial pressure due to the heart's inability to rhythmically interrupt the flow of blood. Even though the resuscitation efforts are primarily directed at restoring a rhythm that will sustain the macrocirculation, experimental CPR protocols which in addition enhance the microcirculatory flow have shown favorable outcomes (Yannopoulos *et al.* 2012). The proposed circulation model is moreover consistent with recent advances in the understanding of critical illness. Collectively, they demonstrate uncoupling or incoherence between observed microvascular parameters, such as functional capillary density and red blood cell velocity, and routinely measured macrovascular parameters, such as arterial blood pressure, cardiac output, ejection fraction, and mixed venous oxygen saturation (Ince 2015). The loss of hemodynamic coherence has thus been identified as the common denominator of various states of shock. Left uncorrected, such incongruence inevitably leads to a complete dissociation between the two circulatory components and to cardiac arrest. The phenomenon of persisting microcirculation after cardiac arrest thus offers a new insight into the pathogenesis and possible treatment of this insidious condition.

There are a few study limitations. Firstly, this is an experimental study and the results should be interpreted with caution when related to clinical medicine. Cardiac arrest was induced in healthy young animals, without any myocardial or pulmonary disease. Since we did not directly measure the intracardiac pressures and ECG's, only a hypothetical explanation

regarding electrical events and intracardiac blood flows can be given. Secondly, with regard to LVMA patterns, we can not completely rule out effect of anesthetic agents on the obtained results in experimental groups. Several authors show that inhaled and intravenous anesthetic may have differential, direct or indirect, effect on myocardial functions (Süzer *et al.* 1998, De Hert 1991, Stowe *et al.* 1992) Addition of fentanyl and sevoflurane was associated with inhibiting ventricular fibrillation in one clinical report (Yamagishi *et al.* 2003). On the other hand, the same type of anesthesia was used in all experimental animals in comparable doses.

In conclusion, we observed that LVMA was found to be preserved for a certain period of induced cardiac arrest in all animals in our experiment. In the VF group, two patterns of LVMA were identified, one with low and one with very high frequency. We hypothesize the underlying mechanism of different LVMA pattern in animals with induced VF. Anyhow,

presentation of LVMA with low frequency contractions was associated with increased resistance to cessation of LVMA and microcirculation. We also observed the persistence of microcirculatory blood flow after cardiac standstill. This phenomenon supports the concept that blood possesses its own kinetic energy determined by the metabolic demands of the tissues and support a revision of the conventional circulation model. Further research is needed to explain the pathophysiological explanation of our observations and potential consequences for clinical medicine.

Conflict of Interest

There is no conflict of interest.

Acknowledgements

Supported by the program PROGRES Q40/2 and by MH CZ – DRO (UHHK, 00179906).

References

- ADDISON PS, WATSON JN, CLEGG GR, STEEN PA, ROBERTSON CE: Finding coordinated atrial activity during ventricular fibrillation using wavelet decomposition. *IEEE Eng Med Biol Mag* **21**: 58-61, 2002.
- ALEXANDER W: Branko Furst's radical alternative: Is the heart moved by the blood, rather than vice versa? *Pharmacol Ther* **42**: 33-39, 2017.
- BLAIVAS M, FOX JC: Outcome in cardiac arrest patients found to have cardiac standstill on the bedside emergency department echocardiogram. *Acad Emerg Med* **8**: 616-621, 2001.
- BLYTH L, ATKINSON P, GADD K, LANG E: Bedside focused echocardiography as predictor of survival in cardiac arrest patients: a systematic review. *Acad Emerg Med* **19**: 1119-1126, 2012.
- BOCKA JJ, OVERTON DT, HAUSER A: Electromechanical dissociation in human beings: an echocardiographic evaluation. *Ann Emerg Med* **17**: 450-452, 1988.
- BOWMAN TA, HUGHES HC: Ventriculoatrial conduction in swine during cardiac pacing: animal model for retrograde conduction. *Am Heart J* **108**: 337-341, 1984.
- BREITKREUTZ R, PRICE S, STEIGER HV, SEEGER FH, ILPER H, ACKERMANN H, RUDOLPH M, UDDIN S, WEIGAND MA, MÜLLER E, WALCHER F: Emergency Ultrasound Working Group of the Johann Wolfgang Goethe-University Hospital, Frankfurt am Main: Focused echocardiographic evaluation in life support and peri-resuscitation of emergency patients: A prospective trial. *Resuscitation* **81**: 1527-1533, 2010.
- BOURGEOIS EB, REEVES HD, WALCOTT GP, ROGERS JM: Panoramic optical mapping shows wavebreak at a consistent anatomical site at the onset of ventricular fibrillation. *Cardiovasc Res* **93**: 272-279, 2012.
- CHEN PS, WU TJ, TING CT, KARAGUEUZIAN HS, GARFINKEL A, LIN SF, WEISS JN: A Tale of two fibrillations. *Circulation* **108**: 2298-2303, 2003.
- CHENG KA, DOSDALL DJ, LI L, ROGERS JM, IDEKER RE, HUANG J: Evolution of activation patterns during long-duration ventricular fibrillation in pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **302**: H992-H1002, 2012.
- COHN B: Does the absence of cardiac activity on ultrasonography predict failed resuscitation in cardiac arrest? *Ann Emerg Med* **62**: 180-181, 2013.
- DE HERT SG: Study on the effects of six intravenous anesthetic agents on regional ventricular function in dogs (thiopental, etomidate, propofol, fentanyl, sufentanil, alfentanil). *Acta Anaesthesiol Belg* **42**: 3-39, 1991.

- FENTON FH, CHERRY EM, HASTINGS HM, EVANS SJ: Multiple mechanisms of spiral wave breakup in a model of cardiac electrical activity. *Chaos* **12**: 852-892, 2002.
- FLATO UAP, PAIVA EF, CARBALLO MT, BUEHLER AM, MARCO R, TIMERMAN A: Echocardiography for prognostication during the resuscitation of intensive care unit patients with non-shockable rhythm cardiac arrest. *Resuscitation* **92**: 1-6, 2015.
- FOROUHAR AS, LIEBLING M, HICKERSON A, NASIRAEI-MOGHADDAM A, TSAI HJ, HOVE JR, FRASER SE, DICKINSON ME, GHARIB M: The embryonic vertebrate heart tube is a dynamic suction pump. *Science* **312**: 751-753, 2006.
- FURST B: The heart: pressure-propulsion pump or organ of impedance? *J Cardiothorac Vasc Anesth* **29**: 1688-1701, 2015.
- FURST B: *The Heart and Circulation – An Integrative Model*. Springer-Verlag, London, 2014, 226 p.
- GOLDREYER BN, BIGGER JT JR: Ventriculo-atrial conduction in man. *Circulation* **41**: 935-946, 1970.
- HUANG J, ROGERS JM, KILLINGSWORTH CR, SINGH KP, SMITH WM, IDEKER RE: Evolution of activation patterns during long-duration ventricular fibrillation in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **286**: H1193-H1200, 2004.
- HUANG J, ROGERS JM, KENKNIGHT BH, ROLLINS DL, SMITH WM, IDEKER RE: Evolution of the organization of epicardial activation patterns during ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* **9**: 1291-1304, 1998.
- INCE C: Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care* **19** (Suppl 3): S8, 2015.
- LI L, JIN Q, HUANG J, CHENG KA, IDEKER RE: Intramural foci during long duration fibrillation in the pig ventricle. *Circ Res* **102**: 1256-1264, 2008.
- LIN C, JIN Q, ZHANG N, ZHOU J, PANG Y, XIN Y, LIU S, WU Q, WU L: Endocardial focal activation originating from Purkinje fibers plays a role in the maintenance of long duration ventricular fibrillation. *Croat Med J* **55**: 121-127, 2014.
- MANTEUFFEL-SZOEGE L, MICHALOWSKI J, GRUNDMAN J, PACOCHA W: On the possibility of blood circulation continuing after stopping the heart. *J Cardiovasc Surg (Torino)* **7**: 201-208, 1966.
- MOLINA RZ, FUJIMURA O, SHARMA AD, YEE R, KLEIN GJ: Atrioventricular nodal tachycardia in the absence of retrograde conduction. *Can J Cardiol* **5**: 143-146, 1989.
- NIELSEN TD, HUANG J, ROGERS JM, KILLINGSWORTH CR, IDEKER RE: Epicardial mapping of ventricular fibrillation over the posterior descending artery and left posterior papillary muscle of the swine heart. *J Interv Card Electrophysiol* **24**: 11-17, 2009.
- PAK HN, KIM YH, LIM HE, CHOU CC, MIYAUCHI Y, FANG YH, SUN K, HWANG C, CHEN PS: Role of the posterior papillary muscle and purkinje potentials in the mechanism of ventricular fibrillation in open chest dogs and swine: effects of catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* **17**: 777-783, 2006.
- PARADIS NA, MARTIN GB, GOETTING MG, RIVERS EP, FEINGOLD M, NOWAK RM: Aortic pressure during human cardiac arrest. Identification of pseudo-electromechanical dissociation. *Chest* **101**: 123-128, 1992.
- PICKOFF AS, SINGH S, FLINN CJ, TORRES E, EZRIN AM, GELBAND H: Maturation changes in ventriculoatrial conduction in the intact canine heart. *J Am Coll Cardiol* **3**: 162-168, 1984.
- ROGERS JM, WALCOTT GP, GLADDEN JD, MELNICK SB, KAY MW: Panoramic optical mapping reveals continuous epicardial reentry during ventricular fibrillation in the isolated swine heart. *Biophys J* **92**: 1090-1095, 2007.
- SOAR J, NOLAN JP, BÖTTIGER BW, PERKINS GD, LOTT C, CARLI P, PELLIS T, SANDRONI C, SKRIFVARS MB, SMITH GB, SUNDE K, DEAKIN CD: Adult advanced life support section Collaborators: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* **95**: 100-147, 2015.
- STOWE DF, BOSNJAK ZJ, KAMPINE JP: Comparison of etomidate, ketamine, midazolam, propofol, and thiopental on function and metabolism of isolated hearts. *Anesth Analg* **74**: 547-558, 1992.

- SÜZER O, SÜZER A, AYKAÇ Z, OZÜNER Z: Direct cardiac effects in isolated perfused rat hearts measured at increasing concentrations of morphine, alfentanil, fentanyl, ketamine, etomidate, thiopentone, midazolam and propofol. *Eur J Anaesthesiol* **15**: 480-485, 1998.
- TABEREAUX PB, DOSDALL DJ, IDEKER RE: Mechanisms of VF maintenance: wandering wavelets, mother rotors, or foci. *Heart Rhythm* **6**: 405-415, 2009.
- THOMPSON SA: The effect of pulmonary inflation and deflation upon the circulation. *J Thorac Surg* **17**: 323-334, 1948.
- WIGGERS CJ, BELL JR, PAINE M: Studies of ventricular fibrillation caused by electric shock: II. Cinematographic and electrocardiographic observations of the natural process in the dog's heart. Its inhibition by potassium and the revival of coordinated beats by calcium. *Ann Noninvasive Electrocardiol* **8**: 252-261, 2003.
- YAMAGISHI A, HAMADA I, TAKAHATA O, NAGASHIMA M, FUJIMOTO K, IWASAKI H: Suppression of frequent ventricular fibrillation attacks after induction of anesthesia with fentanyl, sevoflurane and propofol: a case report. *Masui* **52**: 750-752, 2003.
- YANNOPOULOS D, SEGAL N, MCKNITE S, AUFDERHEIDE TP, LURIE KG: Controlled pauses at the initiation of sodium nitroprusside-enhanced cardiopulmonary resuscitation facilitate neurological and cardiac recovery after 15 mins of untreated ventricular fibrillation. *Crit Care Med* **40**: 1562-1569, 2012.

6.3 Pre-hospital cooling of patients following cardiac arrest is effective using even low volumes of cold saline

Škulec et al. *Critical Care* 2010, **14**:R231
<http://ccforum.com/content/14/6/R231>



RESEARCH

Open Access

Pre-hospital cooling of patients following cardiac arrest is effective using even low volumes of cold saline

Roman Škulec^{1,2,3*}, Anatolij Truhlář^{2,4}, Jana Šeblová⁵, Pavel Dostál², Vladimír Černý^{2,6}

Abstract

Introduction: Pre-hospital induction of therapeutic mild hypothermia (TH) may reduce post-cardiac arrest brain injury in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest. Most often, it is induced by a rapid intravenous administration of as much as 30 ml/kg of cold crystalloids. We decided to assess the pre-hospital cooling effectivity of this approach by using a target dose of 15-20 ml/kg of 4°C cold normal saline in the setting of the physician-staffed Emergency Medical Service. The safety and impact on the clinical outcome have also been analyzed.

Methods: We performed a prospective observational study with a retrospective control group. A total of 40 patients were cooled by an intravenous administration of 15-20 ml/kg of 4°C cold normal saline during transport to the hospital (TH group). The pre-hospital decrease of tympanic temperature (TT) was analyzed as the primary endpoint. Patients in the control group did not undergo any pre-hospital cooling.

Results: In the TH group, administration of 12.6 ± 6.4 ml/kg of 4°C cold normal saline was followed by a pre-hospital decrease of TT of $1.4 \pm 0.8^\circ\text{C}$ in 42.8 ± 19.6 min ($p < 0.001$). The most effective cooling was associated with a transport time duration of 38-60 min and with an infusion of 17 ml/kg of cold saline. In the TH group, a trend toward a reduced need for catecholamines during transport was detected (35.0 vs. 52.5%, $p = 0.115$). There were no differences in demographic variables, comorbidities, parameters of the cardiopulmonary resuscitation and in other post-resuscitation characteristics. The coupling of pre-hospital cooling with subsequent in-hospital TH predicted a favorable neurological outcome at hospital discharge (OR 4.1, CI95% 1.1-18.2, $p = 0.046$).

Conclusions: Pre-hospital induction of TH by the rapid intravenous administration of cold normal saline has been shown to be efficient even with a lower dose of coolant than reported in previous studies. This dose can be associated with a favorable impact on circulatory stability early after the return of spontaneous circulation and, when coupled with in-hospital continuation of cooling, can potentially improve the prognosis of patients.

Trial Registration: ClinicalTrials (NCT): NCT00915421

Introduction

Therapeutic mild hypothermia (TH) has become a routine part of in-hospital post-resuscitation support. It has been recommended that the target therapeutic temperature be reached as soon as possible [1]. Thus, in successfully resuscitated out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) patients, pre-hospital initiation of cooling appears to be a method of choice. A few studies demonstrating the

efficacy and safety of this strategy, predominantly for the technique of rapid intravenous administration of cold crystalloids (RIVA), have been published [2-6]. In general, a target dose of 30 mL/kg was recommended. However, this dose is not easy to reach in routine practice, especially when transport time is short. Therefore, we performed a clinical study to assess a pre-hospital cooling effectivity of RIVA with the target dose of 15 to 20 mL/kg of 4°C cold normal saline in the setting of the physician-staffed emergency medical service (EMS). The safety and impact on the clinical outcome have also been analyzed.

* Correspondence: skulec@email.cz

¹Emergency Medical Service of the Central Bohemian Region, Prof. Veseleho 461, Beroun 266 01, Czech Republic.

Full list of author information is available at the end of the article



© 2010 Škulec et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Materials and methods

We performed a multicenter prospective observational study with a retrospective control group in 18 physician-staffed bases of the EMS and in 23 intensive care units (ICUs) of two administrative regions of the Czech Republic (tributary area of 1,840,000 inhabitants). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki; was approved by the ethics committee of University Hospital Hradec Kralove, by the Czech Society for Emergency and Disaster Medicine, the Czech Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, and the Czech Society of Intensive Care Medicine; and was endorsed by the Czech Clinical Trial Network of the Czech Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine and the Czech Society of Intensive Care Medicine. The study was named PRE-COOL (Pre-Hospital Cooling in Cardiac Arrest Patients). Because the study was non-randomized and no new drug, therapeutic procedure, or diagnostic procedure was evaluated, written informed consent was not required.

Patients meeting the inclusion and exclusion criteria were included in the prospective group with active cooling (TH group). The inclusion criterion was successfully resuscitated OHCA with any initial rhythm, persistence of coma, and requirement of mechanical ventilation. Exclusion criteria were cardiac arrest of traumatic origin, patient conscious after short cardiopulmonary resuscitation (CPR), coma of origin other than cardiac arrest, acute pulmonary edema, active severe bleeding [7], circulatory shock defined as hypotension irresponsive to volume expansion or vasopressor support or both, severe bradycardia requiring transcutaneous cardiac pacing, severe sepsis/septic shock [8], pregnancy, and a do-not-resuscitate or do-not-intubate status. CPR was performed in accordance with European Resuscitation Council guidelines [1]. After the return of spontaneous circulation (ROSC), the initial assessment of vital signs, including 12-lead electrocardiogram and body temperature measurement, was performed. Then patients had additional intravenous access placed and were cooled by the rapid intravenous infusion of 4°C cold normal saline. The recommended dose of coolant was 15 to 20 mL/kg. During transport, patients were monitored as usual (continuous) electrocardiogram, heart rate, and peripheral oxygen saturation). On arrival at the hospital, vital signs, including body temperature, were reassessed. Afterwards, in-hospital intensive care therapy, including TH, urgent myocardial revascularization (if indicated), goal-directed hemodynamic support, and control of blood glucose, ventilation, and seizures as described by Sunde and colleagues [9], was performed in all ICUs.

Cold saline was stored in the refrigerator of every ambulance and packed in bags of 250 or 500 mL. Body

temperature was measured tympanally. Every measurement was repeated thrice and averaged for further analysis. During the transport, midazolam and fentanyl or sufentanyl were used for sedation and analgesia, and pipecuronium was administered for muscle paralysis. When necessary, continual infusion of noradrenaline or dopamine was used for circulatory support.

All treatment decisions and interventions in the field were made by emergency physicians only.

The control group patients were resuscitated in the 1-year period before the study was initiated and were selected consecutively from the health documentation of both administrative regions. The same inclusion and exclusion criteria as in the TH group patients were retrospectively applied to minimize selection bias. The control group patients underwent a standard process of CPR and pre-hospital and in-hospital care according to the guidelines, including in-hospital therapeutic hypothermia, but did not undergo any pre-hospital cooling attempt [1].

All resuscitation details and characteristics of the pre-hospital and in-hospital courses were recorded in Utstein style [10]. Classification of the different types of causes of cardiac arrest followed the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation (2005) and European Society of Cardiology guidelines [1,11,12]. The definite identification of cardiac arrest was based on the individual assessment of the medical history, prodromal pre-arrest symptoms, pre-hospital clinical examination (including 12-lead electrocardiogram), in-hospital course of the disease, and the autopsy results, if indicated.

Outcome assessment

The primary endpoint was a decrease of tympanic temperature (TT) from baseline to hospital admission. Secondary endpoints were the possibility of achieving a TT of not more than 34°C on hospital admission, the pre-hospital (and early in-hospital, respectively) incidence of the post-resuscitation adverse events, and the presence of a favorable neurological outcome at hospital discharge. Monitored adverse events of cooling were the new onset of pulmonary edema during transport and within 12 hours after admission, bradycardia, non-sustained ventricular tachycardia/fibrillation, recurrence of cardiac arrest and ongoing CPR at the hospital, and the need of vasopressor support for hypotension during transport. The neurological outcome was assessed by the cerebral performance category (CPC) scoring system. Categories 1 and 2 were considered favorable [10].

Statistical analysis

Mean values \pm standard deviation or percentages were calculated for all variables. Differences between the

groups were compared by the chi-square test. Statistical significance was calculated by the Fisher exact test for alternative variables. The statistical significance for continuous variables was determined by the Student *t* test. To analyze the impact of transport duration on the cooling efficacy, we divided the transport duration into four quartiles. Independent predictors of the presence of favorable neurological outcome at hospital discharge were evaluated by multivariate logistic regression analysis of a sample of all 80 patients from both groups together. Data were analyzed with JMP 3.2 statistical software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). A *P* value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Baseline characteristics and demographic data

A total of 41 patients underwent baseline assessment. One of them died before any cooling attempt. Another 40 patients were cooled following the protocol (TH group). The same number of patients was included in the control group. Table 1 summarizes the baseline demographic data, and Table 2 summarizes the characteristics of cardiac arrest causes and the CPR process. In the TH group, more patients received bystander CPR.

Cooling procedure

In the TH group, the administration of 12.6 ± 6.4 mL/kg ($1,032 \pm 546$ mL) of 4°C normal saline led to a TT decrease of $1.4 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$ (from 36.2 ± 1.5 to $34.7 \pm 1.4^{\circ}\text{C}$; $P < 0.001$) in 42.8 ± 19.6 minutes. The TT decrease following the administration of at least 12.6 mL/kg of

coolant was more intense than the decrease induced by a lower dose (-1.8 ± 0.7 versus -1.1 ± 0.7 ; $P = 0.008$). A TT of not more than 34°C was reached in 17.5% of cooled patients, and a TT of not more than 35°C was reached in 52.5% of cooled patients. The administered volume of cold saline correlated linearly with a pre-hospital decrease of TT in the TH group ($r = -0.611$, $P < 0.001$). The impact of pre-hospital transport time on the decrease of TT achieved is shown in Figure 1. The most effective cooling was associated with a transport time of 38 to 60 minutes and with the administration of 17 mL/kg of cold saline.

There was no significant difference in time from collapse to hospital arrival between the groups (TH group: 59.6 ± 29.5 minutes, control group: 61.6 ± 23.8 minutes; $P = 0.746$). Underdosing of coolant was observed in 23 (57.5%) patients in the TH group. The most frequent reported cause was a short pre-hospital transport time (73.9%). In the two groups, we observed a comparable incidence of post-resuscitation adverse events (Table 3). In the TH group, a trend toward a lower need of catecholamines during transport was detected (Table 3).

In-hospital therapy and neurological outcome

Patients in the two groups did not differ in the in-hospital markers of the severity of post-cardiac arrest syndrome, in the intensity of organ-supporting therapy, or in the number of patients treated by in-hospital TH (Table 4). The majority of patients in both groups underwent in-hospital cooling (TH group: 85.0%, control group: 80.0%; $P = 0.556$).

Table 1 Baseline demographic variables

| | TH group | Control group | <i>P</i> value |
|---|-----------------|-----------------|----------------|
| Number of patients | 40 | 40 | |
| Age, years | 61.4 ± 18.1 | 61.3 ± 17.3 | 0.975 |
| Males | 34 (85.0) | 29 (72.5) | 0.274 |
| Body weight, kg | 83.6 ± 17.0 | 81.3 ± 18.1 | 0.571 |
| Arterial hypertension | 24 (60.0) | 23 (57.5) | 0.820 |
| Diabetes mellitus | 13 (32.5) | 10 (25.0) | 0.459 |
| Active smokers | 15 (37.5) | 14 (35.0) | 1.000 |
| Hyperlipoproteinemia | 12 (30.0) | 10 (25.0) | 0.616 |
| History of myocardial infarction | 17 (42.5) | 13 (32.5) | 0.356 |
| History of PCI or CABG or both | 10 (25.0) | 8 (20.0) | 0.592 |
| Congestive heart failure | 10 (25.0) | 12 (30.0) | 0.616 |
| Significant valvular disease | 4 (10.0) | 5 (12.5) | 0.723 |
| Peripheral vascular disease | 5 (12.5) | 7 (17.5) | 0.754 |
| Chronic renal failure | 7 (17.5) | 2 (5.0) | 0.077 |
| Chronic pulmonary disease | 9 (22.5) | 10 (25.0) | 0.793 |
| History of endocrinous disease | 2 (5.0) | 2 (5.0) | 1.000 |
| History of psychiatric disorder or alcoholism | 8 (20.0) | 8 (20.0) | 0.692 |

Values other than 'Number of patients' and *P* values are expressed as mean \pm standard deviation or as number (percentage). CABG, coronary artery bypass graft surgery; PCI, percutaneous coronary intervention; TH, therapeutic mild hypothermia.

Table 2 Cardiac arrest causes, initial rhythm, and cardiopulmonary resuscitation variables

| | TH group | Control group | P value |
|--|-------------|---------------|---------|
| Causes of cardiac arrest | | | |
| STEMI | 12 (30.0) | 13 (32.5) | 0.809 |
| NSTEMI/unstable angina | 8 (20.0) | 3 (7.5) | 0.104 |
| Complication of congestive heart failure | 8 (20.0) | 9 (22.5) | 0.785 |
| Pulmonary embolism | 2 (5.0) | 3 (7.5) | 0.644 |
| Metabolic | 2 (5.0) | 4 (10.0) | 0.396 |
| Secondary hypoxic | 5 (12.5) | 6 (15.0) | 0.745 |
| Unknown | 3 (7.5) | 2 (5.0) | 0.644 |
| Initial rhythm | | | |
| Ventricular fibrillation | 21 (52.5) | 18 (45.0) | 0.655 |
| Asystole | 15 (37.5) | 14 (35.0) | 1.000 |
| Pulseless electrical activity | 4 (10.0) | 8 (20.0) | 0.348 |
| CPR variables | | | |
| Time from collapse to any resuscitation attempt, minutes | 4.0 ± 3.0 | 4.5 ± 3.4 | 0.454 |
| Time from collapse to ROSC, minutes | 26.8 ± 16.9 | 25.4 ± 13.9 | 0.695 |
| Any bystander CPR attempt | 26 (65.0) | 17 (42.5) | 0.043 |
| Cumulative defibrillation energy in ventricular fibrillation patients, J | 877 ± 763 | 1,097 ± 1,099 | 0.468 |
| Cumulative epinephrine dose, mg | 4.7 ± 4.5 | 4.5 ± 3.6 | 0.892 |
| Device-based heart massage | 5 (12.5) | 4 (10.0) | 0.723 |

Values other than P values are expressed as number (percentage) or as mean ± standard deviation. CPR, cardiopulmonary resuscitation; NSTEMI, non-ST-segment elevation myocardial infarction; ROSC, return of spontaneous circulation; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; TH, therapeutic mild hypothermia.

