

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta



Dizertační práce

Analýza patogenetických procesů rozvíjejících se u komatózních pacientů
po mimonemocniční oběhové zástavě

An Analysis of Pathogenetic Processes Evolving in Comatose Survivors After
an Out-of-Hospital Cardiac Arrest

Školitel: doc. MUDr. Jiří Kettner, CSc. FESC

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 31.3.2022

Identifikační záznam:

KLEISSNER, Martin. *Analýza patogenetických procesů rozvíjejících se u komatózních pacientů po mimonemocniční oběhové zástavě. [An Analysis of Pathogenetic Processes Evolving in Comatose Survivors After an Out-of-Hospital Cardiac Arrest]*. Praha, 2022. 85 stran, 3 přílohy. Dizertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Institut klinické a experimentální medicíny 2022. Školitel doc. MUDr. Jiří Kettner, CSc. FESC.

Klíčová slova:

srdeční zástava, resuscitace, akutní koronární syndrom, selektivní koronarografie, hypotermie, neuroprognostikace, poškození mozku, protein S100, regionální saturace mozku kyslíkem

Key words:

cardiac arrest, prehospital resuscitation, acute coronary syndrome, coronary angiography, temperature management, neuroprognostication, brain injury, S100 protein, regional cerebral oxygen saturation

Poděkování

Rád bych poděkoval všem, kteří mi pomáhali při vzniku této práce. Hlavní díky patří mému školiteli, doc. MUDr. Jiřímu Kettnerovi, CSc. FESC, za jeho odborné vedení, cenné rady a zkušenosti, a také za čas a trpělivost, které mi ochotně věnoval. Dále bych rád poděkoval MUDr. Markovi Šramkovi, Ph.D., vedoucímu lékaři Oddělení akutní kardiologie Institutu klinické a experimentální medicíny za odborné vedení ve vědecké oblasti. V neposlední řadě musím poděkovat za podporu a pomoc své rodině.

Obsah:

Seznam použitých zkratk	1
1. Úvod do problému	2
1.1. Koronární ateroskleróza jako příčina zástavy oběhu	6
1.2. Řízení tělesné teploty po zástavě oběhu	8
1.3. Prognostikace nemocných po zástavě oběhu	10
2. Cíle práce a hypotézy	13
2.1. Cíle práce	13
2.1.1. Analýza s ohledem na koronarografii u pacientů bez elevací ST úseku	13
2.1.2. Analýza s ohledem na cílového rozmezí teplot při hypotermii	13
2.1.3. Analýza s ohledem na prognostické parametry	14
2.2. Hypotézy	15
3. Metody	16
3.1. Design studie	16
3.1.1. Analýza s ohledem na koronarografii u pacientů bez elevací ST úseku	19
3.1.2. Analýza s ohledem na cílového rozmezí teplot při hypotermii	19
3.1.3. Analýza s ohledem na prognostické parametry	20
3.2. Statistická analýza	22
4. Výsledky	24
4.1. Načasování koronarografie u pacientů bez elevací ST úseku	28
4.1.1. Načasování selektivní koronarografie	28
4.1.2. Diagnostika akutního koronárního syndromu	31
4.2. Cílové rozmezí teplot při hypotermii	33
4.2.1. Akutní komplikace	36
4.2.2. Neurologický výsledek	36
4.3. Prognostické parametry	38
4.3.1. Protein S100	42
4.3.2. Regionální saturace mozku kyslíkem	48
5. Diskuze	50
5.1. Načasování koronarografie u pacientů bez elevací ST úseku	50
5.2. Cílové rozmezí teplot při hypotermii	53

5.3. Prognostické parametry	57
6. Závěry	62
7. Souhrn	64
8. Summary	66
9. Seznam použité literatury.....	68
10. Přílohy.....	85
10.1. Publikace, které jsou podkladem disertační práce	85