In the TH group, there were trends to higher incidence of a favorable neurological outcome at hospital discharge and to lower in-hospital mortality than in the control group (Table 4). Providing of bystander CPR was associated with a trend to improved incidence of a favorable neurological outcome in the TH group (bystander CPR: 53.8%, no bystander CPR: 28.6%; $P = 0.125$) but not in the control group (bystander CPR: 23.5%, no bystander CPR: 30.4%; $P = 0.629$).

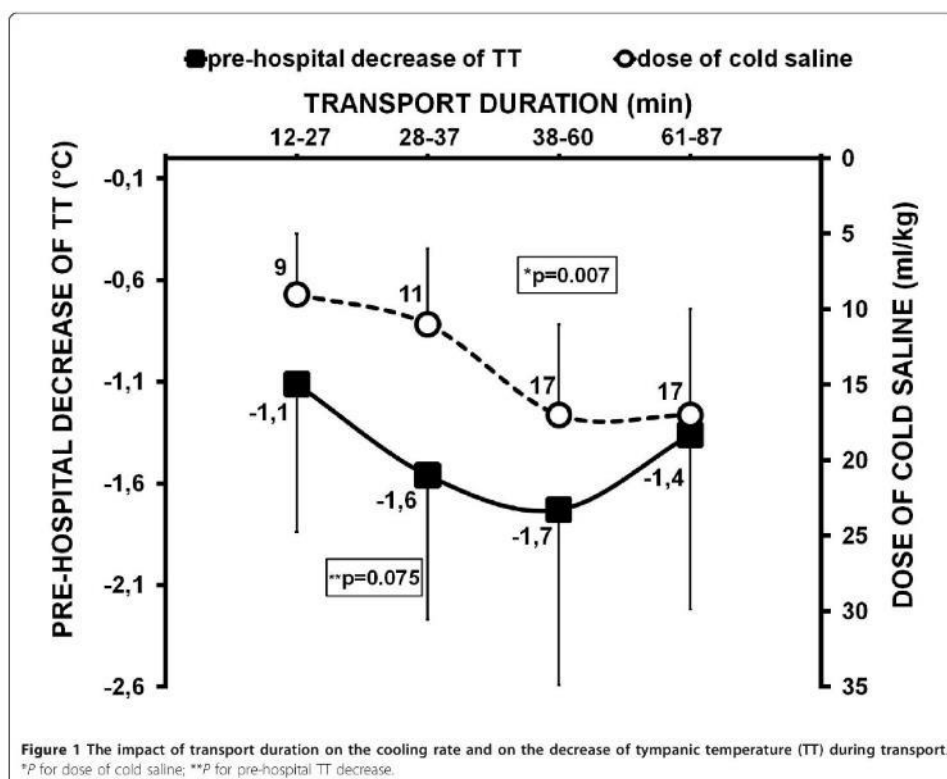
The coupling of pre-hospital hypothermia with subsequent in-hospital cooling was associated with the higher frequency of favourable neurological outcome at hospital discharge than other treatment (in-hospital or pre-hospital cooling only or no TH) (52.9% versus 23.9%; $P = 0.008$) throughout the whole sample of all 80 patients. Multivariate analysis confirmed the predictive value of the coupled approach for a favourable neurological outcome at discharge (odds ratio [OR] 4.1, 95% confidence interval [CI] 1.1 to 18.2; $P = 0.046$). The other significant positive predictor was the presence of ventricular fibrillation as the initial rhythm (OR 4.26, 95% CI 1.1 to 18; $P = 0.039$) and the negative predictor was time from collapse to ROSC of more than 22 minutes (OR 0.21, 95% CI 0.05 to 0.71; $P = 0.019$). Other parameters such as age, medical history of diabetes mellitus, cause of OHCA, time from ROSC to hospital arrival, providing of bystander CPR, recurrence of cardiac arrest, and the need for use of catecholamines during transport did not reach significant value.

Discussion

The main finding of our analysis is that pre-hospital induction of TH by RIVA in successfully resuscitated OHCA patients led to a significant TT decrease despite relatively low doses of cold normal saline. The positive impact of TH on the prognosis of OHCA survivors has been shown by several studies [13-16]. In accordance with the recommendation of initiating TH as soon as possible, moving of the first cooling attempt to the pre-hospital phase seems to be a step leading to very early intervention. Evidence of further prognosis improvement by pre-hospital cooling has not been shown yet. However, a battery of other arguments, particularly the pathophysiological principle of cerebral ischemia-reperfusion injury per se and the results of animal experiments and of some clinical studies in humans, favor this approach [17-21]. Recently, Castrén and colleagues [22] reported the results of the clinical study PRINCE (Pre-Resuscitation Intra-Nasal Cooling Effectiveness), which showed in the subgroup analysis the improvement of prognosis of OHCA patients by pre-hospital intranasal intra-arrest cooling.

Mostly, the studies analyzed the pre-hospital induction of TH by the RIVA technique [2-5].

Virkkunen and colleagues [2] cooled 13 pre-hospital cardiac arrest patients by the rapid administration of 30 mL/kg of ice-cold Ringer's solution. The authors achieved a pre-hospital decrease of esophageal temperature of 1.8°C [2]. In a later study, Kim and colleagues



[3] randomly assigned 125 patients to receive standard care with or without intravenous cooling pre-hospitally (500 to 2,000 mL of 4°C normal saline). In the hypothermia group, 87% of patients were cooled, and they achieved a clinically relevant pre-hospital decrease of esophageal temperature when compared with the control group (1.24 ± 1.09°C versus 0.10 ± 0.94°C;

$P < 0.001$). Pre-hospital cooling was safe and was associated with a trend toward improved survival of patients who received cooled ventricular fibrillation prior to hospital arrival [3]. Recently, Kämäräinen and colleagues [4] randomly assigned 37 patients to pre-hospital cooling or standard care. The administration of 27 mL/kg of cold normal saline to 19 patients led to a decrease in

Table 3 The pre-hospital incidence of post-resuscitation adverse events

| | TH group, number (percentage) | Control group, number (percentage) | P value |
|--|-------------------------------|------------------------------------|---------|
| Bradycardia | 1 (2.5) | 1 (2.5) | 1.000 |
| Non-sustained ventricular fibrillation/tachycardia | 2 (5.0) | 1 (2.5) | 0.541 |
| Recurrence of cardiac arrest | 4 (10.0) | 5 (12.5) | 0.723 |
| Requirement of vasopressors during transport | 14 (35.0) | 21 (52.5) | 0.115 |
| New pulmonary edema during transport and in 12 hours after admission | 0 (0) | 1 (2.5) | 0.314 |
| Ongoing CPR at hospital arrival | 3 (7.5) | 5 (12.5) | 0.456 |

CPR, cardiopulmonary resuscitation; TH, therapeutic mild hypothermia.

Table 4 In-hospital course of the post-resuscitation disease and neurological outcome

| | TH group | Control group | P value |
|---|-------------|---------------|---------|
| Number of days on mechanical ventilation | 11.4 ± 16.4 | 14.3 ± 23.4 | 0.531 |
| Number of days of ICU stay | 16.0 ± 17.9 | 18.7 ± 27.1 | 0.596 |
| Number of post-resuscitation organ dysfunctions | 1.4 ± 1.4 | 1.3 ± 1.3 | 0.633 |
| Major bleeding | 3 (7.5) | 6 (15.0) | 0.288 |
| Infection | 19 (47.5) | 17 (42.5) | 0.653 |
| Urgent coronary angiography | 25 (62.5) | 17 (42.5) | 0.073 |
| Direct PCI/CABG | 14 (35.0) | 14 (35.0) | 0.813 |
| Systemic thrombolysis | 0 (0) | 3 (7.5) | 0.488 |
| Intra-aortic balloon pump | 4 (10.0) | 4 (10.0) | 1.000 |
| Continual renal replacement method | 2 (5.0) | 3 (7.5) | 0.644 |
| CPC 1 or 2 at discharge | 18 (45.0) | 11 (27.5) | 0.103 |
| In-hospital mortality | 15 (37.5) | 22 (55.0) | 0.116 |

Values other than P values are expressed as mean ± standard deviation or as number (percentage). CPC, cerebral performance category; ICU, intensive care unit; PCI/CABG, percutaneous coronary intervention/coronary artery bypass graft; TH, therapeutic mild hypothermia.

nasopharyngeal temperature of $1.5 \pm 0.8^\circ\text{C}$, whereas 18 patients in the control group did not exhibit any temperature change ($0.1 \pm 0.6^\circ\text{C}$; $P < 0.001$). A high proportion of patients with a favorable neurological outcome at discharge was observed (42% versus 44%; $P > 0.05$) [4]. Finally, Hammer and colleagues [5] reported the results of a French study. From a total of 99 patients, 22 were cooled by RIVA prior to hospital arrival and 9 (41%) of them reached a body temperature of less than 35°C . The remaining 77 patients underwent a standard treatment and 14 (18%) of them experienced a temperature drop to less than 35°C [5]. The studies, though not designed primarily for analysis of neurological outcome, clearly demonstrated that pre-hospital applying of large amount of cold crystalloids is a safe and effective procedure and that without an active cooling approach, no significant spontaneous cooling occurs.

In our study, although the dose of coolant was considerably smaller than those in the studies by Kämäräinen and colleagues and Virkkunen and colleagues, we observed a significant and clinically relevant pre-hospital decrease of TT. This decrease was similar to the one reported by Kim and colleagues, who observed a significant decrease of esophageal temperature in those patients who were administered both a full dose of 2,000 mL of normal saline and a dose of between 500 and 2,000 mL. However, even the correlation of the administered coolant dose and reached TT decrease was linear in our study, we want to stress that cooling effectiveness depends not only on the dose of coolant but also on other variables: First, cooling effectiveness depends on the air temperature inside the ambulance and the infusion bags' temperature stability, which is defined particularly by the initial infusion temperature, the type of infusion package, the initial volume of the infusion bag, and the infusion rate. Second, a period from the

completion of cooling until hospital arrival determines a time period for potential unintentional rewarming of the patient. Third, the patient's cooling responsiveness, which is related mainly to the suppression of shivering, can influence cooling effectivity. Finally, the method of measuring body temperature may be important. In our study, infusion bags of no larger than 250 or 500 mL were used. We can speculate that rapid and repeated application of small-volume bags may reduce a spontaneous infusion rewarming during its administration and may enhance the cooling potency. We consider that this calls for further studies to optimize the pre-hospital RIVA cooling procedure.

Moreover, our analysis showed that the decrease of TT during pre-hospital transport followed the J curve. The most intense TT decrease was associated with a transport time of 38 to 60 minutes. Longer transport time was not associated with the enhancement of cooling efficacy, and a trend to rewarming was found. Previously, Kliegel and colleagues [23] demonstrated that cold infusion alone fails to keep patients cool. Thus, we propose that in the case of a transport time of more than 45 minutes, the second reduced bolus of cold infusion be considered.

An important issue is procedural safety. Neither in previous studies nor in our study was a higher incidence of early post-resuscitation adverse events observed in the cooling group. It is noteworthy that a trend toward a lower frequency of the need for vasopressor support was recognized in the TH group. Kim and colleagues [3] described a similar effect, and Kämäräinen and colleagues [4] described the opposite. We can speculate that volume expansion with normal saline can contribute to hemodynamic stabilization in some patients. Previously, we showed that fluid responsiveness of cardiac arrest survivors with a low cardiac output is high in general [24].

In addition to the patient's clinical condition, the hemodynamic effect of the coolant is probably related to the dose and infusion rate. Thus, it is possible that a dose of 10 to 20 mL/kg is more hemodynamically suitable than 30 mL/kg.

The impact of the procedure on the clinical outcome was also analyzed. The neurological outcome at hospital discharge in the TH group reflects the results of the trials analyzing in-hospital and pre-hospital hypothermia [4,9,25]. Bystander CPR was provided more frequently in the TH group. Perhaps surprisingly, bystander CPR was not associated with a clear improvement of the neurological prognosis. A similar observation was reported by Kämäräinen and colleagues [4]. The main reason for this observation, in our view, is that providing bystander CPR is the primary factor that determines whether ROSC is achieved. In our study, we included only successfully resuscitated OHCA patients. In this selected group, the subsequent impact of bystander CPR on the neurological outcome may be less intense, probably demonstrable only by larger sample size.

Because not all patients in the two groups were treated by in-hospital hypothermia, the whole sample of 80 patients can be distributed into four subgroups according to the performed cooling schedule: pre-hospital cooling followed by in-hospital TH, in-hospital cooling only, pre-hospital cooling only, and no administration of TH. We believe that this distribution reflects real-life practice and that is why we calculated the odds for the first-mentioned approach. Despite the study limitations (described below), the close coupling of pre-hospital TH induction with its in-hospital continuation predicted a favorable neurological outcome. We stress that this coupling is not definite evidence of a benefit from pre-hospital cooling. However, it suggests that early pre-hospital TH induction closely followed by the sophisticated in-hospital intensive care, including TH, can help improve further prognosis. In any case, more studies are required. In the future, a comparison of the RIVA method with other pre-hospital cooling techniques like surface cooling (as demonstrated by Uray and colleagues [26]) or even an investigation of a combinatory pre-hospital cooling approach would be beneficial.

There are some limitations to our study. First, the study was not randomized. Second, body core temperature was measured by one method (measurement was semi-continual and tympanal). Third, in-hospital intensive care was not controlled by the study protocol. Fourth, some outcomes of the study are influenced by longer pre-hospital times, reflecting local protocols and the availability of hospitals with a catheterization laboratory. Fifth, experiences from the physician-staffed EMS may not be completely applicable by the other types of EMS.

Conclusions

Pre-hospital induction of TH by the RIVA method has been shown to be efficient, even with the lower dose of coolant as was investigated in previous studies. This dose can be associated with the favorable impact on the circulatory stability early after the ROSC and, when followed by in-hospital TH, can potentially improve the prognosis of the patients. We call for further studies to optimize pre-hospital cooling by cold crystalloids for the optimal cooling efficacy along with the beneficial effect on hemodynamics.

Key messages

- Pre-hospital induction of therapeutic hypothermia by a rapid intravenous administration of 4°C cold normal saline can be effective, even with a dose of about 15 mL/kg.
- Volume expansion associated with intravenous cooling can contribute to hemodynamic stabilization.
- The close coupling of pre-hospital induction of therapeutic hypothermia with its in-hospital continuation can help to improve the prognosis of patients.

Abbreviations

CI: confidence interval; CPR: cardiopulmonary resuscitation; EMS: emergency medical service; OHCA: out-of-hospital cardiac arrest; OR: odds ratio; RIVA: rapid intravenous administration of cold crystalloids; ROSC: return of spontaneous circulation; TH: therapeutic mild hypothermia; TT: tympanic temperature.

Acknowledgements

The PRE-COOL study was supported by grant IGAMHCZ NS10383-2/2009 and research project MZO 00179906. We express our thanks to the EMS physicians and paramedics of the Central Bohemian and Hradec Kralove regions who initiated pre-hospital TH and enrolled the patients and to all of the intensive care staffs who cared for those patients.

Author details

¹Emergency Medical Service of the Central Bohemian Region, Prof. Veseleho 461, Beroun 266 01, Czech Republic. ²Department of Anesthesiology and Intensive Care, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove 500 05, Czech Republic. ³Beroun City Hospital, Jessenia a.s., Prof. Veseleho 451, Beroun 266 01, Czech Republic. ⁴Hradec Kralove Region Emergency Medical Services, Hradecka 1690/2A, Hradec Kralove 500 12, Czech Republic. ⁵Emergency Medical Service of the Central Bohemian Region, Vančurova 1544, Kladno 272 01, Czech Republic. ⁶Department of Anesthesia, Dalhousie University, 1276 South Park Street, 10 West, Victoria Building, Halifax, NS, B3H 2Y9, Canada.

Authors' contributions

RS and AT helped to design the study, were the main investigators of the study, shared responsibility for the pre-hospital recruitment of the patients, and supervised the analysis and analyzed all data. JS helped to design the study and shared responsibility for the pre-hospital recruitment of the patients. VC helped to design the study and shared responsibility for coordination of the in-hospital care. PD shared responsibility for coordination of the in-hospital care. All authors were involved in the collection of all data, drafted and revised the manuscript, and read and approved the final manuscript.

Authors' information

JS is a head of the Czech Society of Emergency and Disaster Medicine. VČ is a national representative of the European Society of Intensive Care Medicine, a head of the Czech Society of Intensive Care Medicine, a member of the committee of the Czech Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, and a head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Czech Republic.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 20 May 2010 Revised: 20 August 2010

Accepted: 22 December 2010 Published: 22 December 2010

References

- Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G, European Resuscitation Council: **European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support.** *Resuscitation* 2005, **67**(Suppl 1):S39-S86.
- Virkkunen I, Yli-Hankala A, Silfvast T: **Induction of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in prehospital patients using ice-cold Ringer's solution: a pilot study.** *Resuscitation* 2004, **62**:299-302.
- Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr, Maynard C, Carlborn D, Deem S, Kudenchuk P, Copass MK, Cobb LA: **Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline.** *Circulation* 2007, **115**:3064-3070.
- Kämäräinen A, Virkkunen I, Tenhunen J, Yli-Hankala A, Silfvast T: **Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: a randomized controlled trial.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2009, **53**:900-907.
- Hammer L, Vitrat F, Savary D, Debaty G, Sanze C, Durand M, Dessertaine G, Timsit JF: **Immediate prehospital hypothermia protocol in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest.** *Am J Emerg Med* 2009, **27**:570-573.
- Jirmink JJ, Binnekade JM, Paulus F, Mathus-Vliegen EM, Schultz MJ, Vroom MB: **Mild hypothermia during advanced life support: a preliminary study in out-of-hospital cardiac arrest.** *Crit Care* 2008, **12**:R31.
- Stein PD, Hull RD, Raszkob G: **Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. Consideration of noninvasive management.** *Ann Intern Med* 1994, **121**:313-317.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: **2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.** *Crit Care Med* 2003, **31**:1250-1256.
- Sunde K, Fyite M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, Draegni T, Steen PA: **Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest.** *Resuscitation* 2007, **73**:29-39.
- Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, Berg RA, Billi JE, Bossaert L, Cassan P, Coovadia A, D'Este K, Finn J, Halperin H, Handley A, Herlitz J, Hickey R, Idris A, Kloeck W, Larkin GL, Mancini ME, Mason P, Mears G, Monsieurs K, Montgomery W, Morley P, Nichol G, Nolan J, Okada K, Perlan J, Shuster M, Steen PA, Sterz F, 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 Councils of Southern Africa).** *Resuscitation* 2004, **63**:233-249.
- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, et al: **ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society.** *Europace* 2006, **8**:746-837.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kaasrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, et al: **Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology.** *Eur Heart J* 2008, **29**:2909-2945.
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K: **Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia.** *N Engl J Med* 2002, **346**:557-563.
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group: **Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest.** *N Engl J Med* 2002, **346**:549-556.
- Hachimi-Idrissi S, Come L, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L: **Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study.** *Resuscitation* 2001, **51**:275-281.
- Storm C, Steffen I, Scheffold JC, Krueger A, Oppert M, Jörres A, Hasper D: **Mild therapeutic hypothermia shortens intensive care unit stay of survivors after out-of-hospital cardiac arrest compared to historical controls.** *Crit Care* 2008, **12**:R78.
- Safar P: **Effects of the postresuscitation syndrome on cerebral recovery from cardiac arrest.** *Crit Care Med* 1985, **13**:932-935.
- Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Callaway C, Clark RS, Geocadin RG, Jauch EC, Kern KB, Laurent I, Longstreth WT, Merchant RM, Morley P, Morrison LJ, Nadkarni V, Peberdy MA, Rivers EP, Rodriguez-Nunez A, Sellke FW, Spaulding C, Sunde K, Hoek TV: **Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Council on Stroke.** *Resuscitation* 2008, **79**:350-379.
- Abella BS, Zhao D, Alvarado J, Hamann K, Vanden Hoek TL, Becker LB: **Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model.** *Circulation* 2004, **109**:2786-2791.
- Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H: **Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study.** *Crit Care Med* 1993, **21**:1348-1358.
- Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D: **Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest.** *Int J Cardiol* 2009, **133**:223-228.
- Castrén M, Nordberg P, Svensson L, Taccone F, Vincent JL, Desruelles D, Fichewede F, Mols P, Schwab T, Vergnion M, Storm C, Pesenti A, Pachl J, Guérisset F, Elste T, Roessler M, Fritz H, Durnez P, Busch HJ, Inderbitzen B, Barbut D: **Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness).** *Circulation* 2010, **122**:729-736.
- Kliegel A, Janata A, Wandaller C, Uray T, Spiel A, Losert H, Kliegel M, Holzer M, Haugk M, Sterz F, Lagner AN: **Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest.** *Resuscitation* 2007, **73**:46-53.
- Škulec R, Lirinart A: **Volume responsiveness and its predictability in cardiac arrest survivors treated by mild hypothermia.** *Anest Intenziv Med* 2008, **19**:190-196.
- Knafelj R, Radsel P, Ploj T, Noc M: **Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction.** *Resuscitation* 2007, **74**:227-234.
- Uray T, Malzer R: **Vienna Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group: Out-of-hospital surface cooling to induce mild hypothermia in human cardiac arrest: a feasibility trial.** *Resuscitation* 2008, **77**:331-338.

doi:10.1186/cc9386

Cite this article as: Škulec et al: Pre-hospital cooling of patients following cardiac arrest is effective using even low volumes of cold saline. *Critical Care* 2010 **14**:R231.

6.4 Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome

Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52: 188–194
Printed in Singapore. All rights reserved

© 2007 The Authors
Journal compilation © 2007 The Acta Anaesthesiologica Scandinavica Foundation
ACTA ANAESTHESIOLOGICA SCANDINAVICA
doi: 10.1111/j.1399-6576.2007.01510.x

Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome

R. SKULEC, T. KOVARNIK, G. DOSTALOVA, J. KOLAR and A. LINHART
II Department of Internal Cardiovascular Medicine, General Teaching Hospital, Prague 2, Czech Republic

Background: Induction of mild hypothermia (MH) in patients resuscitated from cardiac arrest improves their outcome. However, benefits and risks of MH in patients who remain in cardiogenic shock after the return of spontaneous circulation (ROSC) are unclear. We analysed all cardiac arrest survivors who were treated with MH in our intensive coronary care unit (CCU) and compared the outcome of patients with cardiogenic shock syndrome (CSS) with those who were circulatory stable.

Methods: We performed retrospective analysis of all consecutive cardiac arrest survivors treated by MH in our CCU from November 2002 to August 2006. They were classified into two groups, according to whether they met the criteria for cardiogenic shock or not before MH initiation.

Results: Out of 56 consecutive patients, 28 fulfilled criteria of cardiogenic shock before MH initiation (group A) and 28 were relatively stable (group B). In-hospital mortality was 57.1% in group A and 21.4% in group B patients ($P = 0.013$). Favourable neurological outcome anytime

during hospitalization was found in 67.9% of group A patients and in 82.1% of group B subjects ($P = 0.355$). Favourable discharge neurological outcome was reached in 39.3% in group A and in 71.4% in group B ($P = 0.031$). The complication rate in both groups did not differ.

Conclusion: While in-hospital mortality in cardiac arrest survivors treated by MH was expectedly higher in those with cardiogenic shock than in stable patients, the favourable neurological outcome during hospitalization was comparable in both groups. Therefore, induction of MH should be considered in cardiac arrest survivors with CSS after ROSC.

Accepted for publication 6 September 2007

Key words: Cardiac arrest; mild hypothermia; cardiogenic shock.

© 2007 The Authors
Journal compilation © 2007 The Acta Anaesthesiologica Scandinavica Foundation

INDUCTION of therapeutic mild hypothermia (MH) is considered to be a routine part of early post-resuscitative support in comatose cardiac arrest survivors (1). Two prospective randomized clinical trials in patients resuscitated from out-of-hospital ventricular fibrillation showed an improvement of neurological outcome and mortality (2, 3). However, only circulatory stable patients were randomized in both studies. On the contrary, some patients can remain unstable after the return of spontaneous circulation (ROSC) and present with cardiogenic shock syndrome (CSS). Recently, the first promising experiences with MH in haemodynamically unstable cardiac arrest survivors were published. They suggest that this method could be beneficial even in this group of critically ill patients (4, 5). In our centre, the presence of CSS after ROSC has not been contraindication of MH initiation. Therefore, we performed a retrospective analysis of patients treated with MH after cardiac arrest

whether they fulfilled the criteria of cardiogenic shock or not and compared their outcomes and other procedural data.

Methods

Patients

We performed a single-centre retrospective analysis of 56 consecutive patients admitted to the coronary care unit (CCU) of the II Department of Internal Cardiovascular Medicine, General Teaching Hospital, Prague, for resuscitated cardiac arrest from November 2002 to November 2006 and treated by MH. General Teaching Hospital is a university tertiary hospital with a full-time cardiac catheterization service.

The inclusion criteria for MH initiation were out-of-hospital or in-hospital cardiac arrest with any initial rhythm, persisting coma after cardiopulmonary

Hypothermia in shock after CPR

resuscitation (CPR) and time from ROSC to admission of ≤ 6 h. Circulatory unstable patients were not excluded. Patients with acute myocardial infarction (AMI) were managed in compliance with general guidelines (6, 7). All patients underwent a routine initial investigation including transthoracic echocardiography. Cardiac index (CI) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were calculated. Diagnosis of CSS was performed before initiation of MH and was defined as evidence of tissue hypoperfusion induced by heart dysfunction after correction of preload. Haemodynamic criteria were CI of ≤ 2.21 l/min/m² and systolic blood pressure of <90 mmHg or the need for supportive measures to maintain a systolic blood pressure of >90 mmHg in conditions of heart rate (HR) of ≥ 60 /min (8, 9). Haemodynamic support and mechanical ventilation were established. When necessary, an intra-aortic balloon pump (IABP) was introduced. Patients were deeply sedated with continuous infusion of midazolam and fentanyl and paralysed with pipecuronium or pancuronium. In every subject, an arterial line and a central venous catheter were inserted. A pulmonary artery catheter (PAC) was introduced when necessary. Over time, patients were repeatedly assessed by echocardiography as necessary. The main haemodynamic goals were HR ≥ 60 /min, mean arterial pressure (MAP) 80–100 mmHg, central venous pressure 4–8 cm H₂O and CI >2.51 l/min/m² (10). Patients were cooled as fast as possible to target body core temperature (BT) of 33 °C with rapid intravenous infusion of 10–30 ml/kg of cold normal saline and/or with external cooling via ice packs. BT 32–34 °C was maintained for 12 h. This was followed by passive re-warming to BT of 36 °C and then by 48 h of normothermia-maintaining phase. BT was monitored continuously by a rectal sensor or PAC. During hypothermia, continual infusion of magnesium was given to every patient (4 g/24 h). The glucose serum level was maintained between 4 and 7 mmol/l.

Outcome assessment

Our endpoints were in-hospital mortality, the presence of a favourable neurological outcome after cardiac arrest anytime during hospitalization and at hospital discharge. Neurological outcome was assessed by the cerebral performance category (CPC) scoring system. Categories 1 and 2 were considered a favourable neurological outcome

(11). Before MH initiation, all data required for Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring were collected (12). Major bleeding was defined as a decrease in haemoglobin levels of >20 g/l, need for transfusion of >2 U of blood, need for corrective surgery, intracranial or retroperitoneal haemorrhage, or any combination of these events (13).

Statistical analysis

Mean values \pm standard deviation or percentages were calculated for all variables. Differences between the groups were compared by χ^2 test. Statistical significance was calculated by Fischer's exact test for alternative variables. Statistical significance for continuous variables was determined by Student's *t*-test. Independent predictors were evaluated by multivariate logistic regression analysis. Data were analysed using JMP 3.2 statistical software (SAS Institute, Cary, NC). A *P* value of <0.05 was considered statistically significant.

Results*Baseline characteristic and procedural data*

A total of 56 consecutive patients admitted to CCU were treated by MH. Before MH initiation and 28 of them met the criteria of CSS (group A), 28 were relatively haemodynamically stable (group B). Table 1 summarizes their demographic variables. Causes of cardiac arrest and initial rhythm are described in Table 2. Table 3 summarizes other procedural data.

Haemodynamic data

The course of MAP and HR is shown in Fig. 1. Baseline CI was higher in group A patients than in group B subjects (1.50 ± 0.26 vs. 2.46 ± 0.54 l/min/m², $P < 0.001$). After 24–48 h, CI values increased in both groups (in group A from 1.50 ± 0.26 to 2.3 ± 0.37 l/min/m², $P < 0.001$, in group B from 2.46 ± 0.54 to 2.8 ± 0.22 l/min/m², $P < 0.001$). In group A, baseline pH levels were markedly lower (7.19 ± 0.16 vs. 7.31 ± 0.10 , $P = 0.002$) than in group B.

LVEF on admission was more depressed in group A than in group B (32 ± 8 vs. $41 \pm 16\%$, $P = 0.001$). While in group A LVEF improved significantly during therapy (from 32 ± 8 to $40 \pm 16\%$, $P = 0.022$), in group B it did not (from 41 ± 11 to $44 \pm 11\%$, $P = 0.312$).

R. Skulec et al.

Table 1

| Demographic variables. | | | |
|--|------------|-------------|-------|
| | Group A | Group B | P |
| Number of patients (n) | 28 | 28 | |
| Age (years) | 69.8 ± 9.7 | 60.6 ± 11.8 | 0.003 |
| Male sex [n (%)] | 15 (53.6) | 20 (71.4) | 0.270 |
| Arterial hypertension [n (%)] | 20 (71.4) | 20 (71.4) | 1.000 |
| Diabetes mellitus [n (%)] | 13 (46.4) | 9 (32.1) | 0.412 |
| Smokers [n (%)] | 9 (32.1) | 17 (60.7) | 0.060 |
| Hyperlipoproteinemia [n (%)] | 7 (25.0) | 15 (53.6) | 0.054 |
| Overweight or obesity [n (%)] | 19 (67.9) | 19 (67.9) | 1.000 |
| Coronary artery disease [n (%)] | 20 (71.4) | 23 (82.1) | 0.528 |
| History of myocardial infarction [n (%)] | 14 (50.0) | 9 (32.1) | 0.277 |
| History of PCI or CABG [n (%)] | 6 (21.4) | 5 (17.9) | 1.000 |
| Congestive heart failure [n (%)] | 14 (50.0) | 8 (28.6) | 0.171 |
| Cerebrovascular disease [n (%)] | 3 (10.7) | 2 (7.1) | 1.000 |
| Chronic renal failure [n (%)] | 5 (17.9) | 2 (7.1) | 0.422 |
| Pulmonary disease [n (%)] | 8 (29.6) | 6 (21.4) | 0.547 |

PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass graft surgery.

Table 2

Comparison of causes of cardiac arrest and initial rhythm in both groups.

| | n (%) | | P |
|--|-----------|-----------|-------|
| | Group A | Group B | |
| <i>Causes of cardiac arrest</i> | | | |
| Acute myocardial infarction | 12 (42.9) | 20 (71.4) | 0.058 |
| Complication of congestive heart failure | 12 (42.9) | 5 (17.9) | 0.080 |
| Pulmonary embolism | 2 (7.1) | 1 (3.6) | 1.000 |
| Metabolic | 2 (7.1) | 1 (3.6) | 1.000 |
| <i>Initial rhythm</i> | | | |
| Ventricular fibrillation | 12 (42.9) | 22 (78.6) | 0.013 |
| Asystole | 8 (28.6) | 3 (10.7) | 0.177 |
| Pulseless electrical activity | 6 (21.4) | 3 (10.7) | 0.469 |
| Unknown | 2 (6.9) | 0 (0) | 0.489 |

Outcomes

Outcome data are listed in Table 4. The higher adjusted predicted death rate before MH initiation in group A was followed by higher real in-hospital mortality in group A than in group B. During the hospital stay, the best CPC outcome was favourable in similar frequency in both groups. In those who survived hospitalization, a favourable neurological outcome was reached with high frequency in both groups (92.3% in group A vs. 90.5% in group B, $P = 0.658$). Age of >75 years positively predicted higher in-hospital mortality [odds ratio (OR) 6.9, confidence intervals (CI) 1.1–40.9, $P = 0.048$] and negatively favourable neurological outcome during hospitalization (OR 0.02, CI 0.01–0.03, $P = 0.007$). The presence of CSS after ROSC tended to predict higher mortality (OR 4.7, CI 0.8–35.9, $P = 0.097$)

190

and time from collapse to the start of CPR > 4 min tended to be a negative predictor of favourable neurological outcome during hospitalization (OR 0.1, CI 0.1–0.9, $P = 0.064$). Other variables did not predict outcome.

Therapy and side effects of MH

The therapeutic pattern and MH-related side effects in both groups are shown in Table 5. Direct PCI was performed in 90.3% of all AMI patients irrespective of whether it was with or without ST elevations. One case of major bleeding was caused by perforation of the right ventricle by the tip of a stimulating electrode. Other major bleeding events occurred only in patients treated with systemic thrombolysis and/or with full anticoagulation therapy and with dual anti-aggregation therapy. No patient needed substitution of thrombocytes.

Discussion

The main finding from our analysis is that comatose cardiac arrest survivors presenting with CSS after ROSC and treated by MH have higher mortality than relatively stable patients treated in the same way, although their neurological outcome is comparable, regardless of the presence of CSS.

Insufficient information is available regarding the prognosis of cardiac arrest patients with CSS in the early post-resuscitative period. Even if the in-hospital mortality of AMI patients with cardiogenic shock in recent years has generally declined, it continues to fluctuate around 50% (9, 14).

Hypothermia in shock after CPR

Table 3

| Data describing CPR and MH. | Group A | Group B | P |
|--|----------------|----------------|--------|
| Time from collapse to the start of cardiopulmonary resuscitation (min) | 4.9 ± 4.9 | 4.0 ± 3.6 | 0.452 |
| Time from collapse to ROSC (min) | 19.3 ± 11.5 | 23.0 ± 12.9 | 0.266 |
| Out-of-hospital cardiac arrest [n (%)] | 15 (53.6) | 17 (60.7) | 0.788 |
| Time from ROSC to MH initiation (min) | 34.6 ± 26.9 | 45.0 ± 41.6 | 0.2720 |
| Baseline BT (°C) | 35.9 ± 1.1 | 35.7 ± 1.5 | 0.519 |
| Time from baseline to BT 33°C (min) | 222.2 ± 132.9 | 209.8 ± 147.7 | 0.743 |
| Duration of BT ≤ 34°C (min) | 1032.6 ± 577.2 | 1063.0 ± 359.7 | 0.814 |

ROSC, return of spontaneous circulation, MH, mild hypothermia, BT, body core temperature; CPR, cardiopulmonary resuscitation.

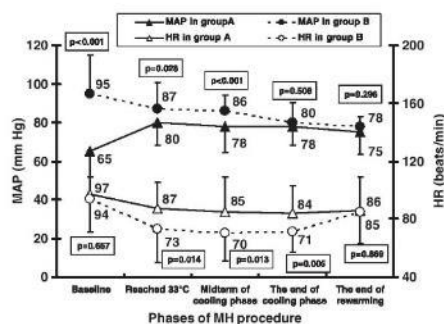


Fig. 1. Changes of MAP and HR during MH in both groups. MAP, mean arterial pressure; HR, heart rate; BT, body core temperature; MH, mild hypothermia.

However, there are specific attributes to cardiogenic shock after CPR. Firstly, in cardiac arrest patients we also encounter other causes than AMI. Secondly, cardiac arrest itself leads to the myocardial stunning and reversible myocardial systolic and diastolic dysfunction (15, 16). Thirdly, myocardial dysfunction is worsened through the administration of high doses of adrenaline during CPR (17). Fourthly, MH itself may also have an impact on cardiac function. Animal experiments have demonstrated the protective effect of hypothermia on ischaemic myocardium (18, 19). The COOL-MI trial had neither a positive nor a negative impact on myocardial function (20). The overall physiological reaction to whole-body hypothermia is a proportionate decrease of the CI and HR and an increase in peripheral vascular resistance (21). This effect, even if for critically ill patients it probably increases the need for adrenergic support, is foreseeable and treatable.

Thus, for patients with CSS following cardiac arrest there is no obvious reason at present not to

use MH other than insufficient information and evidence of its effectiveness. Neither is there any persuasive reason to assume that the neuroprotective effect of MH should not be successful for these patients. Recent publications also point to this. Oddo et al. analysed 109 comatose out-of-hospital cardiac arrest patients (55 treated with MH, 54 by the standard procedure without MH). The benefits of using MH remained in the patients with shock (5). Hovdenes et al. used MH to treat 50 patients following successful CPR with AMI and indicated for direct PCI. For the group of patients for whom haemodynamic instability required IABP, they observed comparable 6-month mortality (26 vs. 13%, $P < 0.05$) and neurological outcome (CPC 1/2 in 61 vs. 74%, $P < 0.05$) in comparison with the group of stable patients who did not require IABP (4).

By coincidence, our consecutive sample of cardiac arrest survivors treated by MH had the same number of stable patients and patients with CSS. The total in-hospital mortality of 39.3% for all 56 patients reflects the mortality referred to in recent research. (22–24) This is probably the consequence of using not merely MH but a comprehensive therapeutic approach including PCI, goal-directed haemodynamic support, strict control of blood glucose, ventilation and seizures. We consider as important the fact that groups of patients were heterogenous with regard to some demographic and clinical indicators. Even though these differences were partly caused by the sample's division into stable and unstable patients according to arbitrary parameters of cardiogenic shock this still represents one of the limitations of our analysis. The mortality and neurological outcome thus could have been affected not only by the presence of CSS after CPR but also by other factors such as age, smoking, the use of adrenergic support, etc. However, a multivariate analysis showed that the only independent factor jointly predicting both higher in-hospital mortality and the negative neurological

R. Skulec et al.

Table 4

| Hospitalization outcome of patients in both groups. | | | |
|---|-------------|-------------|--------|
| | Group A | Group B | P |
| APACHE II (%) (Adjusted predicted death rate) | 85.7 ± 10.4 | 63.9 ± 17.3 | <0.001 |
| In-hospital mortality (CPC 5) [n (%)] | 16 (57.1) | 6 (21.4) | 0.013 |
| CPC 1 or 2 at discharge [n (%)] | 11 (39.3) | 20 (71.4) | 0.031 |
| CPC 3 or 4 at discharge [n (%)] | 1 (3.5) | 2 (7.4) | 0.491 |
| CPC 1 or 2 anytime during hospital stay [n (%)] | 19 (67.9) | 23 (82.1) | 0.355 |

APACHE II, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, CPC, Cerebral Performance Category.

Table 5

| | n (%) | | P |
|--|------------|------------|--------|
| | Group A | Group B | |
| Treatment | | | |
| Any adrenergic drug at the baseline | 28 (100.0) | 15 (53.6) | <0.001 |
| Any adrenergic drug during mild hypothermia | 28 (100.0) | 22 (78.6) | 0.023 |
| Intra-aortic balloon pump | 11 (39.3) | 0 (0) | <0.001 |
| Continuous renal replacement method | 6 (21.4) | 4 (14.3) | 0.729 |
| Direct percutaneous coronary intervention | 11 (39.3) | 18 (64.3) | 0.108 |
| Complications | | | |
| Major bleeding [n (%)] | 6 (21.4) | 3 (10.7) | 0.469 |
| Infection [n (%)] | 13 (46.4) | 12 (42.9) | 1.000 |
| Ventricular fibrillation or significant ventricular tachycardia during hypothermia [n (%)] | 3 (10.7) | 3 (10.7) | 1.000 |
| Hyperamylasaemia [n (%)] | 5 (17.9) | 2 (7.1) | 0.422 |
| Number of post-resuscitative organ dysfunctions (n) | 2.4 ± 1.1 | 1.3 ± 1.21 | 0.001 |

outcome during hospitalization was in our sample an age of over 75. Whereas the incidence of CSS tended to predict higher in-hospital mortality and not the neurological outcome, a longer period from collapse to the start of CPR tended to be a negative predictor of a favourable neurological outcome without affecting mortality. Other demographic or clinical characteristics did not significantly affect the monitored goals. This concurs with the outcomes of the univariate analysis, and because we consider favourable neurological outcome to be the most important, this argues for the use of MH in cardiac arrest patients with subsequent CSS.

Both the groups register a high proportion of patients requiring adrenergic support. A similar frequency was observed by Oddo et al. It is known that adrenergic support is generally linked to higher mortality of patients with acute heart failure (25). However, in cardiac arrest patients, adrenergic support plays a specific role in correcting myocardial stunning and accelerates haemodynamic stabilization (26). Its use in these patients is not necessarily an expression of irreversible severity of a disease but rather a targeted reaction to

expected reversible haemodynamic changes. In our sample the need for adrenergic support during MH did not predict an unfavourable outcome. However, it is still true that adrenergic support should be indicated carefully and for the shortest possible time. For patients treated with IABP it was always introduced upon admission and never demanded during the MH procedure.

Although the study of post-resuscitative myocardial dysfunction was not the primary monitored goal in our analysis, it is apparent that for CSS patients there was a rapid significant improvement in LVEF and CI. This testifies at least to the fact that even during MH, a rapid restitution of myocardial stunning is common.

It is of fundamental importance that the risk and incidence of undesirable MH effects do not outweigh the benefits of the method. MH affects a number of biological processes (21, 27). The basic question is whether or not patients with CSS following cardiac arrest are more susceptible to the development of hypothermia-related side effects than stable patients. In non-randomized retrospective analyses it is very difficult to decide which

Hypothermia in shock after CPR

complications are the result of MH and which occur during the illness itself and other therapies. In our sample we did not observe a difference in the incidence of side effects and complications between the groups. The frequency of infective complications did not differ from the frequency common for the critically ill (28). The incidence of arrhythmia during MH was not high. Bleeding complications were, for almost all patients, linked to combined anti-haemostatic therapy and generally related to the catheter insertion site. All were resolved successfully.

The analysis of our sample does not offer clear answers. Anyhow, we consider MH to be an effective method of favourably affecting the neurological outcome of cardiac arrest survivors presenting with CSS after ROSC. Its use for this high-risk group of patients did not result in a higher incidence of side effects and complications in our sample. Therefore, haemodynamically unstable patients following cardiac arrest should not automatically be disqualified from using MH. Its use should always be taken into consideration. However, the definitive effectiveness and safety of the procedure must be quantified by a randomized clinical study.

References

1. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7.5: postresuscitation support. *Circulation* 2005; **112** (Suppl. D): IV-84-8.
2. Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; **346**: 557-63.
3. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; **346**: 549-56.
4. Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; **51**: 137-42.
5. Oddo M, Schaller MD, Feihl F et al. From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2006; **34**: 1865-73.
6. Bertrand ME, Simoons ML et al. Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; **23**: 1809-40.
7. Van de Werf F, Ardissino D et al. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; **24**: 28-66.
8. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR et al. ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; **26**: 384-416.
9. Babaev A, Frederick PD, NRM Investigators, et al. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 2005; **294**: 448-54.
10. Skulec R, Belohlavek J, Dytrych V et al. A protocol of therapeutic mild hypothermia in patients developing cardiac arrest. *Cor Vasa* 2007; **49**: 61-5.
11. Nolan JP, Morley PT, Advancement Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003; **57**: 231-5.
12. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. Apache II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; **13**: 818-29.
13. Stein PD, Hull RD, Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. Consideration of noninvasive management. *Ann Intern Med* 1994; **121**: 313-7.
14. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; **341**: 625-34.
15. Laurent I, Monchi M, Chiche JD et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 2110-6.
16. Checchia PA, Sehra R, Moymihan J et al. Myocardial injury in children following resuscitation after cardiac arrest. *Resuscitation* 2003; **57**: 131-7.
17. Tang W, Weil MH, Sun S et al. Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation* 1995; **92**: 3089-93.
18. Hale SL, Dae MW, Kloner RA. Marked reduction in no-reflow with late initiation of hypothermia in a rabbit myocardial infarct model. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41** (6, Suppl. B):381-2.
19. Miki T, Liu GS, Cohen MV et al. Mild hypothermia reduces infarct size in the beating rabbit heart: a practical intervention for acute myocardial infarction? *Basic Res Cardiol* 1998; **93**: 372-83.
20. Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW et al. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 1928-34.
21. 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. *Intens Care Med* 2004; **30**: 757-69.
22. 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.
23. Werling M, Thoren AB, Axelsson C et al. Treatment and outcome in post-resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest when a modern therapeutic approach was introduced. *Resuscitation* 2007; **73**: 40-5.
24. Knafelj R, Radsel P, Ploj T et al. Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in

R. Skulec et al.

- comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction. *Resuscitation* 2007; 74: 227–34.
25. Silver MA, Horton DP, Ghali JK et al. Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 798–803.
 26. Tennyson H, Kern KB, Hilwig RW et al. Treatment of post resuscitation myocardial dysfunction: aortic counterpulsation versus dobutamine. *Resuscitation* 2002; 54: 69–75.
 27. Romlin B, Petruson K, Nilsson K. Moderate superficial hypothermia prolongs bleeding time in humans. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 198–201.
 28. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe.

Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639–44.

Address:
Roman Skulec
II Department of Internal Cardiovascular Medicine
General Teaching Hospital
U nemocnice 2
Prague 2, 128 08
Czech Republic
e-mail: skulec@email.cz

6.5 Practicing of therapeutic mild hypothermia in cardiac arrest survivors in the Czech Republic

MINERVA MEDICA COPYRIGHT®

ORIGINAL ARTICLE

The practice of therapeutic mild hypothermia in cardiac arrest survivors in the Czech republic

R. ŠKULEC¹, A. TRUHLÁŘ^{2,3}, J. KNOR¹, J. ŠEBLOVÁ¹, V. ČERNÝ³

¹Emergency Medical Service of the Central Bohemian Region, Kladno, Czech Republic; ²Hradec Kralove Region Emergency Medical Services, Hradec Kralove, Czech Republic; ³Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic

ABSTRACT

Background. The proper performance of therapeutic mild hypothermia (TH) in cardiac arrest survivors is a prerequisite for achieving the best possible outcome. We analyzed the recent technical issues of in-hospital TH practices in the Czech Republic.

Methods. As the second project of the PRE-COOL (Pre-hospital Cooling in Cardiac Arrest Patients) working group, we compiled the directory of all non-surgical intensive care units (ICUs) in the Czech republic. A head physician of every ICU was provided a structured questionnaire in October 2008.

Results. From a total of 487 ICUs that were sent the questionnaire, 41.5% responded. We analyzed the responders that provide early post-resuscitation care, including TH (N=90). The site of TH initiation was most frequently an ICU bed (93.3%). A broad TH indication irrespective of the initial rhythm, cardiac arrest location or the presence of witnesses was reported by 48.9% of the responders. Up to 81.1% of the responding ICUs did not exclude from TH therapy patients who were developing post-resuscitation shock. Complex neuroprotective and cardioprotective approaches (TH, urgent coronary intervention, control of glycemia and early goal-directed hemodynamic support) were practiced at 52.2% of the ICUs. Of the responders, 54.4% cooled patients for 24 hours. The most frequently used cooling techniques were surface cooling with ice packs (88.9%) and intravenous cold infusion (84.4%).

Conclusion. The survey revealed the recent practice of TH management of cardiac arrest survivors in the Czech republic. The modes of TH practice were different in many aspects, and unifying the basic components is advisable. (*Minerva Anesthesiol* 2010;76:617-23)

Key words: Hypothermia, induced - Heart arrest - Resuscitation.

Therapeutic mild hypothermia (TH) has become a cornerstone of early post-resuscitation care in cardiac arrest survivors.^{1,2} Accurate and safe management during the procedure is a prerequisite for achieving the optimal neuroprotective effect. Moreover, a combination of TH along with other procedures (urgent myocardial revascularization, goal-directed hemodynamic support and control of blood glucose, ventilation and seizures) improves the goal of achieving a good neurological outcome.^{3,4} However, only a few papers summarizing the practical procedural issues of the TH procedure in detail have been published,⁵ and local therapeutic protocols differ from

one to the other. Thus, we performed a survey to analyze the present mode of in-hospital TH usage after cardiac arrest in the Czech Republic and to discuss the possibilities for further improvement.

Materials and methods

Selection of participants and study design

The survey was realised as the second project of the PRE-COOL (Pre-hospital Cooling in Cardiac Arrest Patients) working group and was named, "PRE-COOL 2: Hospital Survey 2008". The survey was performed in accordance with the

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted to make additional copies (either electronically or in print) for personal use only, one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either electronically or in print) for commercial use, for advertising or promotional purposes, for creating new collective works, for resale, or for other purposes. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademarks, logos, or other proprietary information. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademarks, logos, or other proprietary information of the Publisher.

MINERVA MEDICA COPYRIGHT®

ŠKULEC

PRACTICE OF THERAPEUTIC MILD HYPOTHERMIA

Helsinki declaration. No patient data were collected, and therefore, an ethical committee agreement was not required. We constructed a directory of all the intensive care units (ICUs) in the Czech Republic by means of the national register of hospitals, public Internet sources and telephone contacts. After the exclusion of the ICUs specializing in general surgery, obstetrics, gynecology and orthopedics, a total of 487 ICUs were notified about the survey by phone and then were sent a structured questionnaire in October 2008 via regular mail. Responses were returned via mail, email or fax. The survey was performed anonymously; therefore, it was not possible to summon non-responders repeatedly. The responses were collected and statistically processed.

Questionnaire

The questionnaire was composed of 44 structured questions of the dichotomous and polytomous closed and semi-closed types. The first part was focused on the demographic variables (the type of hospital and ICU, number of beds in the ICU, instrumentation available for organ support and access to a catheterization laboratory). This section was followed by items regarding the use of TH, the frequency of its usage and the impact of the guidelines on local method implementation. The third part analyzed the methodology of the cooling process and reasons for TH non-use.

Statistical analysis

We analyzed only those returned questionnaires in which respondents indicated a usage of TH. The mean values \pm standard deviations (SD) or percentages were calculated for all variables. Statistical significance was assessed by the χ^2 test, Student's *t*-test or Fischer exact test depending on the type of parameters. Data were analyzed using the JMP 3.2 statistical software (SAS Institute, Cary, NC, USA). A *p*-value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Response rate

Out of the total number of 487 ICUs, 202 responded (41.5%). All returned questionnaires were evaluated. From the responding ICUs, 141

TABLE 1.—TH indications in cardiac arrest survivors in the Czech republic.

| | Proportion in % (N.) |
|--|----------------------|
| <i>According to initial rhythm</i> | |
| All initial rhythms | 67.8 (61) |
| Ventricular fibrillation/tachycardia only | 12.2 (11) |
| Asystole and/or pulseless electrical activity only | 5.6 (5) |
| Other combination | 14.4 (13) |
| <i>According to place of origin</i> | |
| OHCA only | 11.1 (10) |
| IHCA only | 15.6 (14) |
| OHCA and IHCA | 73.3 (66) |
| <i>According to etiology</i> | |
| Primary cardiac arrest | 17.8 (16) |
| Secondary cardiac arrest | 4.4 (4) |
| Primary and secondary cardiac arrest | 77.8 (70) |
| <i>According to other conditions</i> | |
| Postresuscitation shock syndrome | 81.1 (73) |
| Pregnancy | 7.8 (7) |
| Sepsis | 34.4 (31) |
| Age of <18 years | 25.6 (23) |

OHCA: out-of-hospital cardiac arrest; IHCA: in-hospital cardiac arrest.