Seznam použitých zkratk

ACS	acute coronary syndrome, akutní koronární syndrom
CI	confidence interval, konfidenční interval
CPC	Cerebral Performance Category
CT	computed tomography, výpočetní tomografie
EKG	elektrokardiogram
JIP	jednotka intenzivní péče
KPR	kardiopulmonální resuscitace
LBBB	left bundle branch block, blok levého raménka Tawarova
NSTE-ACS	non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, akutní koronární syndrom bez elevací ST úseku
OR	odds ratio, poměr šancí
OHCA	out-of-hospital cardiac arrest, mimonemocniční oběhová zástava
ROC	Receiver Operating Characteristic, prahová operační charakteristika
ROSC	return of spontaneous circulation, návrat spontánního oběhu
rSO ₂	regionální saturace mozku kyslíkem
RZS	rychlá záchranná služba
SKG	selektivní koronarografie

1. Úvod do problému

Mimonemocniční zástava oběhu (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA) je definována jako zástava srdeční mechanické aktivity mimo nemocnici, při které chybí známky účinnosti krevního oběhu [1]. Nejčastější příčinou netraumatické OHCA je ischemická choroba srdeční se vstupním rytmem fibrilace komor, s pozdější degenerací do asystolie [2-4]. OHCA je velkým zdravotním problémem. I přes časnou a úspěšnou resuscitaci a moderní intenzivní péči mají pacienti v kómatu přijatí na jednotky intenzivní péče (JIP) vysoké riziko smrti a permanentního neurologického postižení [5-8].

Obrázek 1 ukazuje řetězec přežití, který je podkladem úspěšné resuscitace a znázorňuje čtyři základní články ke kvalitnímu přežívání [9,10]:

- (1) včasné rozpoznání příznaků a volání o pomoc. Rozpoznání typických bolestí na hrudi a přivolání rychlé záchranné služby (RZS) ještě před zástavou oběhu vede ke zlepšení přežití. Pokud už k zástavě došlo, je třeba její rychlé rozpoznání, aby byla aktivována RZS a bylo započato s laickou resuscitací. Klíčové pro zahájení kardiopulmonální resuscitace (KPR) je bezvědomí se současnou zástavou dechu, či abnormálním dýcháním;
- (2) časná laická resuscitace, její okamžité zahájení může až zčtyřnásobit přežívání po zástavě oběhu. Školení zachránci mají poskytovat nepřímou srdeční masáž a umělé dýchání. Pokud nejsou zachránci trénovaní, mají provádět telefonicky asistovanou resuscitaci zahrnující pouze nepřímou srdeční masáž během čekání na příjezd RZS;

- (3) časná defibrilace 3 – 5 minut po zástavě zvyšuje přežívání až na 70%, toho může být dosaženo dostupností automatických externích defibrilátorů;
- (4) časná rozšířená resuscitace a standardizovaná poresuscitační péče. Součástí rozšířené resuscitace je zajištění dýchacích cest, podání léků a korekce příčiny zástavy, pokud zatím nedošlo k obnově oběhu (return of spontaneous circulation, ROSC).



Obrázek 1 Řetězec přežití (upraveno podle Nolan J., 2006)

V případě OHCA s refrakterní fibrilací komor je dostatek důkazů pro použití venoarteriální extrakorporální membránové oxygenace jako extrakorporální KPR, která slouží k poskytnutí cirkulační podpory pacientům, kde není dosaženo setrvalé obnovy oběhu během konvenční resuscitace [11]. Tato metoda náhrady oběhu vyžaduje k dosažení dobrých výsledků pokročilou logistiku a expertní klinický tým. Tyto a další předpoklady pro implementaci extrakorporální KPR jsou základními prvky fungování *sekundárních center pro srdeční zástavu*, kam mají být transportováni pacienti po OHCA s plánem napojení extrakorporální cirkulace, dále mladší 35 let, nemocní s refrakterní fibrilací komor anebo s kardiogenním šokem [12].