(69.8%) ICUs provided early post-resuscitation support, and of these, 90 used TH (63.8%). These ICUs were evaluated further.

Demography and technical background

The proportions of regional and county hospitals were comparable (45.5 and 44.4%, $P=0.889$); fewer responses were received from small city hospitals (10.0%, $P<0.001$). The response from university facilities was 31%. The average number of ICU beds was 8.6 ± 4.7 . Seventeen point eight percent admitted ten or fewer cardiac arrest patients per year; other ICUs admitted more. Continual renal replacement therapy (CRRT) was available in 82.2% of ICUs and intra-aortic balloon pump in 28.9%; other types of mechanical heart support devices were available at 15.6% of the responding ICUs. On-site catheterization laboratories (CathLab) were available at 46.7% of the ICUs. A written local protocol for TH application was used by 64.4% of ICUs, and the efficacy of TH (cumulative mortality and neurological outcome) was systematically monitored by 36.7% of all responders. The TH efficacy was monitored at more ICUs that used a protocol than at ICUs

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The production of derivative works from the Article is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on this Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary icon of the Publisher.

MINERVA MEDICA COPYRIGHT®

PRACTICE OF THERAPEUTIC MILD HYPOTHERMIA

ŠKULEC

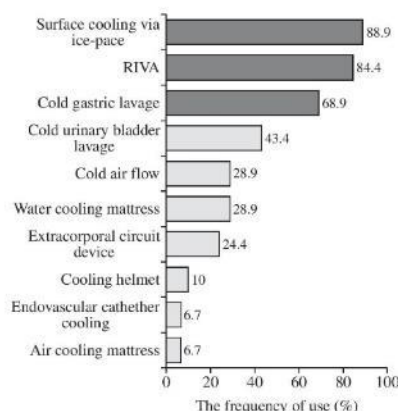


Figure 1.—The frequency of the use of different cooling techniques. RIVA: rapid intravenous administration of cold crystalloids.

that did not use a protocol (50.0 vs. 12.5%, $P<0.001$).

Indications

A broad indication of TH irrespective of the initial rhythm, location of cardiac arrest or the presence of witnesses was reported by 48.9% of the responding ICUs. Table I shows the TH indi-

cations in more details. The site of cooling initiation was most frequently an ICU bed (93.3%) and less frequently an emergency department (20.0%) or CathLab (14.4%). In hospitals with CathLabs available, only 30.9% of the responders initiated cooling there.

Cooling technique

Figure 1 lists how frequently the cooling techniques were used. Combinations of two or more cooling techniques were used on a routine basis by 95.5% responders. The most frequent combination involved surface cooling via ice packs and intravenous cold infusion (70.6%). Device-based cooling techniques (endovascular catheter cooling, cooling mattress and cooling helmet) were applied by 37.8% of responders, more frequently in university hospitals than in non-university ones (60.7 vs. 27.4%, $P=0.003$), more frequently in regional hospitals than other ones (58.5 vs. 20.4%, $P<0.001$), more often in ICUs applying TH at least 11 times per year (50.0 vs. 26.4%, $P=0.025$) and more frequently in those ICUs that systematically monitored the clinical effectiveness of TH (63.6 vs. 22.8%, $P<0.001$). Information about the admission laboratory blood tests was requested before TH initiation by 13.3% of the ICUs. Table II summarizes the procedural data. Most frequently, patients were cooled for 24 hours without a planned duration of the rewarming phase. A body

TABLE II.—Characteristics of the cooling procedure.

| | Proportion in % (N.) | | Proportion in % (N.) |
|--------------------------------------|----------------------|------------------------------------|----------------------|
| <i>Duration of maintenance phase</i> | | <i>Duration of rewarming phase</i> | |
| 6–11 hours | 2.2 (2) | <6 hours | 1.1 (1) |
| 12 hours | 16.7 (15) | 6 hours | 7.8 (7) |
| 13–24 hours | 18.9 (17) | 7–11 hours | 13.3 (12) |
| 24 hours | 54.4 (49) | 12 hours | 16.7 (15) |
| >24 hours | 7.8 (7) | 13–24 hours | 14.4 (13) |
| | | duration unscheduled | 46.7 (42) |
| <i>BT considered as therapeutic</i> | | <i>Site of BT measurement</i> | |
| 36 °C | 2.2 (2) | tympanic | 5.6 (5) |
| 35 °C | 16.7 (15) | rectal | 32.2 (29) |
| 34 °C | 80.0 (72) | urinary bladder | 42.2 (38) |
| 33 °C | 81.1 (73) | arteria pulmonalis | 28.9 (26) |
| 32 °C | 54.4 (49) | esophageal | 23.3 (21) |
| 31 °C | 1.1 (1) | nasopharyngeal | 13.3 (12) |
| | | axillary | 21.1 (19) |

BT: body core temperature.

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet, file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The production of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

MINERVA MEDICA COPYRIGHT®

ŠKULEC

PRACTICE OF THERAPEUTIC MILD HYPOTHERMIA

TABLE III.—The proportion of the usage of different hemodynamic goals.

| | Proportion in % (N.) | | Proportion in % (N.) |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| <i>Mean arterial pressure</i> | 55.2 (48) | <i>Systolic blood pressure</i> | 44.8 (39) |
| 60–70 mm Hg | 23.0 (20) | 90–100 mm Hg | 11.5 (10) |
| 71–80 mm Hg | 21.8 (19) | >100 mm Hg | 33.3 (29) |
| 81–100 mm Hg | 10.3 (9) | <i>Heart rate</i> | 31.0 (27) |
| <i>Central venous pressure</i> | 43.7 (38) | 60–70/min | 21.8 (19) |
| 4–6 cm H ₂ O | 3.4 (3) | >70/min | 9.2 (8) |
| 7–10 cm H ₂ O | 34.5 (30) | <i>Cardiac index</i> | 32.2 (28) |
| >10 cm H ₂ O | 5.7 (5) | 2.0–2.5 L/min/m ² | 11.5 (10) |
| | | >2.5 L/min/m ² | 20.7 (18) |

TABLE IV.—Pharmacotherapy and clinical nutrition during TH.

| | Proportion in % (N.) |
|--|-------------------------|
| Heparin | 55.5 (50) |
| Acetylsalicylic acid | 20.0 (18) |
| Magnesium | 30.0 (27) |
| Potassium chloride | 26.7 (24) |
| Antibiotics | 16.7 (15) |
| Inhibitors of gastric acid production | 73.3 (66) |
| Antipyretics | 16.7 (15) |
| <i>Timing of clinical nutrition</i> | |
| Immediately during TH | 15.5 (14) |
| After rewarming | 58.9 (53) |
| The 3 rd day after admission | 24.4 (22) |
| Later than the 3 rd day after admission | 1.1 (1) |
| <i>formulation of clinical nutrition</i> | |
| Enteral | 23.3 (21) |
| Parenteral | 6.7 (6) |
| Combination of enteral and parenteral | 70.0 (63) |

core temperature (BT) between 32–34 °C was considered the target therapeutic range for 50.0% of the responding ICUs. Even as much as 21% (N=19) of the responders indicated the usage of axillary measurements of BT, only three responders used this approach as the sole one.

Complex post-resuscitation care

Early goal-directed hemodynamic post-resuscitation support was a routine procedure at 62.2% of the responding ICUs (Table III). The most frequent goal was a combination of the mean arterial pressure and the central venous pressure (64.3% of all ICUs who used hemodynamic goals).

Coronarography and/or percutaneous coronary intervention (PCI) were indicated by 83.3% of the responders in ST-elevation myocardial infarc-

tion (STEMI) patients and by 45.6% in non-STEMI patients. Those responders who did not commonly indicate urgent coronarography in STEMI patients only included Departments of Anesthesiology and Resuscitation. A strategy of urgent coronarography in all cardiac arrest survivors was pursued by one ICU. Glycemic control below 12 mmol/L was common for all responders. Tight control with a target value of 4.4–6.1 mmol/L was preferred by 32.2%. A complex approach consisting of TH, urgent cardiac catheterization in acute myocardial infarction, early goal-directed hemodynamic support and control of glycemia was implemented by 52.2% (N=47) of the responding ICUs.

Pharmacotherapy

The most commonly used analgesic and sedative mixture was a combination of midazolam and sufentanyl (82.8%). Neuromuscular blockage was a routine part of the TH procedure in 65.6% of the ICUs. Of these, blockage was performed during the initial cooling phase in 89.8%, during the maintenance hypothermic phase in 59.3%, during the rewarming phase in 15.2% and during the further control of normothermia in 1.1%. The most frequently used neuromuscular blocking agent was pipecuronium (59.3%). Table IV summarizes the usage of other agents during TH.

Discussion

The results of our survey review the practice of in-hospital TH after cardiac arrest in the Czech Republic. This method has been well established in the Czech Republic during the last few years.⁶

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The production of derivative works from the Article is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on this Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary icon of the Publisher.

MINERVA MEDICA COPYRIGHT®

PRACTICE OF THERAPEUTIC MILD HYPOTHERMIA

ŠKULEC

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The production of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

After several years of experience with the method, optimization of the procedure is required. The fundamental questions, "Who to cool?", "When to start cooling?", "How to cool?", "How long to keep cool?" and "How deep to cool?" await clarification. Therefore, it is essential to understand the current status of TH implementation.

We think the most important finding of our survey is that only half of the responders applied TH as a routine part of the complex neuroprotective and cardioprotective care. Sunde et al. showed that a transition from the conventional "passive" approach to the standardized treatment protocol including TH, PCI if indicated and standardized goals for factors such as blood glucose, hemodynamics, ventilation and handling of seizures can improve the long-term survival of patients.³ This observation was confirmed by other studies.^{4,7} Therefore, early post-resuscitation care should be managed beyond the scope of the isolated TH procedure, in close conjunction with the other methods. In our survey, the adoption of such an approach was not associated with any other characteristics, not even with the on-site CathLab availability. It is not possible to deduce from our survey the specific barriers to implementation of this treatment. It is obvious that it was not an issue of technical equipment. Regardless, the complex approach should be more widely accepted.

The most sophisticated component of this complex approach is the insurance of the availability of urgent coronarography. In the Czech Republic, there is an excellent dense network of PCI hospitals. A Czech registry analysis showed that coronarography was performed in up to 92% of diagnosed STEMI patients and almost all were treated by direct PCI. Systemic thrombolysis is not used in the Czech Republic any more.⁸ Despite that, 17% of responding ICUs did not routinely indicate urgent coronarography in STEMI patients. It is unclear whether this result was due to a preference for cooling, apprehension of transport to a PCI hospital or another reason. However, the invasive reperfusion strategy is the first choice of acute STEMI management in the Czech Republic, and all patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest with proposed cardiac origin should primarily be transferred to a PCI hospital. It has been shown that the transport duration

interval has no impact on cardiac arrest patient survival.⁹ The induction of TH must not interfere with direct PCI and vice versa. Both methods should be performed simultaneously at the CathLab.⁷ Regrettably, cooling at the CathLab was conducted only by one third of the ICUs at which on-site CathLabs were available in our survey. This result can be associated with the unnecessary delays in the initiation of cooling. Therefore, the start of the cooling should move from the ICU bed to the CathLabs and emergency departments, which are usually the sites of the first contact with the patients, and all STEMI patients should become candidates for the early reperfusion strategy.

Early hemodynamic goal-directed therapy has been shown to improve the prognosis of patients with severe sepsis and septic shock.¹⁰ There is limited evidence that this approach can also be beneficial to cardiac arrest survivors.¹¹ Reasonable goals include a mean arterial pressure of 65-100 mmHg, CVP of 8-12 mmHg, ScvO₂>70% and urine output >1 mL/kg/h.⁴ One-third of the responders also followed the values of the heart rate and cardiac index. The appropriate values remain to be defined. Regardless, the adoption of an early goal-directed approach in critically ill patients might improve the outcome.

The control of glycemia was routine in all responding ICUs. Two-thirds of them preferred a less-strict target range to tight control. We appreciate this strategy. In cardiac arrest patients, Losert et al. showed that conventional control can be associated with better outcome.¹²

The analysis of the indications and exclusion criteria of TH did not bring any unexpected data and was in agreement with the results of the recent Italian survey.⁵ The responders followed guidelines in general. Half of them accepted a broad indication of TH irrespective of the initial rhythm, location of cardiac arrest or the presence of witnesses. Almost all responders reported an indication of TH in patients with post-resuscitation shock syndrome, which is supported by the recent data.^{13,14} An indication of TH in septic patients and pregnant women remains very controversial. This can be the major reason why it has been rejected in the Czech Republic.¹⁵ On the other hand, even the induction of TH in cardiac arrest patients

MINERVA MEDICA COPYRIGHT®

ŠKULEC

PRACTICE OF THERAPEUTIC MILD HYPOTHERMIA

younger than 18 years has been classified as a class IIb recommendation, it was accepted by only a minor portion of the responding ICUs.¹⁶

More than half of the responders cooled patients to 32–34 °C for 24 hours and almost all other responders for 12 hours. Two-thirds of them used a written protocol. In randomized clinical studies, both TH durations were associated with an improved outcome. It is not known whether one protocol is better than other, or even whether cooling should be performed for a longer duration. However, durations shorter than 12 hours should be avoided. The rewarming phase is as important as the maintenance of TH. It should not be a passive rewarming but rather an active process resulting in the slow and controlled achievement of normothermia with a rewarming rate of 0.1–0.33 °C/hour.¹⁷ Rapid rewarming may result in unintentional rebound fever.¹⁸ However, half of the responders did not control the rewarming phase according to our survey. Thus, we should move to a written protocol-guided TH practice with an emphasis on active and slow rewarming.

Currently, there is a wide range of cooling techniques available. Despite the unproven superiority of device-based cooling techniques, they are convenient for several reasons when compared to conventional approaches (surface cooling via ice-packs, cold intravenous infusion, cold gastric or urinary bladder lavage). Device-based methods provide a more reliable maintenance of target temperature, they are more friendly for nurses and allow the control of BT even in the final phase of controlled normothermia.¹⁹ In Germany, Poland, Italy and Great Britain, the use of device-based cooling in the cooling practice varied from 10% to 40%.^{5, 20–22} In contrast, these techniques were major in Finland and the USA in the years 2004 and 2005.^{23, 24} In the Czech Republic, no shift in these techniques was observed during the last two years; its implementation persists in one-third.⁶ The positive aspect is that all of these techniques were preferentially used in larger hospitals and in ICUs that use TH at least once a month. The main factor impeding broader implementation is probably the excessive cost. Regardless, health care providers should consider a preferential investment to the device-based cooling techniques.

The final topic we investigated was an adjuvant

pharmacotherapy. Adequate sedation is necessary for the suppression of involuntary shivering. In some patients, neuromuscular blockage is required.¹⁷ In our survey, two-thirds of the responders used neuromuscular blocking agents routinely and almost all of them during the initial cooling phase. Up to 15.5% of patients were routinely paralyzed during the rewarming phase or even during the further control of normothermia. However, in these stages of TH, muscle paralysis should be strictly individual to avoid adverse effects of lengthy neuromuscular blockage. Magnesium was indicated as a routine medication in only 30% of the responding ICUs. Nevertheless, in high doses, it amplifies the surface-cooling rate, increases the shivering threshold and exhibits an anti-arrhythmic effect.⁴ Therefore, we consider that magnesium should be an integral part of the cooling protocol. Heparin and proton pump inhibitors were routinely used in more than half of the responding ICUs. These agents govern the same indications as critically ill patients in general. So far, there have been no publications recommending the timing and selection of a suitable formulation of clinical nutrition in cardiac arrest patients. In most cases, responders initiated a combination of enteral and parenteral feeding immediately after completion of the TH process.

The major limitation of our study was the response rate. We are aware that a worse reality can be assumed in non-responders than in responders. Regrettably, we did not reach as high of a response rate as Bianchin *et al.*⁵ in the Italian survey, but we consider the response-rate of 41.5% sufficient to assign valid conclusions.

Conclusions

To optimize the TH procedure, many parts of the protocol remain to be evaluated by clinical studies. At the time of the survey, the majority of the providers of early post-resuscitation care in the Czech republic were applying TH. However, the modes of TH practice were different in many aspects. We are convinced that the protocols should be unified, and we expect that the recently published Czech Consensus statement for the application of TH will launch this process.²⁵

MINERVA MEDICA COPYRIGHT®

PRACTICE OF THERAPEUTIC MILD HYPOTHERMIA

ŠKULEC

References

- Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G; European Resuscitation Council. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2005;67(Suppl 1): S39-86.
- Longhi L, Paternò R. Therapeutic hypothermia. *Minerva Anestesiol* 2009;75:353-4.
- Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C *et al.* Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:29-39.
- Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW *et al.* Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008;79:350-79.
- Bianchini A, Pellizzato N, Martano L, Castioni CA. Therapeutic hypothermia in Italian intensive care units: a national survey. *Minerva Anestesiol* 2009;75:357-62.
- Škulec R, Dostalova G, Kovarnik T, Linhart A, Seblova J. Therapeutic hypothermia in cardiac arrest survivors: a survey of practice in the Czech Republic. *Resuscitation* 2008;77: 419-20.
- Knafelj R, Radsel P, Ploj T, Noc M. Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction. *Resuscitation* 2007;74: 227-34.
- Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M. The incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndromes in the "reperfusion network" of different hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol* 2007;119:212-9.
- Spaite DW, Striell JG, Bobrow BJ, de Boer M, Maloney J, Denninghoff K *et al.* Effect of transport interval on out-of-hospital cardiac arrest survival in the OPALS study: implications for triaging patients to specialized cardiac arrest centers. *Ann Emerg Med* 2009;54:248-55.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B *et al.* Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
- Gateski DF, Band RA, Abella BS, Neumar RW, Fuchs BD, Kolansky DM *et al.* Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:418-24.
- Losert H, Sterz F, Roine RO, Holzer M, Martens P, Cerchiari E *et al.* Strict normoglycaemic blood glucose levels in the therapeutic management of patients within 12h after cardiac arrest might not be necessary. *Resuscitation* 2008;76: 214-20.
- Škulec R, Kovarnik T, Dostalova G, Kolar J, Linhart A. Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:188-94.
- Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L, Haugaa H, Bugge JF. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:137-42.
- Poklerman 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;30:757-69.
- International Liaison Committee on Resuscitation. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: pediatric basic and advanced life support. *Pediatrics* 2006;117:955-77.
- Seiler DB, Van der Kloort JE. Methods of cooling: practical aspects of therapeutic temperature management. *Crit Care Med* 2009;37(7 Suppl):S211-22.
- Takasu A, Saitoh D, Kaneko N, Sakamoto T, Okada Y. Hyperthermia: is it an ominous sign after cardiac arrest? *Resuscitation* 2001;49:273-7.
- Hoedemaekers CW, Ezzalati M, Gerritsen A, van der Hoeven JG. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care* 2007;11:R91-4.
- Wolfrum S, Radke PW, Pischon T, Willich SN, Schunkert H, Karowski V. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest - a nationwide survey on the implementation of the ILCOR guidelines in German intensive care units. *Resuscitation* 2007;72:207-13.
- Laver SR, Padkin A, Atalla A, Nolan JP. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a survey of practice in intensive care units in the United Kingdom. *Anaesthesia* 2006;61:873-7.
- Krawczyk P, Fraczek B, Drab E. Use of therapeutic hypothermia in Polish intensive care units. *Resuscitation* 2008;79:339.
- Merchant RM, Soar J, Skrifvars MB, Silvasti T, Edelson DP, Ahmad F *et al.* Therapeutic hypothermia utilization among physicians after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 2006;34:1935-40.
- Oksanen T, Pettili V, Hynynen M, Varpula T; Intensive Consortium study group. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: implementation and outcome in Finnish intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:866-71.
- Cvachovec K, Cerny V, Dostal P, Prechlik M, Seblova J, Škulec R *et al.*; Czech Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine CLS JEP; Czech Society of Intensive Care Medicine CLS JEP; Czech Society for Emergency and Disaster Medicine CLS JEP. Consensus statement for the application of therapeutic hypothermia. *Anest Intenziv Med* 2009;20:221-4.

The paper was presented as a poster at the Third International Hypothermia Symposium in Lund, Sweden, from September 1-5, 2009.
Funding.—The study was supported by grant IGA MH CZ NS10383-2/2009 from the Ministry of Health of the Czech Republic and by research project MZO 00179906 from the University Hospital Hradec Kralove.
Acknowledgments.—The study was patronized by the Czech Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, the Czech Society of Intensive Care Medicine and the Czech Society of Emergency and Disaster Medicine.
Conflicts of interest.—We declare no conflict of interest.
 Received on October 14, 2009. - Accepted for publication on March 5, 2010.
 Corresponding author: R. Škulec, MD, Emergency Medical Service of the Central Bohemian Region, Prof. Veseleho 461, Beroun 266 01, Czech republic. E-mail: skulec@email.cz

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically), either printed or electronic, of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online information sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The production of derivative works from the Article is not permitted. The production of derivative works from the Article is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

6.6 Comparison of cold crystalloid and colloid infusions for induction of therapeutic hypothermia in a porcine model of cardiac arrest

Skulec et al. *Critical Care* 2013, **17**:R242
http://ccforum.com/content/17/5/R242



RESEARCH

Open Access

Comparison of cold crystalloid and colloid infusions for induction of therapeutic hypothermia in a porcine model of cardiac arrest

Roman Skulec^{1,2*}, Anatolij Truhlar^{1,3}, Zdenek Turek¹, Renata Parizkova¹, Pavel Dostal¹, Shawn Hicks⁴, Christian Lehmann⁴ and Vladimír Černý^{1,4}

Abstract

Introduction: Large-volume cold intravenous infusion of crystalloids has been used for induction of therapeutic hypothermia after cardiac arrest. However, the effectiveness of cold colloids has not been evaluated. Therefore, we performed an experimental study to investigate the cooling effect of cold normal saline compared to colloid solution in a porcine model of ventricular fibrillation.

Methods: Ventricular fibrillation was induced for 15 minutes in 22 anesthetized domestic pigs. After spontaneous circulation was restored, the animals were randomized to receive either 45 ml/kg of 1°C cold normal saline (Group A, 9 animals); or 45 ml/kg of 1°C cold colloid solution (Voluven®, 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 in 0.9% NaCl) during 20 minutes (Group B, 9 animals); or to undergo no cooling intervention (Group C, 4 animals). Then, the animals were observed for 90 minutes. Cerebral, rectal, intramuscular, pulmonary artery, and subcutaneous fat body temperatures (BT) were recorded. In the mechanical ex-vivo sub study we added a same amount of cold normal saline or colloid into the bath of normal saline and calculated the area under the curve (AUC) for induced temperature changes.

Results: Animals treated with cold fluids achieved a significant decrease of BT at all measurement sites, whereas there was a consistent significant spontaneous increase in group C. At the time of completion of infusion, greater decrease in pulmonary artery BT and cerebral BT in group A compared to group B was detected (-2.1 ± 0.3 vs. -1.6 ± 0.2 °C, and -1.7 ± 0.4 vs. -1.1 ± 0.3 °C, $p < 0.05$, respectively). AUC analysis of the decrease of cerebral BT revealed a more vigorous cooling effect in group A compared to group B (-91 ± 22 vs. -68 ± 23 °C/min, $p = 0.046$). In the mechanical sub study, AUC analysis of the induced temperature decrease of cooled solution revealed that addition of normal saline led to more intense cooling than colloid solution (-7155 ± 647 vs. -5733 ± 636 °C/min, $p = 0.008$).

Conclusions: Intravenous infusion of cold normal saline resulted in more intense decrease of cerebral and pulmonary artery BT than colloid infusion in this porcine model of cardiac arrest. This difference is at least partially related to the various specific heat capacities of the coolants.

Introduction

The technique of large-volume cold intravenous infusion has been found to be a simple, efficient and safe method of inducing therapeutic hypothermia (TH) in cardiac arrest survivors [1,2], therefore, it has been widely adopted [1,3]. However, in many patients, it fails to achieve target

body temperature of 34°C [1,4-9]. Several conditions may have an impact on cooling efficiency, indicating that there is room for optimization of the cooling protocol [10]. One of the potential approaches to improve cooling efficacy is to search for the most efficient coolant. Different solutions may exert different cooling effects based on their particular specific heat capacity and their impact on hemodynamics and heat exchange in the body. However, there is a lack of the knowledge on this specific topic. Therefore, we have carried out an experimental study to investigate the cooling effect of rapid intravenous infusion of cold normal saline compared to

* Correspondence: skulec@email.cz

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, University Hospital Hradec Kralove, Sokolská 581, Hradec Kralove 500 05, Czech Republic

²Emergency Medical Service of the Central Bohemian Region, Prof. Veseleho 461, Bíroun 266 01, Czech Republic

Full list of author information is available at the end of the article



© 2013 Skulec et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

isotonic iso-oncotic colloid solution in a porcine model of ventricular fibrillation (VF). We hypothesized that equivalent volumes of those types of fluids may cause a different decrease in body temperature (BT).

Materials and methods

We performed a prospective randomized controlled experimental study on 22 healthy female domestic pigs (*Sus scrofa f. domestica*) weighing 30 to 35 kg (mean $33 \pm$ SD 2 kg). The experiment was performed in the Animal Research Laboratory of the University of Defence, Faculty of Military Health Sciences, Czech Republic. The study protocol was approved by the Animal Investigation Committee of the University of Defence Brno, Faculty of Military Health Sciences Hradec Kralove, Czech Republic and the Departmental Commission for the Protection of Animals of the Ministry of Defence, Prague, Czech Republic. All experimental animals received humane care in compliance with the institutional guidelines. Animals were fasted overnight, but had free access to water. Anesthesia was used in all surgical interventions. We also performed a mechanical substudy without any involvement of humans or experimental animals in the setting of air-conditioned laboratory conditions.

Animal preparation

The animals were premedicated by intramuscular injection of azaperone (2.0 mg/kg), atropine (0.2 mg/kg) and ketamine (20.0 mg/kg) 30 minutes before surgery. This was followed by ear-vein injection of thiopental (3 mg/kg). The pigs were fixed in the right lateral position on the backboard of the resuscitation system AutoPulse Model 100 (Zoll, Medical Corp. Chelmsford, MA, USA), intubated and mechanically ventilated (Siemens-Elema SV 900C, AB, Solna, Sweden) at 19 breaths/minute, and inspired oxygen fraction (FiO_2) of 0.4. Tidal volumes were adjusted to maintain end-tidal CO_2 at 35 to 45 mm Hg. Anesthesia and muscle paralysis were maintained with a continuous infusion of midazolam (0.3 mg/kg/h), fentanyl (5 to 20 μ g/kg/h) and pancuronium (0.5 mg/kg/h). In addition to interventions in groups A and B, all animals were continuously given normal saline (B. Braun, Melsungen, Germany) at room temperature (50 ml/h). Vital signs were continuously monitored with two Datex-Ohmeda Type S/5 monitors (Datex-Ohmeda Instrumentarium Corp., Helsinki, Finland) and a Zoll M Series defibrillator (Zoll Medical Corp.). The distinct infusion rate of coolants was controlled by a Power Infuser (Zoll Medical Corp.).

Measurements

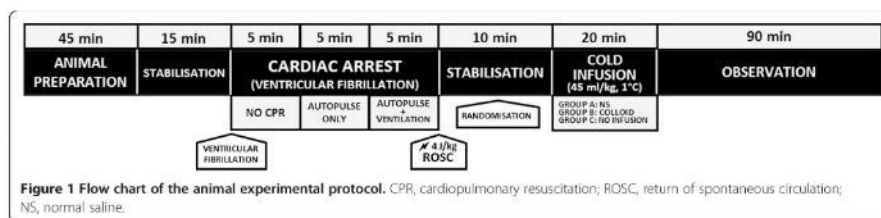
After induction of anesthesia, the thoracic aorta was cannulated via the carotid artery with a 7F 200-mm catheter Certofix Duo (B. Braun) for monitoring of aortic blood pressure. An 8.5F percutaneous sheath introducer Intro-

Flex (Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA) was inserted via the internal jugular vein into the superior vena cava to enable insertion of a CCombo Volumetrics Pulmonary Artery Catheter (Edwards Lifesciences LLC) for continual monitoring of pulmonary artery BT, right atrial pressure, pulmonary artery pressure, cardiac index, mixed venous oxygen saturation and intermittent measurement of pulmonary artery wedge pressure. A 5-mm diameter burr-hole craniotomy at the upper part of the frontal bone was created on the left side to insert an intracranial pressure monitoring device. A parenchymal probe Codman MicroSensor ICP Transducer (Codman, Johnson & Johnson, Raynham, MA, USA) was inserted 20 mm into the frontal lobe. Cerebral, rectal, intramuscular, and subcutaneous fat BT were continuously recorded using GMH 3250 digital thermometers (Greisinger Electronic, Regenstauf, Germany). A cerebral probe was placed 20 mm into the right hemisphere, on the opposite site of the head from the intracranial pressure probe. Intramuscular and subcutaneous fat BT probes were inserted into the right gluteal muscle and abdominal subcutaneous adipose tissue, respectively. Coronary perfusion pressure (CoPP) was defined as the pressure difference between diastolic aortic pressure and right atrial pressure during the decompression phase. Cerebral perfusion pressure (CPP) was calculated from mean aortic pressure (MAP) and intracranial (ICP) or central venous pressure (CVP) according to the formula:

$$CPP = MAP - ICP \text{ if } ICP \geq CVP \text{ or} \\ CPP = MAP - CVP \text{ if } CVP > ICP.$$

Experimental protocol

Figure 1 outlines the protocol flow chart. After animal preparation and stabilization, ventricular fibrillation (VF) was induced with an alternating current of 5 to 10 V using an intra-cardiac bipolar pacing lead introduced into the right ventricle. Cardiac arrest was confirmed as the time point at which aortic pressures dropped down to equal values and the electrocardiogram (ECG) showed VF. The animals were left in non-resuscitated cardiac arrest for 5 minutes. Thereafter, mechanical chest compressions at a rate of 100/minute without ventilation were performed for 5 minutes using the AutoPulse. Mechanical ventilation (10 breaths/minute, $FiO_2 = 1.0$, tidal volume 8 ml/kg) was then added. Fifteen minutes after induction of cardiac arrest, a defibrillation shock of 150 J was delivered to restore spontaneous circulation, and repeated if necessary. When return of spontaneous circulation (ROSC) was reached, chest compressions were terminated and ventilatory support was set to the baseline regimen. Thereafter, the pigs were randomly assigned into three groups to receive either 45 ml/kg of 1°C cold normal



saline during 20 minutes (Group A, nine animals); or 45 ml/kg of 1°C cold colloid solution (Voluven®, 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 in normal saline, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany) during 20 minutes (Group B, nine animals); or to serve as a control group with no cooling intervention (Group C, four animals). During the subsequent 90 minutes, the animals were observed to assess the effect of interventions on BT and hemodynamics. After this period, the animals were sacrificed in deep anesthesia by re-induction of VF, and autopsied.

The aim of the mechanical substudy was to compare the specific heat capacities (SHC) of the coolants used in groups A and B. Normal saline (500 ml) was prepared in a beaker to serve as the experimental cooled solution. After we achieved temperature equilibrium, we poured into the solution 50 ml of 1°C cold normal saline or 50 ml of 1°C cold colloid solution in random order. We proceeded with continuous temperature monitoring of the cooled solution for 120 minutes. Afterwards, we calculated the area under the curve (AUC) for temperature changes. For each coolant, five sessions were repeated and averaged for further analysis.

Statistical analysis

For the statistical analysis, measurements were taken at the baseline, immediately before cold infusion (10 minutes after ROSC), 10 minutes after the start of cold infusion, after finishing cold infusion, and every 10 minutes during the period of observation until the end of the animal experimental protocol. At every defined time point, we calculated the difference between the actual BT and the BT immediately before cold infusion, for comparison between the groups. In the mechanical substudy, we sampled the temperature of the cooled solution every 20 seconds during 120 minutes of monitoring. For every time point we calculated the difference between the baseline and actual temperature. The AUC from the differences was calculated by a trapezoid rule. Mean values ± SD or percentages were calculated as necessary. Differences between groups were compared using the χ^2 test, and statistical significance was calculated by the Fischer exact test for alternative variables. Statistical significance for continuous

variables was determined by the paired Student *t*-test. Data were analyzed using Microsoft Excel 2007 and JMP 3.2 statistical software. A *P*-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

There were no significant differences in any physiological variables between the baseline values and values immediately before cold infusion among the three experimental groups (Table 1). The groups were comparable in the number of defibrillation shocks delivered (group A, 1.7 ± 1.0; group B, 1.7 ± 0.7; group C, 1.5 ± 0.6; *P* = 0.936) and in time from induction of VF to ROSC (group A, 16.3 ± 2.0; group B, 16.3 ± 1.4; group C, 16.0 ± 1.1; *P* = 0.936). The animals treated with cold fluids achieved a significant decrease in BT at all measurement sites, whereas there was a consistent spontaneous increase in group C. The differences between the change in BT in group C and groups A or B were significant at all sites at all phases

Table 1 Selected values of physiological variables immediately before cold infusion

| | Group A (normal saline) | Group B (colloid) | Group C (control group) |
|--|-------------------------|-------------------|-------------------------|
| Body weight (kg) | - | - | - |
| BSA (m ²) | - | - | - |
| Pulmonary artery BT (mm Hg) | 36.7 ± 0.4 | 36.6 ± 0.9 | 36.7 ± 0.9 |
| Cerebral BT (°C) | 36.8 ± 0.5 | 36.8 ± 0.8 | 36.9 ± 1.0 |
| Rectal BT (°C) | 36.6 ± 0.4 | 36.8 ± 0.9 | 36.7 ± 0.4 |
| Intramuscular BT (°C) | 36.7 ± 0.4 | 36.8 ± 0.9 | 36.7 ± 1.0 |
| Subcutaneous fat BT (°C) | 36.4 ± 0.5 | 36.6 ± 1.0 | 36.6 ± 0.9 |
| Cardiac index (l/minute/m ²) | 7.8 ± 1.4 | 7.4 ± 1.5 | 7.6 ± 0.5 |
| Intracranial pressure (mm Hg) | 11 ± 7 | 12 ± 6 | 11 ± 1 |
| Coronary perfusion pressure (mm Hg) | 55 ± 20 | 56 ± 16 | 56 ± 16 |
| Cerebral perfusion pressure (mm Hg) | 62 ± 18 | 63 ± 17 | 63 ± 19 |

P >0.05 for all differences between the groups. BSA, body surface area; BT, body temperature.

of the protocol, both during the cooling and during the 90 minutes of further monitoring. (Figure 2, Table 2). At the time of completion of the infusion, a significantly greater decrease in pulmonary artery BT and cerebral BT in group A compared to group B was detected (-2.1 ± 0.3 versus $-1.6 \pm 0.2^\circ\text{C}$, and -1.7 ± 0.4 versus $-1.1 \pm 0.3^\circ\text{C}$, $P < 0.05$ respectively) (Figure 2). We did not observe any significant differences in the changes in rectal, intramuscular and subcutaneous fat BT between groups A and B (Table 2). Maximal decrease in BT was recorded at all sites of measurement on completion of the infusion or 10 minutes after finishing the infusion in groups A and B. Although considerable and ongoing re-warming was observed at the pulmonary artery, cerebral, rectal and intramuscular BT measurement sites soon after finishing the infusion until

the end of the protocol, a more intense and persistent decrease in the temperature of subcutaneous fat was revealed at these compared to other sites in groups A and B from 20 minutes after the finishing infusion (Table 2).

AUC analysis of the decrease in cerebral BT revealed a more vigorous cooling effect in group A compared to group B (-91 ± 22 versus $-68 \pm 23^\circ\text{C}/\text{minute}$, $P = 0.046$).

Figure 3 demonstrates the hemodynamic effect of interventions in groups A and B. For group C animals, Figure 2 shows a spontaneous temporary decrease in CPP and CoPP followed by progressive increase above baseline values. Rapid infusion of cold normal saline in group A significantly precipitated CoPP restoration and the same trend was identified in group B. The impact of cold infusion on CPP was found similar to that on CoPP.

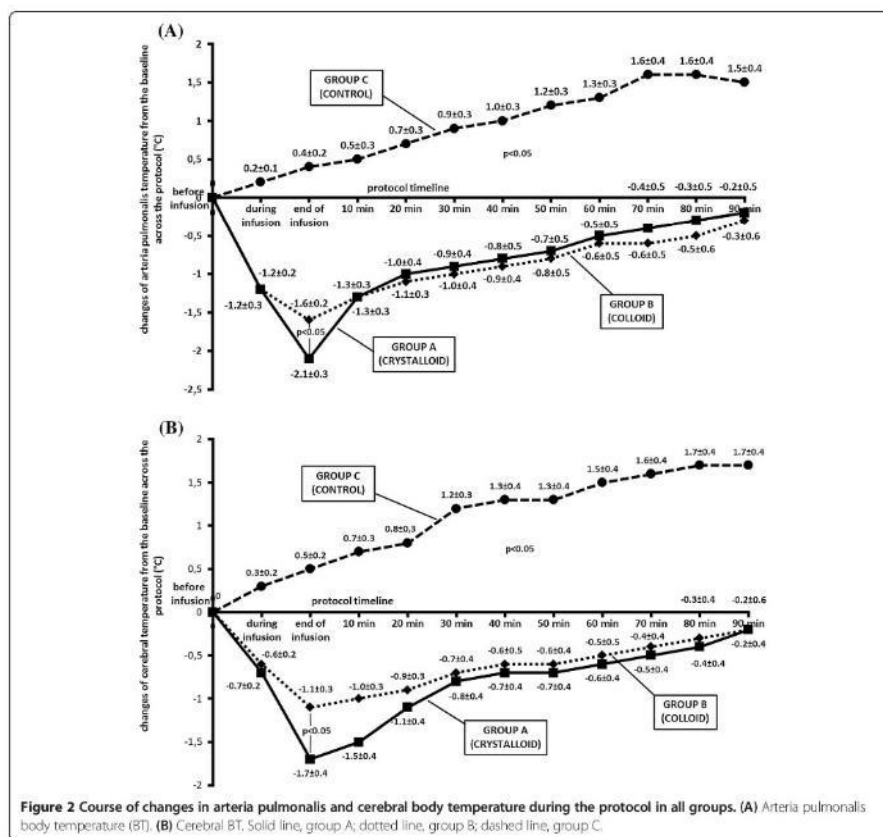


Table 2 Time course of rectal, intramuscular and subcutaneous fat body temperature changes from before infusion until the end of the protocol

| Time point | Rectal BT | | | Intramuscular BT | | | Subcutaneous fat BT | | |
|-----------------|------------|------------|------------------------|------------------|------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| | Group A | Group B | Group C | Group A | Group B | Group C | Group A | Group B | Group C |
| During infusion | -0.4 ± 0.2 | -0.4 ± 0.3 | 0.2 ± 0.1 ^a | -0.6 ± 0.2 | -0.5 ± 0.2 | 0.2 ± 0.2 ^a | -0.7 ± 0.4 | -0.5 ± 0.2 | 0.3 ± 0.1 ^a |
| End of infusion | -1.2 ± 0.4 | -1.1 ± 0.4 | 0.4 ± 0.2 ^b | -1.5 ± 0.3 | -1.2 ± 0.3 | 0.3 ± 0.1 ^b | -1.6 ± 0.5 | -1.3 ± 0.3 | 0.5 ± 0.2 ^b |
| 10 minutes | -1.4 ± 0.3 | -1.2 ± 0.3 | 0.6 ± 0.2 ^b | -1.4 ± 0.4 | -1.2 ± 0.3 | 0.4 ± 0.3 ^b | -1.7 ± 0.5 | -1.5 ± 0.3 | 0.6 ± 0.2 ^b |
| 20 minutes | -1.3 ± 0.3 | -1.2 ± 0.3 | 0.7 ± 0.2 ^b | -1.2 ± 0.4 | -1.1 ± 0.4 | 0.6 ± 0.3 ^b | -1.6 ± 0.5 | -1.6 ± 0.3 ^c | 0.8 ± 0.2 ^b |
| 30 minutes | -1.1 ± 0.4 | -1.1 ± 0.4 | 0.9 ± 0.2 ^b | -1.0 ± 0.4 | -1.0 ± 0.4 | 0.7 ± 0.4 ^b | -1.4 ± 0.4 | -1.6 ± 0.4 ^c | 1.0 ± 0.4 ^b |
| 40 minutes | -1.0 ± 0.4 | -1.0 ± 0.4 | 1.0 ± 0.3 ^b | -0.9 ± 0.4 | -0.9 ± 0.5 | 1.1 ± 0.2 ^b | -1.3 ± 0.5 | -1.6 ± 0.4 ^c | 1.2 ± 0.3 ^b |
| 50 minutes | -0.9 ± 0.4 | -0.9 ± 0.4 | 1.1 ± 0.3 ^b | -0.8 ± 0.4 | -0.8 ± 0.5 | 1.1 ± 0.5 ^b | -1.2 ± 0.4 | -1.4 ± 0.5 ^c | 1.4 ± 0.4 ^b |
| 60 minutes | -0.9 ± 0.4 | -0.9 ± 0.5 | 1.3 ± 0.3 ^b | -0.7 ± 0.4 | -0.7 ± 0.6 | 1.2 ± 0.6 ^b | -1.1 ± 0.4 | -1.5 ± 0.6 ^c | 1.6 ± 0.5 ^b |
| 70 minutes | -0.7 ± 0.4 | -0.7 ± 0.6 | 1.4 ± 0.3 ^b | -0.6 ± 0.4 | -0.6 ± 0.6 | 1.3 ± 0.6 ^b | -1.1 ± 0.4 ^b | -1.4 ± 0.6 ^c | 1.7 ± 0.5 ^b |
| 80 minutes | -0.6 ± 0.5 | -0.6 ± 0.6 | 1.5 ± 0.3 ^b | -0.5 ± 0.4 | -0.5 ± 0.7 | 1.4 ± 0.7 ^b | -1.0 ± 0.4 ^b | -1.3 ± 0.6 ^c | 1.8 ± 0.4 ^b |
| 90 minutes | -0.6 ± 0.5 | -0.6 ± 0.6 | 1.4 ± 0.3 ^b | -0.6 ± 0.4 | -0.4 ± 0.8 | 1.4 ± 0.6 ^b | -1.0 ± 0.4 ^b | -1.2 ± 0.6 ^c | 1.8 ± 0.4 ^b |

Results are presented as mean ± SD. ^aSignificant difference between group C and groups A and B at each site of measurement; ^bsignificant difference between subcutaneous fat body temperature (BT) changes in group A and group B temperature changes at all other measurement sites; ^csignificant difference between subcutaneous fat BT changes in group B and group B temperature changes at all other measurement sites.

However, in the group B animals, infusion of colloid solution led to a vigorous increase in ICP during the infusion and up to 30 minutes after its administration, whereas the ICP profile in group A traced the group C pattern (Figure 3). The cardiac index continuously decreased in group C until the end of the protocol. Cold infusion in both interventional groups induced a significant increase in the cardiac index, more intense in group B than A, with the maximum in the thirtieth minute after finishing the infusion (group A, 9.0 ± 1.4 ; group B, 10.4 ± 2.1 ; group C, 7.0 ± 0.2 ; $P < 0.05$). This was followed by a subsequent decrease to baseline values at the end of the protocol (group A, 8.0 ± 1.5 ; group B, 8.4 ± 1.5 ; group C, 6.1 ± 0.9 ; $P = 0.05$).

In the mechanical substudy, AUC analysis of the induced decrease in cooled solution temperature revealed significant differences between the coolants. Addition of normal saline led to more intense cooling than colloid solution (-7155 ± 647 versus $-5733 \pm 636^\circ\text{C}/\text{minute}$, $P = 0.008$).

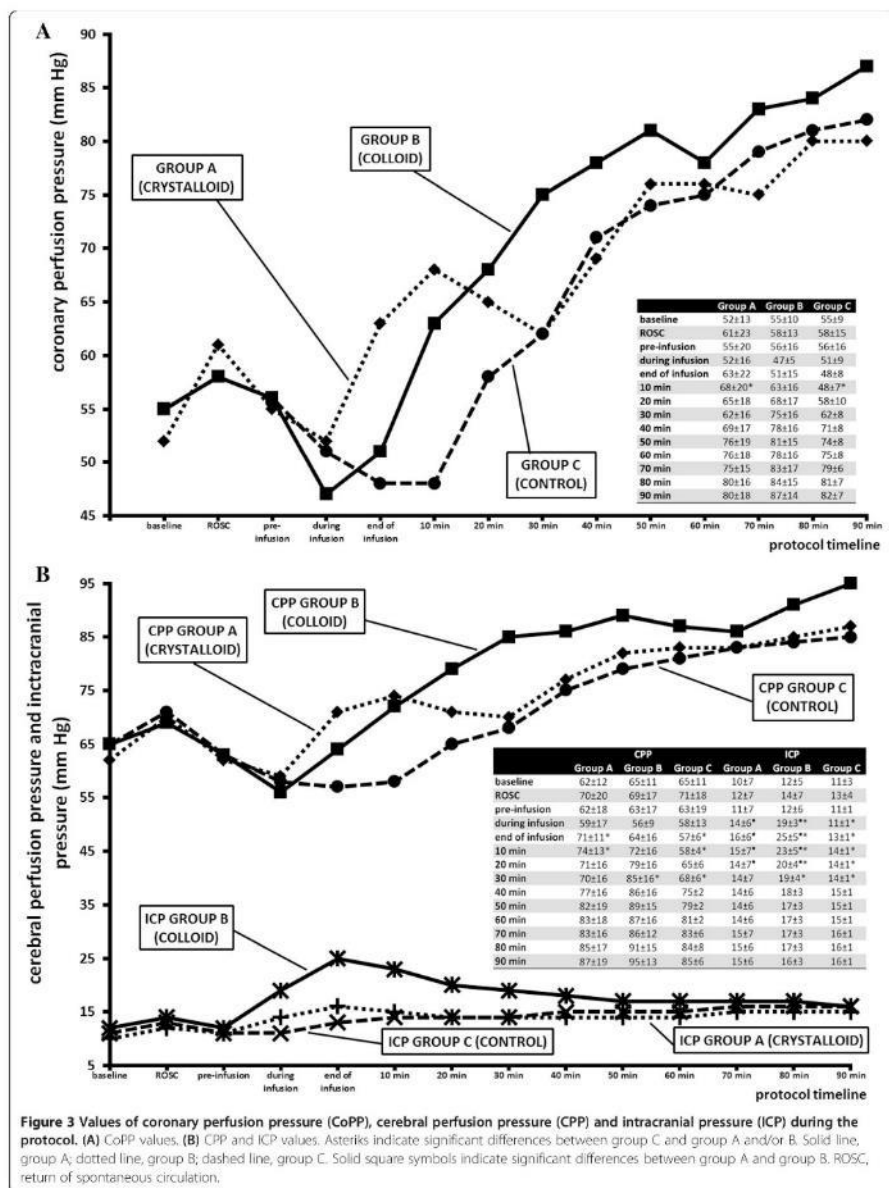
Discussion

The main finding of the present study is that in this model a large volume of cold intravenous infusion of normal saline results in a more intense decrease in cerebral BT than colloid infusion. The method of intravenous cooling has been found efficient and safe. Infusion of 15 to 30 ml/kg of 4°C cold crystalloid at an infusion rate >60 ml/h may induce a decrease in BT $>1.4^\circ\text{C}$ [4-9]. However, there is significant inter-individual variability of cooling efficiency. Even administration of up to 30 ml/kg of cold fluid ensures the target therapeutic temperature of $\leq 34.0^\circ\text{C}$ in fewer than 50% of patients [4,8,10]. There are several circumstances that may influence the cooling efficacy: inaccurate technique

for BT measurement, under-dosing of the cold infusion, re-warming of coolant during its administration, type of intravenous access, cooling responsiveness of the patient and the type of coolant [10].

In theory, cooling efficacy of a coolant per se can be determined in two ways. First, there are different chemical and physical properties primarily expressed by different SHC of the coolant. Second, different chemical composition may influence thermoregulatory processes in the organism by affecting thermal exchange effectiveness, just as different fluids have a different impact on hemodynamics. In the presented pilot study, we focused on the comparison of cooling efficacy of both coolants, and we attempted to assess whether any potential difference may be affected by different SHC.

Vanden Hoek *et al.* compared the cooling effect of microparticulate saline slurry (MPS) versus chilled saline administered in 11 anesthetized farm swine with intact circulation [11]. MPS administration was associated with considerably greater decrease in cortical brain temperature than an equal amount of cold normal saline (5.3 ± 0.7 versus $3.4 \pm 0.4^\circ\text{C}$, $P = 0.009$). MPS represents a potential solution designed for more efficient cooling. However, it is not manufactured and not available on the market. The authors also have presented an excellent model of heat content calculation for normal saline and MPS. Consistently with other results, it was higher for MPS than for normal saline. Although the model includes several approximations (specific heat of the body, virtual presumption of proportional distribution of the coolant in the body, ice load estimation in MPS), which may bring uncertainty into interpretation of the results, it represents a valid model for conducting further research.



Recently, Miclescu *et al.* have published an experimental study evaluating the cerebral and hemodynamic consequences of intravenous infusion of different volumes of cold Ringer's solution or cold hypertonic hyperoncotic solution for induction of TH in a pig model of resuscitated cardiac arrest [12]. The animals were randomized to receive either 30 ml/kg administration of 4°C cold acetated Ringer's solution (M group, n = 10) or 3 ml/kg of 4°C of hypertonic saline 7.5% - dextran 6% solution (L group, n = 10) during 30 minutes. Although administration of colloid solution was associated with greater reduction in cerebral edema than crystalloid infusion, the M group animals exhibited less neuronal damage than those in the L group. Thus, these observations remain inconclusive as to whether one of the treatments exhibits a clear neuroprotective effect. Even though the median time to target pulmonary artery temperature of 34°C was comparable in both groups (M group, 48.8 ± 8.6 minutes; L group, 51.5 ± 7.8 minutes; $P > 0.05$), from the physical point of view this cannot be an expression of 10-fold higher cooling effectiveness of colloid compared to Ringer's solution, and there is no doubt that additional external cooling via ice packs played a role.