V návaznosti na ROSC se u pacientů rozvíjí různě vyjádřený *poresuscitační syndrom*, zahrnující komplexní patofyziologické procesy, které nastávají po ischemii celého těla při srdeční zástavě a následné reperfuzi [13-15]. Syndrom se obecně projevuje relativní hypovolémií, vazodilatací a poškozením endotelu s abnormalitami mikrocirkulace. Zahrnuje následující čtyři jednotky:

- (1) různě vyjádřené poresuscitační poškození mozku - neurokognitivní dysfunkce, epilepsie, myoklonus, kóma a smrt mozku. Závažnost poškození mozku stoupá s poruchou mikrocirkulace a autoregulace; dále se zhoršuje při hypotenzi, hyperkapnii, hypoxémii, hyperoxémii, pyrexii, hypoglykémii, hyperglykémii a epilepsií;
- (2) poresuscitační dysfunkci myokardu trvající zpravidla 2-3 dny;
- (3) systémovou odpověď na ischemii a reperfuzi, zahrnující poruchy imunitního systému a koagulace;
- (4) perzistující spouštěcí patologii, např. infarkt myokardu.

Při zástavě oběhu ještě před zahájením KPR zcela chybí perfúze v mozkové cirkulaci (no flow), následně je během KPR částečně tento průtok obnoven (low flow). Po dosažení ROSC následuje *fáze časné hyperémie* (0 – 20min), která je charakterizována redukcí vaskulárního tonu způsobenou tkáňovou acidózou; v tomto období chybí reakce perfúze mozku na aktuální krevní tlak a pCO₂. Hyperémie s otokem mozku vede k nitrolební hypertenzi, která se většinou na konci této fáze normalizuje. *Fáze hypoperfúze* (20min – 12h po ROSC) je projevem narušení metabolických a hemodynamických mechanismů, průtok krve mozkiem je během této fáze snížen přibližně na polovinu. Důležitou roli zde hraje poškození endotelu a narušení rovnováhy mezi vasodilatačními (NO) a vasokonstrikčními látkami (např. endotelin). Arteriální

hypotenze v této fázi může dále průtok snížit. K návratu normálního průtoku dochází za 12 – 72 h po ROSC [16].

Škálu Cerebral Performance Category [17] používanou k hodnocení neurologického deficitu po OHCA ukazuje *Tabulka 1*. Modifikovaná Rankinova stupnice může u těchto pacientů poskytnout lepší diskriminaci mezi úrovněmi lehké a střední dysfunkce mozku a je v posledních letech preferována [18].

Ve snaze zlepšit péči o pacienty s poresuscitačním syndromem, tj. péči v rámci posledního článku řetězce přežití, vedeme na pracovišti Akutní kardiologie Institutu klinické a experimentální medicíny od roku 2007 prospektivní registr pacientů v kómatu po netraumatické OHCA, u kterých byla za účelem ochrany mozku cíleně řízena tělesná teplota; k 31.12.2020 zahrnoval tento registr 284 pacientů. Součástí databáze jsou parametry OHCA (přítomnost svědků u zástavy oběhu, doba resuscitace a další), vstupní klinické i laboratorní proměnné a charakteristiky hypotermie (čas dosažení cílové teploty, u některých pacientů hodinová tělesná teplota).

Tabulka 1 Neurologická škála Cerebral Performance Category

Výsledek	CPC	Popis
Příznivý	CPC 1: dobrá funkce mozku	při vědomí, schopen práce, může mít lehký neurologický či psychologický deficit
	CPC 2: střední dysfunkce mozku	při vědomí, dostatečná funkce mozku k běžným aktivitám, může pracovat v chráněném prostředí
Nepříznivý	CPC 3: těžká dysfunkce mozku	při vědomí, ale každodenní závislost na ostatních, schopný pobytu doma, upoutaný na lůžko
	CPC 4: kóma nebo vegetativní stav	
	CPC 5: smrt mozku	