In our experiment, a more intense decrease in cerebral and pulmonary artery BT at the time point of the end of the infusion was found in the group with normal saline, and the AUC for the cerebral BT decrease throughout the complete protocol indicated a more pronounced cooling effect of normal saline than of colloid solution. The question is what the major mechanism of this difference is.

SHC is the amount of heat per unit mass required to raise the temperature by one degree Celsius. In the clinical setting of TH induced by cold infusion, it means that the higher the SHC of the coolant, the more heat must be expended by the body to re-warm itself, which is an expression of more intense cooling efficacy. It is known that water has a high SHC of 4180 J/kg°C, due to which it is used as an effective coolant in industry. Saline solution has a lower SHC, which decreases with the concentration of NaCl [13]. Blake *et al.* referred to the SHC of gelofusine as 4082 j/kg°C [14]. Nevertheless, the SHC of novel colloid solutions has never been published. In our mechanical substudy, we did not measure absolute SHC values, but instead calculated the AUC of temperature changes for both coolants, a reflection of their relative SHC. As expected, we found this lower for colloid solution than for normal saline, and the difference appears clinically relevant. Thus, normal saline offers an advantage over an isotonic iso-oncotic solution of hydroxyethylamylum in normal saline in terms of physical and chemical properties directly related to cooling. Extrapolated to our animal experiment, it is thus reliable that the chemical composition of the

investigated coolants is responsible for observed differences in cooling effect *in vivo*.

With respect to the impact of the investigated fluids on the process of thermal exchange within the body, it is not possible to draw any conclusions. We observed no relevant differences in hemodynamic variables throughout the protocol, and this will be the subject of further experiments. Other aspects to consider are whether intervention with different coolants may produce any adverse effects. After the cooling procedure, we did not observe any arrhythmia or signs of pulmonary edema. No unintentional cardiac arrest and no post-cardiac arrest shock syndrome developed in any animal after the ROSC. Massive volume-expansion in groups A and B had an impact on CPP and CoPP. Although in both groups we observed swifter restoration to the baseline values than in group C, colloid solution induced a distinct rise in ICP, which may be deleterious and disqualifying for clinical application. It is true that in our experiment we administered extreme doses of cold fluids at high infusion rate, supranormal to clinical dosage. However, significant ICP increase was already observed halfway through the intravenous cooling, which is equivalent to an application of 20 to 25 ml/kg. Expectedly, both colloid and crystalloid infusions induced an increase in the cardiac index [15].

There are some other limitations of our study, especially when considering its potential introduction into human medicine. We did not evaluate the impact of the intervention on neuronal damage, and we did not investigate whether the same amount of normal saline and colloid solution at room temperature has the same hemodynamic consequences as the cold solutions, performing the pilot study. The experiment was performed on animals without any evidence of heart disease before cardiac arrest, the dose of administered coolant was far beyond the therapeutic scope, and in general colloid infusion should be stored and used at room temperature.

However, we did not detect any apparent evidence of benefit of cold colloid infusion, and we should also be aware of known adverse events of colloid infusion, such as coagulopathy and the risk of renal injury in the clinical setting of post-cardiac arrest shock syndrome. Moreover, colloids are more expensive than crystalloids.

Conclusions

In conclusion, large-volume cold intravenous infusion of normal saline resulted in more intense decrease in cerebral and pulmonary artery BT than colloid infusion of the same temperature and volume in this model of cardiac arrest. This difference is at least partially related to the various SHC of the coolants. Whether the different cooling effects of coolants may also be mediated through their different impact on thermoregulatory processes in

the body is to be assessed in further experiments. Administration of colloid infusion was associated with temporary unacceptable increase in intracranial pressure. Considering other known adverse effects of high doses of colloids, we cannot recommend their regular use for induction of TH.

Key messages

- Large-volume intravenous infusion of cold normal saline resulted in more intense decrease of cerebral and pulmonary artery body temperature than colloid infusion in this porcine model of cardiac arrest
- This difference is at least partially related to the various specific heat capacities of the coolants.
- Administration of colloid infusion was associated with temporary unacceptable increase of intracranial pressure.
- Considering the points above, we cannot recommend their regular use for induction of therapeutic hypothermia.

Abbreviations

AUC: Area under the curve; BT: Body temperature; CoPP: Coronary perfusion pressure; CPP: Cerebral perfusion pressure; CVP: Central venous pressure; ECG: Electrocardiogram; FIO₂: Inspired oxygen fraction; ICP: Intracranial pressure; MAP: Mean aortic pressure; MPS: Microparticulate saline slurry; ROSC: Return of spontaneous circulation; SHC: Specific heat capacity; TH: Therapeutic hypothermia; VF: Ventricular fibrillation.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

All authors designed the study and prepared the protocol. RS and AT were the main investigators of the study. AT, ZT, RP, PD, SH, CHL and VC carried out experiments. All authors were involved in processing and interpretation of data. All authors drafted and revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

Supported by the programme PRVOK (Research Area Development Programmes at Charles University) P37/02 and by the Ministry of Health, Czech Republic - conceptual development of research organization (UH#HK, 00179906).

Author details

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, University Hospital Hradec Kralove, Sokolská 581, Hradec Kralove 500 05, Czech Republic. ²Emergency Medical Service of the Central Bohemian Region, Prof. Veselého 461, Beroun 266 01, Czech Republic. ³Hradec Kralove Region Emergency Medical Services, Hradecká 1690/2A, Hradec Kralove 500 12, Czech Republic. ⁴Department of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, 1276 South Park St, Halifax NS B3H 2Y9, Canada.

Received: 16 June 2013 Accepted: 17 September 2013

Published: 16 October 2013

References

1. Atulkumar N, Suleman R, Bail J: Use of ice-cold crystalloid for inducing mild therapeutic hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest. *Resusc* 2012, **83**:151-158.
2. Skulec R, Truhlář A, Seblová J, Knor J, Klementová O, Smrzová E, Čallierová J, Dostál P, Černý V: Implementation of pre-hospital therapeutic

hypothermia in post-cardiac arrest patients in the Czech Republic. *Resusc* 2012, **83**:e21-e22.

3. Virkkunen I, Yli-Hankala A, Silfvast T: Induction of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in prehospital patients using ice-cold Ringer's solution: a pilot study. *Resusc* 2004, **62**:299-302.
4. Kim F, Olsufka M, Carlborn D, Deem S, Longstreth WT Jr, Hanrahan M, Maynard C, Copass MK, Cobb LA: Pilot study of rapid infusion of 2 L of 4 degrees C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized, comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circ* 2005, **112**:715-719.
5. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr, Maynard C, Carlborn D, Deem S, Kudenchuk P, Copass MK, Cobb LA: Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circ* 2007, **115**:3064-3070.
6. Kliegel A, Losert H, Sterz F, Kliegel M, Holzer M, Uray T, Domanovits H: Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest—a feasibility study. *Resusc* 2005, **64**:347-351.
7. Hammer L, Vitrat F, Savary D, Debáty G, Santre C, Durand M, Dessertaine G, Timisi JF: Immediate prehospital hypothermia protocol in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2009, **27**:570-573.
8. Skulec R, Truhlář A, Seblová J, Dostál P, Černý V: Pre-hospital cooling of patients following cardiac arrest is effective using even low volumes of cold saline. *Crit Care* 2010, **14**:R231.
9. Skulec R, Truhlář A, Dostál P, Seblová J, Knor J, Dostálová G, Skulec S, Černý V: Prehospital cooling by cold infusion: searching for the optimal infusion regimen. *Emerg Med J* 2011, **28**:695-699.
10. Kliegel A, Janata A, Wandtaller C, Uray T, Spiel A, Losert H, Kliegel M, Holzer M, Haugk M, Sterz F, Lagner AN: Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resusc* 2007, **73**:46-53.
11. Vanden Hoek TL, Kasza KE, Besser DG, Abella BS, Franklin JE, Oras JJ, Alvarado JR, Anderson T, Son H, Wardrip CL, Zhao D, Wang H, Becker LB: Induced hypothermia by central venous infusion: saline ice slurry versus chilled saline. *Crit Care Med* 2004, **32**:5425-5431.
12. Miclescu A, Sharma HS, Wiklund L: Crystalloid vs. hypertonic crystalloid-colloid solutions for induction of mild therapeutic hypothermia after experimental cardiac arrest. *Resusc* 2013, **84**:256-262.
13. Kaye GC, Laby TH: *Tables of physical and chemical constants*. 14th edition. London: Longman; 1973:54-55.
14. Blake AS, Petley GW, Deakin CD: Effects of changes in packed cell volume on the specific heat capacity of blood: Implications for studies measuring heat exchange in extracorporeal circuits. *Br J Anaesth* 2000, **84**:28-32.
15. Skulec R, Linhart A: Volume responsiveness and its predictability in cardiac arrest survivors treated by mild hypothermia. *Anesth Intenziv Med* 2008, **19**:190-196.

doi:10.1186/cc13068

Cite this article as: Skulec et al.: Comparison of cold crystalloid and colloid infusions for induction of therapeutic hypothermia in a porcine model of cardiac arrest. *Critical Care* 2013 **17**:R242.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



6.7 Prehospital cooling by cold infusion: searching for the optimal infusion regimen

Prehospital care

Prehospital cooling by cold infusion: searching for the optimal infusion regimen

Roman Škulec,^{1,2} Anatolij Truhlář,^{2,3} Pavel Dostál,² Jana Šeblová,¹ Jiří Knor,¹ Gabriela Dostálová,⁴ Štefan Škulec,⁵ Vladimír Černý^{2,6}

¹Emergency Medical Service of the Central Bohemian Region, Kladno, Czech Republic

²Department of Anesthesiology and Intensive Care, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic

³Hradec Kralove Region Emergency Medical Services, Hradec Kralove, Czech Republic

⁴Department of Internal Cardiovascular Medicine, General Teaching Hospital, Prague, Czech Republic

⁵Slovak Hydrometeorological Institute, Bratislava, Slovak Republic

⁶Dalhousie University, Department of Anesthesia, Halifax, Canada

Correspondence to

Dr Roman Škulec, Emergency Medical Service of the Central Bohemian Region, Professor Veseleho 461, Beroun 266 01, Czech Republic; skulec@email.cz

Accepted 2 June 2010
Published Online First
23 August 2010

ABSTRACT

Background The cooling efficacy of intravenous administration of cold crystalloids can be enhanced by optimisation of the procedure. This study assessed the temperature stability of different application regimens of cold normal saline (NS) in simulated prehospital conditions.

Methods Twelve different application regimens of 4°C cold NS (volumes of 250, 500 and 1000 ml applied at infusion rates of 1000, 2000, 4000 and 6000 ml/h) were investigated for infusion temperature changes during administration to an artificial detention reservoir in simulated prehospital conditions.

Results An increase in infusion temperature was observed in all regimens, with an average of $8.1 \pm 3.3^\circ\text{C}$ ($p < 0.001$). This was most intense during application of the residual 20% of the initial volume. The lowest rewarming was exhibited in regimens with 250 and 500 ml bags applied at an infusion rate of 6000 ml/h and 250 ml applied at 4000 ml/h. More intense, but clinically acceptable, rewarming presented in regimens with 500 and 1000 ml bags administered at 4000 ml/h, 1000 ml at 6000 ml/h and 250 ml applied at 2000 ml/h. Other regimens were burdened by excessive rewarming.

Conclusion Rewarming of cold NS during application in prehospital conditions is a typical occurrence. Considering that the use of 250 ml bags means the infusion must be exchanged too frequently during cooling, the use of 500 or 1000 ml NS bags applied at an infusion rate of ≥ 4000 ml/h and termination of the infusion when 80% of the infusion volume has been administered is regarded as optimal.

Rapid intravenous administration of cold crystalloids (RIVA) has been established as the routine prehospital cooling method for inducing therapeutic mild hypothermia (TH) in cardiac arrest survivors.^{1,2} Several clinical studies have found this low-cost approach to be simple, safe and effective. Rapid administration of 30 ml/kg of ice-cold normal saline (NS) or Ringer's solution was able to decrease tympanic, nasopharyngeal or oesophageal body temperature by 1.2 – 1.8°C .^{3–6} However, only a minority of patients reached the target therapeutic temperature range. One of the major factors limiting the cooling efficacy of RIVA is rewarming of the coolant during its administration. Therefore, it was decided to assess the temperature stability of twelve different application regimens of 4°C cold NS in simulated prehospital conditions, and to identify the most suitable profile for routine management.

METHODS

A mechanical study was performed without any involvement of humans or experimental animals.

The evaluation was the third project of the working group PRE-COOL (Prehospital Cooling in Cardiac Arrest Patients), and was named PRE-COOL 3: Optimal Regimen. The study was performed in the specific setting of simulated prehospital conditions in an air-conditioned ambulance car. The transport ventilator and monitor-defibrillator were running, and three dummies (dummy 1: patient, dummy 2: nurse in a sitting position, and dummy 3: physician who was performing the study) were present in the car during the study, imitating all potential contributors to heat production.

Temperature changes were investigated in 4°C cold NS infusion bags of different volumes (250, 500 and 1000 ml) and applied at different infusion rates (1000, 2000, 4000 and 6000 ml/h, table 1). For each regimen, three sessions were repeated and averaged for further analysis and calculations. A total of 12 different regimens were tested. All infusions were formulated in plastic bags and stored in a transportable refrigerator (ENGEL MT-35-D, Sawafuji Electric Co., Gunma, Japan) for at least 12 h before application to reach the infusion equilibrium temperature of 4°C. Each infusion bag was removed from the refrigerator immediately before the application. The infusion began no more than 30 s after removal. All infusions were administered through a standard infusion set to an artificial detention reservoir. The distinct infusion rate was controlled by a Power Infuser (Zoll, Chelmsford, Massachusetts, USA). The temperature of the NS inside the infusion bag (infusion temperature, IT) was measured continuously by a digital thermometer (GTH 175/Pt-E, GREISINGER electronic GmbH, Regenstauf, Germany). The tip of the insertion probe was located closely above the outflow of the infusion bag. At the baseline and after each infusion was finished, the temperature outside the ambulance and the axillary body temperature of each dummy were measured. Ambient temperature and relative humidity inside the ambulance were monitored continuously (H560 DewPoint Pro, Dostmann electronic GmbH, Wertheim-Reicholzheim, Germany). Separately, temperature changes were assessed in 500 ml NS infusion bags, applied at infusion rates of 1000 and 6000 ml/h outside the ambulance, in ambient temperature conditions of 4°C.

Statistical analysis

For the statistical analysis, measurements at intervals of 30 s were used. Mean values \pm SD or percentages were calculated as necessary. Differences between groups were compared using the χ^2

Prehospital care

Table 1 Definition and nomenclature of all 12 tested regimens

| Infusion bag volume | Infusion rate | Abbreviation of the regimen |
|---------------------|---------------|-----------------------------|
| 250 ml | 1000 ml/h | NS250-1 |
| | 2000 ml/h | NS250-2 |
| | 4000 ml/h | NS250-4 |
| 500 ml | 6000 ml/h | NS250-6 |
| | 1000 ml/h | NS500-1 |
| | 2000 ml/h | NS500-2 |
| 1000 ml | 4000 ml/h | NS500-4 |
| | 6000 ml/h | NS500-6 |
| | 1000 ml/h | NS1000-1 |
| | 2000 ml/h | NS1000-2 |
| | 4000 ml/h | NS1000-4 |
| | 6000 ml/h | NS1000-6 |

NS, Normal saline.

test, and statistical significance was calculated by the Fischer exact test for alternative variables. Statistical significance for continuous variables was determined by the paired Student t test. The area under the curve (AUC) was calculated by a trapezoid rule. Data were analysed using Microsoft Excel 2007 and JMP 3.2 statistical software. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Stable ambient conditions were maintained during the course of the study (table 2). Figure 1 reviews the real-time temperature changes of all regimens during the infusion application. A significant and clinically relevant increase in IT was observed in all regimens, with an average temperature rise of $8.1 \pm 3.3^\circ\text{C}$ ($p < 0.001$). Infusion temperature differences among the three sessions of every regimen were minimal, and for every time

Table 2 Ambient conditions during the study

| | Baseline value (mean \pm SD) | Final value (mean \pm SD) | p |
|--|--------------------------------|-----------------------------|-------|
| Ambient temperature inside the ambulance car | 23.1 \pm 0.1 | 23.1 \pm 0.1 | 1.000 |
| Ambient relative humidity inside the ambulance car | 35.8 \pm 2.2 | 36.4 \pm 1.9 | 0.482 |
| Temperature outside the ambulance car | 14.9 \pm 0.2 | 14.9 \pm 0.2 | 1.000 |
| Axillary temperature of dummy 1 | 36.5 \pm 0.1 | 36.5 \pm 0.2 | 1.000 |
| Axillary temperature of dummy 2 | 36.4 \pm 0.2 | 36.5 \pm 0.2 | 0.234 |
| Axillary temperature of dummy 3 | 36.5 \pm 0.1 | 36.5 \pm 0.1 | 1.000 |

point of measurement did not exceed 3.0% of the average measured value.

Area under the curve analysis revealed significant differences between the different infusion rates (table 3). The rise in IT was most intense in the final phase of all regimens. During application of the residual 20% of the initial infusion volume, the average IT increase represented as much as $59.0 \pm 9.0\%$ ($4.7 \pm 1.7^\circ\text{C}$) of the total IT rise.

Figure 2 and table 4 illustrate the relative IT changes, depending on the fraction of initial infusion volume infused. Three trends were identified in coolant rewarming, which are clearly differentiated in the AUC. NS250-6, NS250-4 and NS500-6 presented the best temperature profiles, and at the moment when 80% of the initial infusion volume was applied, IT did not exceed 6.0°C . NS250-2, NS500-4 and NS1000-4 were followed by a more intense IT increase, but did not exceed an IT of 8.0°C at the time point when 80% of the initial infusion volume was administered. Other regimens (NS250-1, NS500-1, NS500-2, NS1000-1 and NS1000-2) presented much more intensive rewarming in comparison with the previous profiles.

When applied in an ambient temperature of 4°C , NS500-1 and NS500-6 did not exhibit any temperature changes, and IT remained very stable ($4.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$, $p < 0.001$).

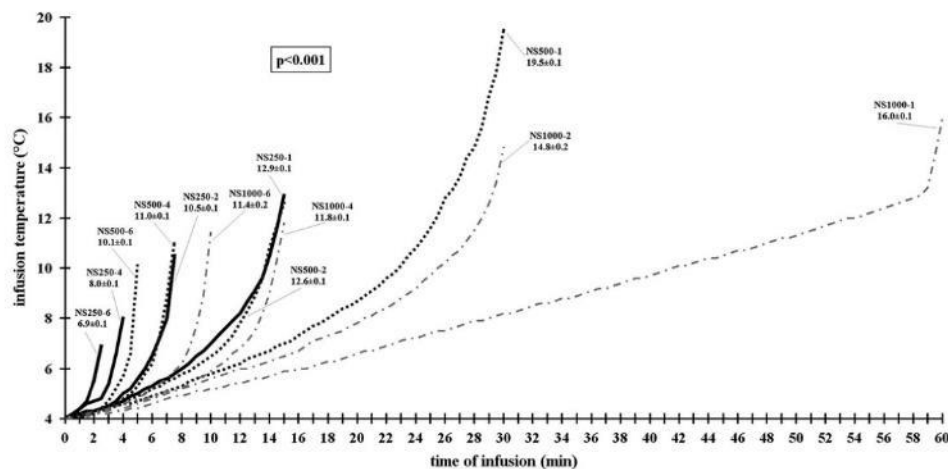


Figure 1 Real-time changes of the infusion temperature in 12 investigated infusion regimens. Each line is labelled by the type of the regimen and the final infusion temperature. Dot-and-dash lines represent regimens with an initial infusion volume (IIV) of 1000 ml, dotted lines 500 ml and solid lines 250 ml. p was calculated for the comparison of regimens with the same IIV.

Prehospital care

Table 3 Area under the curve of the separate infusion regimens

| Infusion regimen | NS250-1 | NS250-2 | NS250-4 | NS250-6 | p |
|------------------|------------|-----------|----------|----------|--------|
| AUC (°C/min±SD) | 96.7±0.6 | 40.4±0.2 | 20.4±0.1 | 12.1±0.1 | <0.001 |
| Infusion regimen | NS500-1 | NS500-2 | NS500-4 | NS500-6 | p |
| AUC (°C/min±SD) | 242.1±3.8 | 93.9±0.6 | 40.5±0.2 | 25.1±0.5 | <0.001 |
| Infusion regimen | NS1000-1 | NS1000-2 | NS1000-4 | NS1000-6 | p |
| AUC (°C/min±SD) | 512.0±31.3 | 213.8±1.1 | 85.2±0.5 | 53.8±0.4 | <0.001 |

AUC, area under the curve.

DISCUSSION

The main finding of the present study is that a rapid administration of cold NS in a simulated prehospital setting is associated with a significant rise in IT, mainly before the end of the infusion and with varying intensity depending on the regimen used.

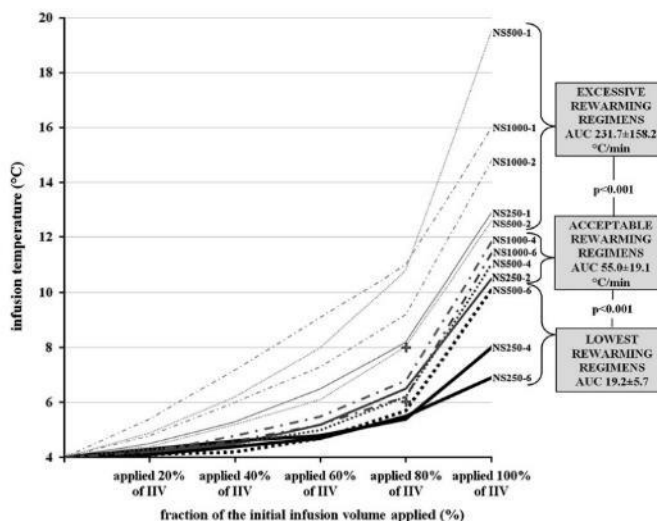
Induction of TH in cardiac arrest survivors has become a cornerstone of early post-resuscitation care. There prevails a common agreement, supported by European Resuscitation Council guidelines 2005, that cooling should be started as soon as possible after the return of spontaneous circulation, to reach the goal of 32–34°C.⁷ In fact, this is partially consistent with the initiation of prehospital cooling.^{1–6} The most commonly studied prehospital cooling method has been the rapid intravenous administration of 20–30 ml/kg of cold crystalloids.^{3–5,6,9} Nevertheless, despite induced chilling of 1.2–1.8°C, a body core temperature (BT) of \approx 34°C has been reached in only 50% of individuals in clinical studies.^{5,9,10}

It is thought that the process could be improved in two ways. First, cooling with the RIVA method may be more effective when combined with another technique; however, this imposes more requirements on the ambulance equipment and consumes more emergency staff time. Second, optimisation of RIVA protocol can potentially improve the effectiveness of the procedure. The effectiveness of RIVA depends on several

parameters: cooling responsiveness of the patient (characterised especially by the suppression of shivering and the baseline body core temperature), ambient temperature inside the ambulance and the protocol of cold fluid administration. The important conditions are coolant dose, temperature stability of the coolant depending on initial infusion volume, infusion rate, and type of packaging. In addition, the period from completion of cooling until hospital arrival (time period for potential and unintentional rewarming of the patient) and the method of measuring body temperature can also play a role.

In the present study, the temperature stability of a common coolant administered by different regimens was investigated. It has been shown that appropriate storage of coolant can be ensured by a conventional transportable cooler.^{11,12} Mader performed a pilot study, testing the temperature stability of 1000 ml NS bags isolated with a SIGG neoprene pouch (Neo+ group) or without one (Neo- group).¹³ When applied at an average infusion rate of 2880 ml/h, a significant IT rise was observed in both groups (from 6.2°C to 13.4°C, $p < 0.05$). An insulating SIGG neoprene pouch slowed the rate of warming (Neo+ group 4.3°C, Neo- group 10.2°C, $p < 0.05$). One limitation of the study was a marked variability in baseline coolant temperature, followed by variability in other measurements throughout the application.

Figure 2 Infusion temperature changes, depending on the fraction of initial infusion volume infused. IIV, initial infusion volume; AUC, area under the curve; \times , indicates infusion temperatures of 6 and 8°C, respectively, at the point of 80% of IIV applied. Dot-and-dash lines represent regimens with IIV of 1000 ml, dotted lines 500 ml and solid lines 250 ml.



Prehospital care

Table 4 Infusion temperature, administered volume and infusion duration of all regimens at the time point when 80% of the initial infusion volume was administered

| | Infusion regimen | Time of infusion (min) | Administered volume (ml) | Infusion temperature (°C±SD) | p |
|-------------------------------|------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------|-------|
| Lowest rewarming regimens | NS250-6 | 2 | 200 | 5.5±0.1 | >0.05 |
| | NS250-4 | 3 | 200 | 5.4±0.1 | |
| | NS500-6 | 4 | 400 | 5.7±0.1 | |
| Acceptable rewarming regimens | NS250-2 | 6 | 200 | 6.5±0.1 | >0.05 |
| | NS500-4 | 6 | 400 | 6.2±0.1 | |
| | NS1000-4 | 12 | 800 | 6.8±0.2 | |
| Excessive rewarming regimens | NS1000-6 | 8 | 800 | 6.2±0.1 | <0.05 |
| | NS250-1 | 12 | 200 | 9.1±0.2 | |
| | NS500-1 | 24 | 400 | 10.8±0.2 | |
| | NS500-2 | 12 | 400 | 7.8±0.1 | |
| | NS1000-1 | 48 | 800 | 11.0±0.2 | |
| | NS1000-2 | 24 | 800 | 9.2±0.2 | |

p values were calculated for the differences in the groups of lowest, acceptable and excessive rewarming regimens.

In the present study, an effort was made to approximate the reality of a prehospital dispatch of a ground ambulance vehicle. All major potential sources of heat were present, including three dummies representing a patient and emergency team. An ambient temperature of 23°C corresponded to common conditions in an ambulance. Prerefrigerating the coolant for 12 h guaranteed a constant IT of 4.0°C. Thanks to this, the subsequent rise in IT for all regimens remained very constant and reproducible. The intensity of spontaneous coolant rewarming confirmed the results of Mader, and certified the relatively low temperature stability of cold NS packed in plastic bags during administration. It is considered very important that the maximal rise in IT occurred during application of the last 20% of the initial infusion volume, irrespective of the infusion regimen. This clearly indicates that a simple measure for increasing cooling effectiveness is to not apply the total infusion volume, but rather terminate the infusion after administration of 80% of the initial infusion volume.

Looking for the optimal regimen, the regimens were divided into three groups, depending on the IT at the time point when 80% of the initial infusion volume was applied. The NS250-1, NS500-1, NS500-2, NS1000-1 and NS1000-2 regimens led to very intense unintentional infusion rewarming, exhibiting an infusion temperature of >8°C at the 80% time point and an association with high AUC values. Both of these observations indicate that the regimens are unsuitable for clinical practice. On the other hand, NS250-6, NS250-4 and NS500-6 exhibited the lowest rewarming rate, presenting an infusion temperature of <6°C at that time point. However, the authors remain wary of simply mechanically recommending these three effective regimens for routine use in a prehospital setting. Other important aspects should be considered, like the need for a technique to be as user-friendly as possible, and the practical problem of realising an infusion rate as high as 6000 ml/h. First of all, the claimed use of 250 ml cold NS bags means that the infusion must be exchanged very frequently during transport, and the refrigerator must be opened very frequently as well, all needlessly overburdening the staff. Second, the problem of reaching a planned infusion rate approaching 6000 ml/h has been described in published studies. Real infusion rates of 3800–5200 ml/h were reported when using a pressure bag and an infusion applied via an appropriate peripheral cannula.^{5,6} A special high-flow infusion pump can be helpful, but this increases the initial and operating costs. Taking all implications into consideration, the most suitable regimens are regarded to be NS500-4 and NS1000-4, and, if possible, NS500-6 and NS1000-6. Moreover, insulation

of the infusion bags could probably help to raise their temperature stability even more, but this was not a subject of the present investigation.

The present study was also interested in the mechanisms that contribute to rewarming of the infusion. There is no question that the major way in which an infusion absorbs heat is from the radiated heat of the surroundings. Nevertheless, high infusion rates contribute to pronounced turbulence in the infusion flow, present especially above the infusion outflow tract. This is associated with internal friction of the fluid, leading to the release of kinetic energy and heat production. Theoretically, this could contribute to rewarming of the infusion. Mader *et al* observed a significant infusion rewarming even when the bags were isolated by a neoprene pouch.¹³ This phenomenon may be a potential disadvantage of particularly high infusion rates. Therefore, the temperature stability of the cold infusion was investigated in a room with ambient temperature of 4°C, thereby eliminating the impact of ambient conditions. No IT increase was observed, regardless of the infusion regimen. This does not automatically exclude internal thermogenesis, but it does negate its clinical relevancy.

LIMITATIONS

First, the study was performed in a setting with ambient temperature of 23°C. This way, the results could not be implicated for extreme hot weather conditions with higher ambient temperature in an ambulance, anticipating a more intense rise in infusion temperature. Second, the temperature stability of NS packed in plastic infusion bags was analysed; therefore, the results cannot be automatically extrapolated for packaging in glass bottles. Third, the study was designed for a simulated prehospital setting, and conditions in the ICU can be different from those in an ambulance.

CONCLUSIONS

Rewarming of the cold NS infusion during application in a prehospital setting is a typical occurrence, regardless of the infusion regimen applied. Considering the temperature stability of the infusions and the burden placed on the ambulance staff by the method, the authors regard as optimal the use of 500 or 1000 ml NS plastic bags applied at an infusion rate of 4000 or 6000 ml/h, or as fast as possible when applied without an infusion pump, and termination of the infusion at the moment when 80% of the initial infusion volume has been administered.

Prehospital care

Funding This project was supported by a grant IGA MH CZ NS10383-2/2009 from the Ministry of Health of the Czech Republic and by a research project MZO 00179906 from the University Hospital Hradec Kralove.

Competing interests None.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

1. Kim F, Olsufka M, Nichol G, et al. The use of pre-hospital mild hypothermia after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *J Neurotrauma* 2009; **26**:359–63.
2. Kämäräinen A, Hoppu S, Silfvast T, et al. Prehospital therapeutic hypothermia after cardiac arrest—from current concepts to a future standard. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009; **17**:53.
3. Virkkunen I, Yi-Hankala A, Silfvast T. Induction of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in prehospital patients using ice-cold Ringer's solution: a pilot study. *Resuscitation* 2004; **62**:299–302.
4. Kliegel A, Losert 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**:347–51.
5. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation* 2007; **115**:3064–70.
6. Kämäräinen A, Virkkunen I, Tenhunen J, et al. Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; **53**:900–7.
7. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, et al. European Resuscitation Council. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2005; **67**(Suppl 1):S39–86.
8. Behringer W, Arrich J, Holzer M, et al. Out-of-hospital therapeutic hypothermia in cardiac arrest victims. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2008; **17**:52.
9. Hammer L, Vitrat F, Savary D, et al. Immediate prehospital hypothermia protocol in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2009; **27**:570–3.
10. Kliegel A, Janata A, Wandaller C, et al. Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation* 2007; **73**:46–53.
11. Kampmeyer M, Callaway C. Method of cold saline storage for prehospital induced hypothermia. *Prehosp Emerg Care* 2006; **13**:31–4.
12. Kamel YM, Jefferson P, Ball DR. Cooling intravenous fluids by refrigeration: implications for therapeutic hypothermia. *Emerg Med J* 2009; **26**:809–10.
13. Mader TJ. The effect of ambient temperature on cold saline during simulated infusion to induce therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2009; **80**:766–8.

BMJ Case Reports SPOTLIGHT ON

Every month look out for intriguing cases on a different speciality:

- Surgery: 260 cases
- Cardiovascular medicine: 290 cases
- Neurology: 330 cases
- Respiratory medicine: 100 cases
- Rheumatology: 80 cases
- Genetics: 40 cases
- Infectious diseases: 180 cases
- Pathology: 80 cases
- Paediatrics: 160 cases
- Ophthalmology: 70 cases
- Psychiatry: 60 cases
- Emergency medicine: 130 cases

To submit your cases and read others in your speciality become a Fellow. casereports.bmj.com

6.8 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 105 (2016) 188–195



Clinical paper

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[☆]



Jan-Thorsten Gräsner^{a,b,*}, Rolf Lefering^c, Rudolph W. Koster^d, Siobhán Masterson^e,
Bernad W. Böttiger^f, Johan Herlitz^g, Jan Wnent^{a,b}, Ingvil B.M. Tjelmeland^h,
Fernando Rosell Ortizⁱ, Holger Maurer^j, Michael Baubin^k, Pierre Mols^l,
Irzal Hadžibegović^m, Marios Ioannidesⁿ, Roman Škulec^o, Mads Wissenberg^p, Ari Salo^q,
Hervé Hubert^r, Nikolaos I. Nikolaou^s, Gerda Lóczy^t, Hildigunnur Svavarsdóttir^u,
Federico Semeraro^v, Peter J. Wright^w, Carlo Clarens^x, Ruud Pijls^y, Grzegorz Cebula^z,
Vitor Gouveia Correia^{aa}, Diana Cimpoesu^{ab}, Violetta Raffay^{ac}, Stefan Trenkler^{ad},
Andrej Markota^{ae}, Anneli Strömsöe^{af}, Roman Burkart^{ag}, Gavin D. Perkins^{ah},
Leo L. Bossaert^{ai}, on behalf of EuReCa ONE Collaborators¹

^a University Hospital Schleswig-Holstein, Dep. Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Kiel, Germany^b University Hospital Schleswig-Holstein, Institute for Emergency Medicine, Kiel, Germany^c University Witten/Herdecke, Cologne, Germany^d Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands^e National University of Ireland Galway, Ireland^f University Hospital of Cologne, Germany^g University of Borås, Sahlgrenska University Hospital, Sweden^h Norwegian National Advisory Unit on Prehospital Emergency Medicine (NAKOS), Oslo, Norwayⁱ Empresa Pública de Emergencias Sanitarias, Almería, Spain^j University Hospital Schleswig-Holstein, Dep. Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Campus Lübeck, Germany^k University Hospital Innsbruck, Austria^l Centre Hospitalier Universitaire Saint-Pierre, Université Libre de Bruxelles, Belgium^m Medical Faculty Osijek, Josip Juraj Strossmayer University, Osijek, Croatiaⁿ Nicosia General Hospital, Cyprus^o Emergency Medical Service of the Central Bohemian Region, Kladno, and J.E. Purkinje University, Masaryk Hospital Usti nad Labem, Czech Republic^p Emergency Medical Services Copenhagen, University of Copenhagen, Denmark^q Emergency Medical Services, Department of Emergency Medicine, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland^r University of Lille, France^s Konstantopouleio General Hospital, Athens, Greece^t Health Care Centers of Csongrad County Héldmezővédelmi - Munkó, Hungary^u Akureyri Hospital/University of Akureyri, Iceland^v Ospedale Maggiore "Carlo Alberto Pizzardi" AUSL Bologna, Italy^w Health Service Executive Ballyshannon, Ireland^x Luxembourg Resuscitation Council, Luxembourg^y Maastricht University, The Netherlands^z Jagiellonian University, Kraków, Poland^{aa} Serviço de Emergência Médica Regional - SEMEREMIR, Portugal^{ab} University of Medicine and Pharmacy Gr.T. Popa and University County Hospital Sf. Spiridon, Iasi, Romania^{ac} Municipal Institute for Emergency Medicine Novi Sad, Serbia^{ad} P.J.Safarik University, Kosice, Slovakia^{ae} University Medical Centre Maribor, Maribor, Slovenia^{af} Mälardalens University, Västerås, Sweden^{ag} Fondazione Ticino Cuore, Breganzona, Switzerland^{ah} University of Warwick and Heart of England NHS Foundation Trust, Coventry, United Kingdom^{ai} University of Antwerp, Department of Medicine and Health Sciences, Antwerp, Belgium

[☆] A Spanish translated version of the summary of this article appears as Appendix in the final online version at <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.004>.

* Corresponding author at: University Hospital Schleswig-Holstein, Institute for Emergency Medicine, Germany.

E-mail address: jan-thorsten.graesner@uksh.de (J.-T. Gräsner).

¹ Names listed at the end of the manuscript.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.004>
0300-9572/© 2016 The Author(s). Published by Elsevier Ireland Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ARTICLE INFO

Article history:
Received 19 May 2016
Received in revised form 31 May 2016
Accepted 8 June 2016

Keywords:
Cardiac arrest
Resuscitation
Epidemiology
Resuscitation registry
Emergency medicine, Europe

ABSTRACT

Introduction: The aim of the EuReCa ONE study was to determine the incidence, process, and outcome for out of hospital cardiac arrest (OHCA) throughout Europe.

Methods: This was an international, prospective, multi-centre one-month study. Patients who suffered an OHCA during October 2014 who were attended and/or treated by an Emergency Medical Service (EMS) were eligible for inclusion in the study. Data were extracted from national, regional or local registries.

Results: Data on 10,682 confirmed OHCA from 248 regions in 27 countries, covering an estimated population of 174 million. In 7146 (66%) cases, CPR was started by a bystander or by the EMS. The incidence of CPR attempts ranged from 19.0 to 104.0 per 100,000 population per year. 1735 had ROSC on arrival at hospital (25.2%). Overall, 662/6414 (10.3%) in all cases with CPR attempted survived for at least 30 days or to hospital discharge.

Conclusion: The results of EuReCa ONE highlight that OHCA is still a major public health problem accounting for a substantial number of deaths in Europe.

EuReCa ONE very clearly demonstrates marked differences in the processes for data collection and reported outcomes following OHCA all over Europe. Using these data and analyses, different countries, regions, systems, and concepts can benchmark themselves and may learn from each other to further improve survival following one of our major health care events.

© 2016 The Author(s). Published by Elsevier Ireland Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) is a major health problem in Europe and in the United States. The numbers of patients who have OHCA annually in these two parts of the world have traditionally been reported to be 275,000 and 420,000 respectively.^{1,2} This corresponds with an incidence rate of approximately 38.0–55.0 all-rhythm OHCA per 100,000 person-years with resuscitation attempted by Emergency Medical Services (EMS).

The best way to describe the epidemiology of a disease is to create a registry to which the disease is reported. With regard to OHCA, such registries can involve an EMS service, a region, or a whole country. A registry can describe changes over time in incidence, survival, and various modes of treatment. An important modifiable factor to measure in OHCA is bystander cardiopulmonary resuscitation (CPR) which reflects the community involvement in treatment of this emergency condition. In terms of OHCA, a number of registries have been built up outside Europe. Of particular note are the Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES), the Resuscitation Outcomes Consortium Epistry (ROC) in North America, the All-Japan Utstein Registry, and the Pan-Asian Resuscitation Outcomes Registry (PAROS).^{3–6}

During the last decades a number of registries for OHCA have been implemented in Europe.^{7–17} These registries cover varied parts of the participating countries. The greater part of Europe however is not included in a registry with the aim of continuous reporting of OHCA. A registry covering larger areas of Europe should create the opportunity to build an overall picture of the epidemiology of OHCA in these areas.

The lack of a pan-European registry means there is still a gap in actual knowledge regarding the current incidence of OHCA and furthermore, the survival after OHCA. The aim of this project of the European Registry of Cardiac Arrest (EuReCa ONE) was to determine the incidence, process, and outcome for OHCA in a large number of countries in Europe. Major outcomes that were addressed in this prospective analysis were return of spontaneous circulation (ROSC), admission to hospital, and/or 30-day survival.

Methods

EuReCa ONE was an international, prospective, multi-centre one-month study, designed as initial first step to establish a European Registry of Cardiac Arrest (EuReCa).¹⁸ Patients who had an OHCA during October 2014 which occurred in any participating region and who were attended and/or treated by an Emergency

Medical Service (EMS) were eligible for inclusion in the study. Patients were eligible for inclusion regardless of performance or non-performance of a resuscitation attempt, arrest aetiology, initial arrest rhythm, age, or gender. The study dataset was developed by the Steering Committee (SC) in accordance with Utstein definitions.¹⁹ A revised Utstein dataset was introduced close to the time of study inception, which included a new category of aetiology i.e. 'medical'. As well as 'presumed cardiac', the 'medical' category includes all other medical causes in which there is no obvious cause of cardiac arrest.¹⁴ In order to facilitate data collection from existing systems, data on aetiology was collected for both the 'presumed cardiac' and 'medical' categories. The EuReCa ONE study is registered with ClinicalTrials.gov (T02236819). The study protocol has been published previously and describes all questions to be addressed in the EuReCa ONE Study (see Supplement S1).²⁰

Countries were recruited to participate in EuReCa ONE through an open invitation meeting during the European Resuscitation Council (ERC) Congress in 2013. The recruitment process resulted in 27 countries committing to participate in EuReCa ONE.

Each participating country was requested to identify one National Coordinator (NC). All NCs signed a Memorandum of Understanding agreeing that they were responsible for obtaining ethical approval/waiver for participation in EuReCa ONE, coordinating national data collection, assuring data quality, and for submitting de-identified data for analysis. National Coordinators were supplied with electronic copies of the dataset, coding, and definitions and given a contact for the Study Management Team (SMT) so that any specific queries could be dealt with by the SMT or escalated to the SC as required. Each SMT member acted as a liaison person for a group of countries and kept in contact with NCs in case of issues arising.

Data were extracted from national, regional or local OHCA registries and databases, or by use of a paper version of the EuReCa ONE datasheet for data collection. Data were obtained from: existing registries with national coverage (five countries); existing registries with partial country coverage (eight countries); registries provided by the local Resuscitation Council (three countries); patient ambulance records (three countries). Eight countries used paper-based data collection and reported cases directly to the NC. Data elements were de-identified and data was transcribed by each NC onto a EuReCa ONE Data Export Template and submitted via password encrypted secure electronic transfer to the specially designed EuReCa website. Prior to transcription, NCs were expected to assure the quality of the data being sent in terms of comprehensiveness and adherence to data definitions and coding.

After exploratory analysis on submitted data and clarification of outstanding issues in relation to data quality were addressed with NCs, the final data submission was completed in August 2015.

Statistical analysis

Incidence rates for one month were extrapolated to incidence rates per 100,000 population per year. In countries with partial coverage the covered population was calculated by adding regional populations. Descriptive analyses of patient demographics, case characteristics, and treatment and outcome variables were performed for the whole group as well as for each participating country in order to investigate the degree of variability between countries and regions. Survival was derived from status at 30 days, and replaced by hospital discharge status in case of missing 30 days status. Statistical analysis is based on cases where CPR was started by a bystander or by the EMS.

In order to limit statistical uncertainty, for some analyses only countries with ten or more cases were included. For selected categorical variables, e.g. ROSC or survival, 95% confidence intervals (CI 95) were calculated based on the Poisson distribution.

Role of the funding source

The study was funded by the European Resuscitation Council (ERC) and by the individual registries within participating countries. Co-funding was provided by the German Anaesthesiology Association (BDA). The Laerdal Foundation for Acute Medicine co-funded a meeting of the NCs, the SMT, and the SC. The funding organisations had no influence on the data analysis or preparation of the manuscript.

The ERC appointed a SC that was responsible for the study design, conduct, and data analyses. Technical and administrative support was given by the SMT. Members of the SC had full access

to the study data and all NCs were responsible for critical revision of the submitted version of the manuscript.

Results

Patient and process characteristics

Data on 10,682 confirmed OHCA were collected from 248 different regions in 27 countries, covering an estimated population of 174 million (34%) of 514 million people living in these European countries (Table 1). Seven countries provided national data, other countries reported data from selected regions within the country (range 1–51 regions). The population covered varied from 3% to 100% of the total population of the country. Three countries provided only cases when CPR was started. The lowest number of reported patients for one country was four (Cyprus) and the highest number was 1536 (United Kingdom). In 7146 cases, CPR was started by a bystander or by the EMS. We found an OHCA incidence rate of 84.0 per 100,000 population for patients considered for resuscitation by the EMS. The incidence of CPR attempts ranged from 19.0 to 104.0 per 100,000 population per year (Table 1).

The following calculations are based on all cases where CPR was started by EMS or bystander. Mean patient age was 66.5 (SD 18.6) years, and the median age was 70.0 years, (range 0–104) (Table 2). The majority of patients were male (66.3%). The majority of OHCA (69.4%) occurred in a private residence. In 54.3% of cases the collapse was witnessed by bystanders and in 11.9% by the EMS. In 47.4% of cases CPR was initiated by a bystander. The cause of OHCA was presumed to be medical in 91.4% of cases. This included cases where the presumed cause was reported as unknown or where data was missing (24.0%), as these are also considered medical (including cardiac) following the Utstein recommendations.¹⁹ A traumatic cause was reported in 4.1% of cases (range 0–16.0%). The proportion of telephone assisted CPR was reported from 21 countries. The

Table 1
Summary data for all participating countries.

| Code | Country | Total population (in thousands) | Population covered (in thousands) | Percentage covered | Regions | Cases with CA | CA per 100,000 per year | CPR attempted | CPR per 100,000 per year |
|------|----------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------|---------|---------------|-------------------------|---------------|--------------------------|
| A | Austria | 8474 | 1538 | 18% | 7 | 71 | 55 | 54 | 42 |
| B | Belgium | 11,200 | 1530 | 14% | 6 | 105 | + | 105 | 82 |
| CRD | Croatia | 4285 | 1893 | 44% | 6 | 98 | 62 | 66 | 42 |
| CYP | Cyprus | 0,800 | 0,200 | 25% | 1 | 6 | 36 | 4 | 24 |
| CZ | Czech Rep. | 10,520 | 4359 | 41% | 7 | 886 | 244 | 379 | 104 |
| DK | Denmark | 5614 | 1726 | 31% | 1 | 116 | 81 | 101 | 70 |
| SF | Finland | 5439 | 4445 | 82% | 20 | 467 | 126 | 216 | 58 |
| F | France | 66,318 | 17,166 | 26% | 44 | 855 | 60 | 743 | 52 |
| D | Germany | 80,620 | 13,416 | 17% | 51 | 1369 | 122 | 738 | 66 |
| GR | Greece | 11,030 | 6144 | 56% | 7 | 253 | 49 | 165 | 32 |
| H | Hungary | 9909 | 1288 | 13% | 3 | 127 | 118 | 85 | 79 |
| ICE | Iceland | 0,328 | 0,328 | 100% | 6 | 13 | 58 | 10 | 44 |
| IRL | Ireland | 4588 | 4588 | 100% | 1 | 209 | 76 | 155 | 41 |
| I | Italy | 59,830 | 8015 | 13% | 4 | 773 | 116 | 428 | 64 |
| LUX | Luxembourg | 0,549 | 0,549 | 100% | 3 | 46 | 102 | 28 | 62 |
| NL | Netherlands | 16,800 | 4870 | 29% | 3 | 250 | 62 | 190 | 47 |
| N | Norway | 5048 | 3931 | 78% | 11 | 188 | 57 | 167 | 51 |
| PL | Poland | 38,530 | 2265 | 6% | 1 | 275 | 146 | 133 | 70 |
| P | Portugal | 10,460 | 0,262 | 3% | 1 | 35 | 160 | 16 | 73 |
| RO | Romania | 19,960 | 5344 | 27% | 3 | 378 | 85 | 229 | 51 |
| SRB | Serbia | 7164 | 3200 | 45% | 7 | 488 | 183 | 159 | 60 |
| SK | Slovakia | 5421 | 5421 | 100% | 1 | 670 | 148 | 343 | 76 |
| SLO | Slovenia | 2050 | 0,660 | 32% | 4 | 38 | 69 | 25 | 45 |
| E | Spain | 47,270 | 47,270 | 100% | 17 | 1107 | 28 | 756 | 19 |
| S | Sweden | 9593 | 7482 | 78% | 20 | 301 | + | 301 | 48 |
| CH | Switzerland | 8081 | 0,346 | 4% | 1 | 22 | 76 | 14 | 48 |
| UK | United Kingdom | 64,597 | 26,346 | 41% | 12 | 1536 | + | 1536 | 70 |
| | Total | 514,478 | 174,582 | 34% | 248 | 10,682 | – | 7146 | – |

+ B, S, UK: only cases with cardiopulmonary resuscitation (CPR) attempted.

Table 2
Selected summary findings from all countries. Results are presented as overall mean value or percentage of all cases, and median with range of the individual country values. Calculations are based on all cases where CPR was started by EMS or bystander.

| | No. of countries | No. of cases | Overall average | Median of country values | Range of country values |
|--|------------------|-------------------|-----------------|--------------------------|-------------------------|
| Cases with CPR attempted | 27 | 7146 | 264.7 | 159 | 4–1536 |
| Mean age (years) | 27 | 6826 | 66.5 | 66.0 | 58.4–75.6 |
| Male gender (%) | 27 | 7004 | 66.3 | 65.7 | 50.0–90.0 |
| Medical/cardiac cause ^a (%) | 27 | 7146 ^a | 91.4 | 90.1 | 78.1–100 |
| Traumatic cause (%) | 27 | 7146 ^a | 4.1 | 3.7 | 0–18.5 |
| Location: residence (%) | 27 | 7052 | 69.4 | 67.1 | 46.4–79.9 |
| Telephone CPR (%) | 21 | 3439 | 29.9 | 30.4 | 0–100 |
| Collapse witnessed (%) | 27 | 6815 | 66.1 | 67.5 | 37.4–93.5 |
| Bystander CPR (%) | 27 | 6619 | 47.4 | 50.0 | 6.3–78.0 |
| Shockable rhythm (%) | 26 | 6533 | 22.2 | 23.6 | 4.4–50.0 |
| ROSC (%) | 27 | 6963 | 28.6 | 30.6 | 9.1–50.0 |

^a Missing or unknown values were considered as medical/cardiac.

average percentage was 30.0%. A shockable initial rhythm was reported in 22.2% of patients, ranging between 4.4% and 50.0%.

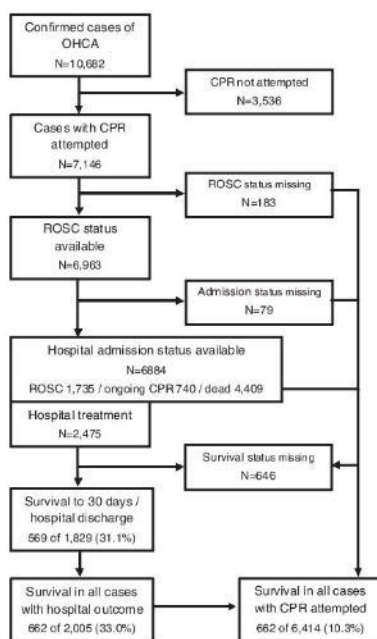
Outcomes

Data on return of spontaneous circulation at any stage (ROSC) was available for 6963 of 7146 patients (97.4%) (Fig. 1). Percentage ROSC for all countries was 28.6% (n = 1994) (Fig. 2). There was a wide range of percentage ROSC reported (9.0–50.0%). Some countries

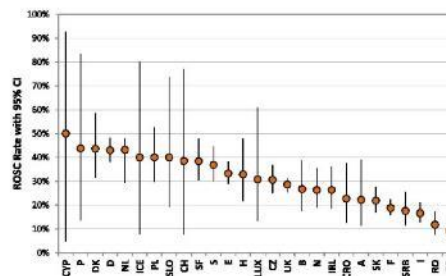
with a small number of cases reported high proportions of ROSC with wide confidence intervals, but the range of reported ROSC from countries with larger numbers of cases and narrow confidence intervals also varied from less than 10.0% to more than 40.0%. The incidence rate of ROSC ranged between 6.0 and 32.0 per 100,000 population per year.

The status on arrival at hospital was known for 6884 of the 7146 patients (96.3%) for whom a resuscitation attempt was started (Fig. 3). Of these patients, 4409 died on scene or en route to the hospital (64.0%). One fourth of patients (n = 1735) had sustained ROSC on arrival at ED (ROSC at hospital) (25.2%), and 740 patients (10.7%) arrived with ongoing CPR. Of the patients with ROSC at hospital for whom survival data was available, 543/1291 (42.0%) survived for 30 days or to hospital discharge. Of the patients with ongoing CPR for whom data was available, 26/538 (4.8%) survived for at least 30 days or to hospital discharge (Fig. 4).

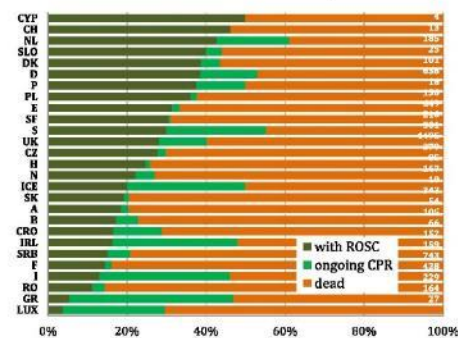
Data on survival to 30 days or to hospital discharge was available for 2005 of patients admitted to hospital, including those with ongoing CPR and missing ROSC at hospital data. Of these patients, 662 (33.0%) survived. The values of the participating countries ranged from 6.4% to 66.7%. In all patients where CPR was started, and hospital outcome was available (n = 6414), 10.3% survived for at least 30 days after OHCA or to hospital discharge (Fig. 5). This percentage ranged from 1.1% and 30.8% among the participating countries. The extrapolated incidence rate of survival for admitted patients ranged between 0.2 and 17.3 per 100,000 population per year (Supplementary Table S3).



OHCA = out of hospital cardiac arrest, ROSC = Return of spontaneous circulation, CPR = cardiopulmonary resuscitation
Fig. 1. Flow chart with number of cases. OHCA = out of hospital cardiac arrest, ROSC = return of spontaneous circulation, CPR = cardiopulmonary resuscitation.



Abbreviations: ROSC = Return of spontaneous circulation. Abbreviations for Countries names are explained in Table 1.
Fig. 2. ROSC rate in patients with CPR attempted. The vertical lines represent the 95% confidence intervals (CI). The graph includes 6963 patients from 27 countries (range per country 4 – 1475). The overall result is 28.6%. Abbreviations: ROSC = return of spontaneous circulation. Abbreviations for Countries names are explained in Table 1.



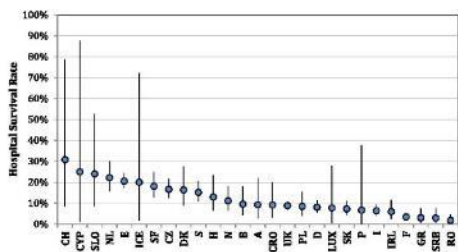
Abbreviations: ROSC= Return of spontaneous circulation, CPR= cardiopulmonary resuscitation, Abbreviations for Countries names are explained in Table 1.

*Patients included in the 'Dead' category either died at scene or were pronounced dead on arrival at hospital. Numbers to the right of each bar represent the total number of cases per country.

Fig. 3. Status on hospital admission (n = 6884). Abbreviations: ROSC = Return of spontaneous circulation; CPR = cardiopulmonary resuscitation; Abbreviations for countries names are explained in Table 1. *Patients included in the 'Dead' category either died at scene or were pronounced dead on arrival at hospital. Numbers to the right of each bar represent the total number of cases per country.

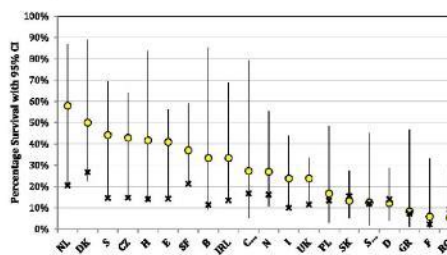
Outcomes for the Utstein comparator group

The Utstein comparator group included patients with a bystander witnessed arrest of suspected cardiac cause and an initial recorded shockable rhythm. In 12.5% of patients (890/7146), all criteria for the Utstein comparator were available (Supplement S2). Seven countries with less than ten patients in the Utstein comparator group were excluded (25 cases). Information on ROSC was available for 845 (98%) of these cases. The overall proportion of ROSC was 56.8%, ranging from 25.0% to 84.6% between countries. Data on survival was available for 733 patients (85%) (Fig. 5). Of these patients, 218 (29.7%) survived for at least 30 days or to hospital discharge. Survival ranged between 5.3% and 57.9%. The incidence rate of survival ranged from 0.1 survivors to 6.3 survivors per 100,000 population (Supplement S3).



Abbreviations for countries names are explained in Table 1.

Fig. 4. Percentage survival in cases with attempted (discharged from hospital alive or alive at least 30 days after event). The vertical lines represent the 95% confidence intervals. The graph includes 6414 patients from 27 countries (range 4 – 1218). The overall rate is 10.3%. Abbreviations for countries names are explained in Table 1.



Abbreviations for Countries names are explained in Table 1.

Fig. 5. Hospital survival rate in the Utstein Comparator Group (cardiac cause, shockable rhythm, and collapse bystander witnessed). Hospital survival data was available for 733 patients (seven countries with less than 10 cases were excluded: Austria, Cyprus, Iceland, Luxembourg, Portugal, Slovenia, Switzerland; n = 25). The vertical lines represent the 95% confidence intervals. The percentage of patients per country who belong to the Utstein Comparator Group is marked with 'x'. Abbreviations for Countries names are explained in Table 1.

Discussion

This is the first study reporting incidence, community involvement (as bystander CPR), and outcomes following OHCA in 27 European countries. Assuming that the rate of OHCA was similar during the remaining eleven months of the year, we found an incidence rate of 84 per 100,000 population. A previous study reported 87.4 OHCA per 100,000 person-years for Europe.²¹ Thus, our results suggest that the incidence of OHCA in Europe is in the range of what has previously been reported.

We found the overall incidence of OHCA where CPR was started to be 49 patients per 100,000 population. This Fig. includes EMS and bystander treated cardiac arrests. It is clearly higher than previously reported from Europe ten years ago (38.0 per 100,000).¹ On the other hand, our findings are in good agreement with more recent data from national surveys in Denmark and Sweden.^{9,10} In our study, for both these estimates, there was substantial variability between countries which may reflect a variation in disease, reporting bias or a natural variability which will be commented upon in the Limitations Section.

The proportion of patients with CPR attempted who were found in ventricular fibrillation was 22.2%. This is a relatively low figure as compared with the reported incidence 10 years ago in Europe (42.9%).¹ However, these findings are in good agreement with a reported decline in the incidence of VF both from Europe and from USA.²² Our findings also concur with more recent studies of the incidence of VF among patients with OHCA where CPR was attempted.⁹ However, there are countries in Europe where a higher incidence of VF has recently been reported.²³

Three previous studies have reported on the incidence and survival of OHCA from a European perspective. The first survey was published in 1999 and reported that many EMS systems in Europe showed good results in terms of survival after OHCA.²⁴ The second survey was published in 2005 and reported an overall incidence of 38 EMS-treated OHCA per 100,000 person years in Europe.¹ The corresponding Fig. for ventricular fibrillation (VF) was 17. The overall percentage survival to hospital discharge was 10.7% for all rhythms and 21.2% for VF. It was extrapolated that 29,000 persons were successfully resuscitated each year after OHCA in Europe. The third survey was published in 2011 and included five regional/national registries.²⁵ The incidence of attempted resuscitations after OHCA was reported to vary between 17.0 and 53.0

per 100,000 person-years. There was a wide variability in terms of bystander CPR and early survival.

Our study reports variability of ROSC from less than 10.0% up to 50.0%, and hospital survival ranging from less than 5.0% to 30.0%. Differences in EMS structures and CPR practices may be a reason for this and it should be remembered that reported data are average values from every country. Nevertheless, we found a similar difference within the systems and variability in the outcome parameters.²⁶

The "Utstein comparator group" is one way of defining a uniform population of victims of OHCA with the best chance of survival. Within this group we also found a wide variability of incidence, ROSC, admission to hospital, discharge and/or 30-day survival. It may seem reasonable to assume that there should be similar numbers of survivors in this group. However we found hospital survival rates ranging from less than 6.0% up to 55.0%. Recent publications describe a 30-day survival ranging from 20 to 31% in victims with witnessed cardiac arrest and VF.^{11,27} In a longitudinal study from North America, an increasing number of survivors were found but also with variability within the participating systems.²⁸ In relation to these outcome differences, we might assume differences in bystander-CPR, quality of CPR and post-ROSC treatment in our study group within the different countries and systems. Recommendations for unique CPR metrics have been published and should be used for describing quality.²⁹ Also, a risk adjustment with more details about the victims and the setting might be helpful to understand the variability in outcome.³⁰

Europe is a continent with different nations, cultures, medical treatment standards and OHCA outcomes. Differences in EMS systems and community factors including bystander CPR may also influence the outcome after cardiac arrest.

Limitations

First, the methods of data collection were not standardised between contributing countries and regions and quality control was limited to queries to the NCs. This may explain some of the variation of incidence rates of initiated resuscitation between countries with ranges between 24 and 104 per 100,000 patients per year. Considering that some variables had missing data, it is possible that data were difficult to obtain in certain subgroups, such as patients attended by the EMS for whom resuscitation was considered futile.

Second, the results of our study show large differences in the processes for data collection and outcomes between countries. Percentage ROSC following a resuscitation attempt varied between 9.0% and 50.0%, survival to discharge varied between 6.4% and 66.7%. This wide variation may be due to genuine differences between countries, similar to the large variation in outcome as reported for the Resuscitation Outcome Consortium centres.⁴ That study employed rigid and standardised methods of data collection within one nation, to ensure data completeness and data quality. They reported a five-fold range, much less than the 20-fold range in survival rate that is reported in our study. Several explanations therefore may play a role in the wide variability in outcomes in our study. First, our study is a snapshot of OHCA in one month. Given the inherent variability of outcomes of cardiac arrest, especially in small samples in part of the contributing countries, the comparison between countries over such a short time period has limitations. However, the combined data of all countries may add to the robustness of the overall outcome as reported.

Third, variation in incidence rate may be due to seasonal variations or indicate, legal, cultural, and religious differences in the willingness to activate EMS and to initiate resuscitation when a low

probability of success is expected, or to terminate efforts in the field, which may affect admission rates. Three countries only reported cases where resuscitation was started or continued by EMS staff. Another issue that can influence outcome is the actual availability of EMS resources to the population served. Higher availability may promote the decision to start resuscitation, especially countries where bystander CPR is lower. These factors are not recorded and it is not known how they may have affected individual cases. This limits our interpretation of the data and attribution of these differences to biological patient factors or to system parameters of health care for OHCA.

Conclusions

The results of EuReCa ONE highlight that OHCA is still a major public health problem accounting for a substantial number of deaths in Europe.

EuReCa ONE very clearly demonstrates marked differences in the processes for data collection and reported outcomes following OHCA all over Europe. Using these data and analyses, different countries, regions, systems, and concepts can benchmark themselves and may learn from each other to further improve survival following one of our major health care events.

Funding

The study was funded by the European Resuscitation Council (ERC) and by the individual registries within participating countries. Co-funding was provided by the German Anaesthesiology Association (BDA), The Laerdal Foundation for Acute Medicine co-funded a meeting of the NCs, the SMT and the SC. The open-Access Option was funded by the German Resuscitation Registry. The funding organisations had no influence on the data analysis or preparation of the manuscript.

EuReCa ONE-Local Contributor Group:

Austria: Marc Kaufmann, Markus Thaler, Martin Maier, Gerhard Prause, Helmut Trimmel, Belgium: Diane de Longueville, Thierry Preseau, Dominique Biarent, Christian Melot, Nicolas Mpotos, Koen Monsieus, Patrick Van de Voorde, Marie Vanhove, Pascale Lievens, Mathias Faniel, Croatia: Slobodanka Keleuva, Milan Lazarevic, Radmila Majhen Ujevic, Mato Devcic, Branka Bardak, Fabijan Barisic, Silvija Hunyadi Anticevic, Cyprus: Marios Georgiou, Czech Republic: Anatolij Truhlář, Jiří Knor, Eva Smržová, Roman Sviták, Robin Šin, Petr Mokrejš, Ondrej Franek, Denmark: Freddy K. Lippert, Finland: Juhana Hallikainen, Marko Hoikka, Timo Iirola, Timo Jama, Helena Jäntti, Raimo Jokisalo, Milla Jousi, Hetti Kirves, Markku Kuisma, Jukka Laine, Sami Länkimäki, Petri Loikas, Vesa Lund, Teuvo Määttä, Heini Nal, Heimo Niemelä, Petra Portaankorva, Marko Pykkänen, Marko Sainio, Pirkka Setälä, Jerry Tervo, Taneli Väyrynen, Timo Jama, France: Davy Murgue, Anne Champenois, Marc Fournier, Daniel Meyran, Romain Tabary, Aurélie Avondo, Gelin Gelin, Bruno Simonnet, Marc Joly, Isabelle Megy-Michoux, Xavier Paringaux, Yves Duffait, Michael Vial, Julien Segard, Sophie Narcisse, David Hamban, Jonathan Hennache, Sylvain Thiriez, Mathieu Doukhan, Carine Vanderstraeten, Jean-Charles Morel, Gilles Majour, Corinne Michenet, Laurent Tritsch, Marc Dubesset, Olivier Peguet, David Pinero, Frédéric Guillaume, Patrick Fuster, Jean-François Ciacala, Benoît Jardel, Jean-Yves Letarnec, Frank Goes, Pierre Gosset, Muriel Vergne, Christian Bar, Fabienne Branche, Stevens Prineau, Steven Lagadec, Carole Cornaglia, Cécile Ursat, Philippe Bertrand, Jean-Marc Agostinucci, Pierre Nadiras, Géraldine Gonzales de Linares, Line Jacob, François Revaux, Thomas Pernot, Nathalie Roudiak, Agnès Ricard-Hibon, Laurent Villain-Coquet,

Germany: Stefan Beckers, Thomas Hanff, Bernd Strickmann, Nicolai Wiegand, Petra Wilke, Harald Sues, Stefan Bogatzki, Wolfgang Baumeier, Kai Pohl, Bert Werner, Hans Fischer, Torsten Zeng, Erik Popp, Andreas Günther, Andreas Hochberg, Alex Lechleuthner, Jens-Christian Schewe, Hans Lemke, Erich Wranze-Bielefeld, Andreas Bohn, Markus Roessler, Frank Naujoks, Frank Sensen, Torben Esser, Matthias Fischer, Martin Messelken, Christopher Rose, Gabriele Schlüter, Wolfgang Lotz, Michael Corzilius, Claus-Martin Muth, Christian Diepenseifen, Björn Tauchmann, Torsten Birkholz, Andreas Flemming, Stefanie Herrmann, Uwe Kreimeier, Clemens Kill, Frank Marx, Ralph Schröder, Wolfgang Lenz, Greece: Glykeria Botini, Barakos Grigorios, Nikolaos Giannakoudakis, Michail Zervopoulos, Dimitrios Papanagelis, Sofia Petropoulou-Papanastasiou, Themistoklis Liaskos, Spyridon Papanikolaou, Andreas Karabinis, Hungary: Attila Zentay, Iceland: Hólmgeir Þorsteinsson, Anna Gílsdóttir, Svavar A. Birgisson, Fjölneir Freyr Guðmundsson, Hallgrímur Hreiðarsson, Björgvin Árnason, Hermann Hermannsson, Gísli Björnsson, Brynjar Þór Friðriksson, Gunnar Baldursson, Ármann Höskuldsson, Jónunn Valgarðsdóttir, Matthildur Ásmundardóttir, Guðmundur Guðmundsson, Hjörtur Kristjánsson, Eyþór Rúnar Þórarinnsson, Jón Guðlaugsson, Sigurður Skarphéðinsson, Ireland: National Ambulance Service of the Health Service Executive Dublin Fire Brigade, Dublin, Italy: Alberto Peratoner, Andrea Santarelli, Cesare Sabetta, Giovanni Gordini, Giovanni Sesana, Riccardo Giudici, Simone Savastano, Tommaso Pellis, Luxembourg: Jean Beissel, Jean Uhrig, Tom Manderscheid, Marco Klop, Pascal Stammel, Marc Koch, Philippe Welter, Robert Schuman, The Netherlands: Wendy Bruins, Hesam Amin, Norway: Nina Braa, Staale Bratland, Eirik Alnes Buanes, Tomas Draegni, Knut Roar Johnsen, Wenche Torunn Mathisen, Terje Oedegaarden, Marie Oppedal, Alf Stolt-Nielsen Reksten, Mats Eirik Roedsand, Jon Erik Steen-Hansen, Poland: Marta Dyrda, Anna Frejlich, Sławomir Maciąg, Sonia Osadnik, Ireneusz Weryk, Portugal: Eugénio Mendonça, Carlos Freitas, Pinto Cruz, Carmo Caldeira, José Barros, Luis Vale, António Brazão, Nuno Jardim, Fernanda Rocha, Ricardo Duarte, Nicodemus Fernandes, Pedro Ramos, Margarida Jardim, Miguel Reis, Romulo Ribeiro, Sérgio Zenha, Jorge Fernandes, Juan Francisco, David Assis, Fernanda Abreu, Dinarte Freitas, Leonardo Ribeiro, Paulo Azevedo, Débora Calafatinho, Rui Jardim, Aleixo Pestana, Rui Faria, Romania: Bogdan Oprita, Alis Grasu, Paul Nedelea, Sorina Sovar, Florin Agapi, Serbia: Aleksandar Kličković, Aleksandra Lazić, Bogdan Nikolić, Bogdan Zivanovic, Branislav Martinović, Dušan Milenković, Huseinović Damir, Jovanka Koprivica, Kornelija Horvat Jakšić, Margit Pajor, Saša Milić, Mirko Vidović, Radojka Petrović Glamoclija, Sladjana Andjelic, Vladojvić Sladjana, Zlatko Babić, Zlatko Fišer, Slovakia: Peter Androvic, Lubica Bajerosvska, Miroslav Chabron, Viliam Dobias, Eva Havlikova, Bozena Horanova, Renata Kratochvilova, Dana Kubova, Jan Murgas, Juraj Patras, Ladislav Simak, Vladimír Snarskij, Zuzana Zaviaticova, Marcela Zuffova, Spain: Francesc Escalada Roig, Luis Sánchez Santos, Alfredo Echarrí Sucunza, Juan A. Cordero Torres, Guadalupe Inza Muñoz, Marta Martínez del Valle, Isabel Ceniceros Rozalen, Enrique Martín Sánchez, María Victoria Raúl Canabal Berlanga, Karlos Ibarguren Olalde, José I. Ruiz Azpiazu, María José García-Ochoa, Rafael Zoyo López-Navarro, José M. Adsuar Quesada, José A. Cortés Ramas, Francisco J. Mellado Vergel, Juan B. López Messa, Patricia Fernández del Valle, Nuria López Cabeza, José M. Navalpotro Pascual, Sweden: The Swedish Association of Local Authorities and Regions, Switzerland: Luciano Anselmi, Federazione Cantonale Ticinese Servizi Ambulanza, Breganzona Claudio Benvenuti, United Kingdom: Nigel Batey, Yorkshire Ambulance, Scott Booth, Patricia Bucher, Charles D. Deakin, Jay Duckett, Chen Ji, Nancy Loughlin, Jenny Lumley-Holmes, Jessica Lynde, Frank Mersom, Carly Ramsey, Clare Robinson, Robert Spaight, Sukhdeep Dossanj, Gurkamal Virdi, Andrew Whittington.

Conflict of interest statement

There are no financial and personal relationships with other people or organisations that could influence this paper. COI statements are available for all authors.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.004>.

References

1. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005;57:75–80.
2. Rea TD, Eisenberg MS, Simbaldi G, White RD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Resuscitation* 2004;63:17–24.
3. Chan PS, McNally B, Tang F, Kellermann A. Recent trends in survival from out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Circulation* 2014;130:1878–82.
4. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA – Journal of the American Medical Association* 2008;300:1423–31.
5. Ong ME, Shin SD, De Souza NN, et al. Outcomes for out-of-hospital cardiac arrests across 7 countries in Asia: The Pan Asian Resuscitation Outcomes Study (PAROS). *Resuscitation* 2015;96:100–8.
6. Hasegawa K, Tsugawa Y, Camargo Jr CA, Hiraide A, Brown DF. Regional variability in survival outcomes of out-of-hospital cardiac arrest: the All-Japan Utstein Registry. *Resuscitation* 2013;84:1099–107.
7. Gräsner JT, Meybohm P, Fischer M, et al. A national resuscitation registry of out-of-hospital cardiac arrest in Germany—a pilot study. *Resuscitation* 2009;80:199–203.
8. Sedgwick ML, Dalziel K, Watson J, Carrington DJ, Cobbe SM. Performance of an established system of first responder out-of-hospital defibrillation. The results of the second year of the Heartsart Scotland Project in the 'Utstein Style'. *Resuscitation* 1993;26:75–88.
9. Stromsøe 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. *European heart journal* 2015;36:863–71.
10. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, et al. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Jama* 2013;310:1377–84.
11. Masterson S, Wright P, O'Donnell C, et al. Urban and rural differences in out-of-hospital cardiac arrest in Ireland. *Resuscitation* 2015;91:42–7.
12. Blum MT, Beesems SG, Houma FC, et al. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest and use of automated external defibrillators. *Circulation* 2014;130:1868–75.
13. 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. *Polish Heart Journal* 2016;74:143–8.
14. Van Hoeyweghen RJ, Bossaert LL, Mullie A, et al. Quality and efficiency of bystander CPR. *Belgian Cerebral Resuscitation Study Group. Resuscitation* 1993;26:47–52.
15. Hubert H, Tazarourte K, Wiel E, et al. Rationale, methodology, implementation, and first results of the French out-of-hospital cardiac arrest registry. *Prehospital Emergency Care: Official Journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors* 2014;18:511–9.
16. Ristagno G, Semeraro F, Radeschi G, et al. The 'Italian Registry of Cardiac Arrest – RIAC', a National achievement to portrait the Italian reality and to contribute to the wider European vision by 'EuReCa'. *Resuscitation* 2014;85:e193–4.
17. Rosell Ortiz F, Mellado Vergel F, Lopez Messa JB, et al. Survival and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Results of the andalusian out-of-hospital cardiopulmonary arrest registry. In: *Revista española de cardiología*; 2016 [English ed].
18. Gräsner JT, Bottiger BW, Bossaert L. European Registry of Cardiac Arrest ONESC, EuReCa ONESMT, EuReCa ONE – ONE month – ONE Europe – ONE goal. *Resuscitation* 2014;85:1307–8.
19. Perkins GD, Jacobs IG, Naclikarni 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. *Resuscitation* 2015;96:328–40.
20. Wnent J, Masterson S, Gräsner JT, et al. EuReCa ONE – 27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: a prospective observational analysis over one month in

- 27 resuscitation registries in Europe – the EuReCa ONE study protocol. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2015;23:7.
21. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. Resuscitation 2010;81:1479–87.
22. Keller SP, Halperin HR. Cardiac arrest: the changing incidence of ventricular fibrillation. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine 2015;17:392.
23. Hulleman M, Zijlstra JA, Beesems SG, et al. Causes for the declining proportion of ventricular fibrillation in out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 2015;96:23–9.
24. Herlitz J, Bahr J, Fischer M, Kuisma M, Lexow K, Thorgeirsson G. Resuscitation in Europe: a tale of five European regions. Resuscitation 1999;41:121–31.
25. Gräsner JT, Herlitz J, Koster RW, Rosell-Ortiz F, Stamatakis L, Bossaert L. Quality management in resuscitation—towards a European cardiac arrest registry (EuReCa). Resuscitation 2011;82:989–94.
26. Neukamm J, Gräsner JT, Schewe JC, et al. The impact of response time/reliability on CPR incidence and resuscitation success: a benchmark study from the German Resuscitation Registry. Critical Care 2011;15:R282.
27. Ringh M, Jonsson M, Nordberg P, et al. Survival after public access defibrillation in Stockholm, Sweden—a striking success. Resuscitation 2015;91:1–7.
28. Daya MR, Schmicker RH, Zive DM, et al. Out-of-hospital cardiac arrest survival improving over time: results from the Resuscitation Outcomes Consortium (ROC). Resuscitation 2015;91:108–15.
29. Mooney PA, Bobrow BJ, Mancini ME, et al. Cardiopulmonary resuscitation quality: [corrected] improving cardiac resuscitation outcomes both inside and outside the hospital: a consensus statement from the American Heart Association. Circulation 2013;128:417–35.
30. Gräsner JT, Meybohm P, Lefering R, et al. ROSC after cardiac arrest—the RACA score to predict outcome after out-of-hospital cardiac arrest. European Heart Journal 2011;32:1649–56.