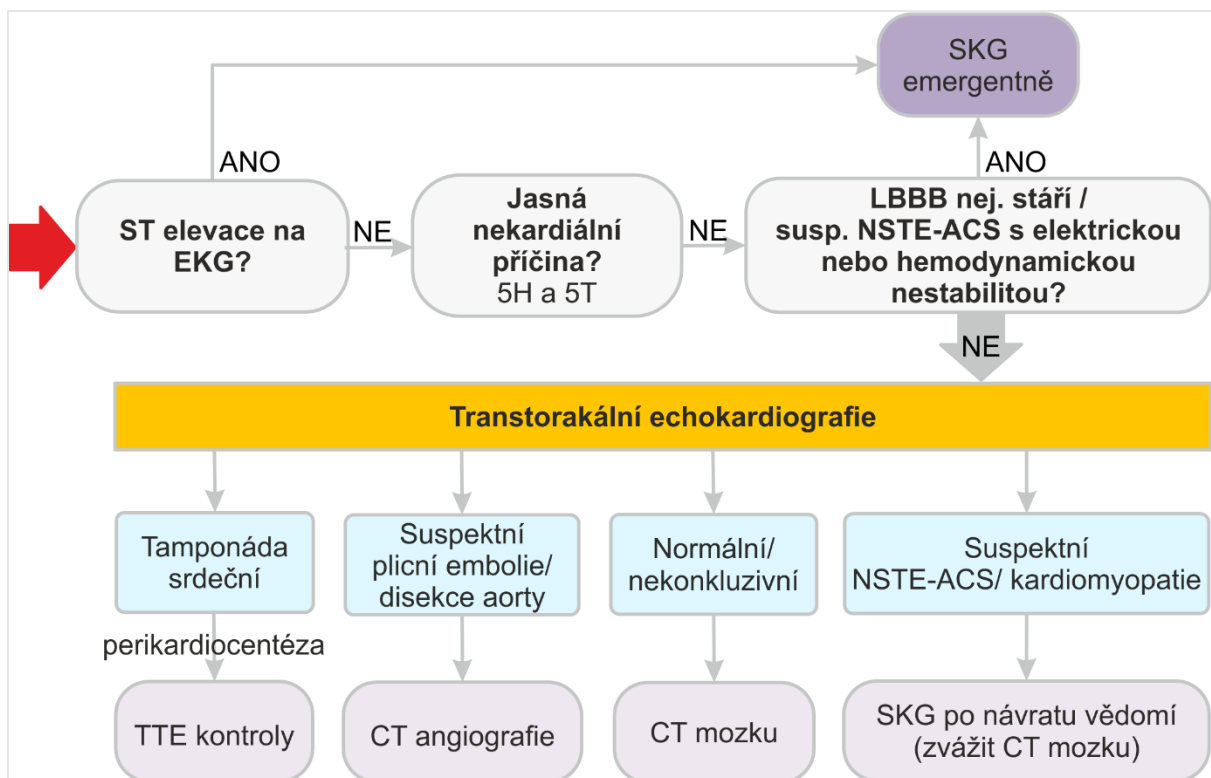
CPC - Cerebral Performance Category.

1.1. Koronární ateroskleróza jako příčina zástavy oběhu

OHCA je často způsobena akutní ischemií myokardu [19,20]. Observační studie prokázaly, že emergentní selektivní koronarografie (SKG) včetně perkutánní koronární intervence je u těchto pacientů efektivní a bezpečná [21,22]. Odbornými společnostmi byla proto doporučena emergentní SKG s výhledem intervence v místě příčinné koronární léze u všech přeživších po OHCA, u kterých je pravděpodobná nebo jistá diagnóza akutního koronárního syndromu (acute coronary syndrome, ACS) [23].

Načasování SKG s výhledem koronární intervence je u nemocných, kteří byli protražovaně resuscitováni a mají nespecifické změny na elektrokardiogramu (EKG), stále kontroverzní vzhledem k časté futilitě a nedostatku důkazů. Stanovení diagnózy ACS bez elevací ST úseku na elektrokardiogramu (non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS) je u pacientů v kómatu obtížné, zvláště když jsou EKG a laboratorní nálezy nekonkluzivní a není známa anamnéza pacienta [24,25]. Lékař musí často řešit složité rozhodování, zda svolat katetizační sál ihned po přijetí pacienta k hospitalizaci, nebo zda se primárně soustředit na stabilizaci pacienta, kontrolovat tělesnou teplotu (viz dále) či provést specifická vyšetření v rámci diferenciálně diagnostické rozvahy jiných příčin srdeční zástavy (*Obrázek 2*).

V letech 2019 a 2021 byly publikovány výsledky dvou randomizovaných studií srovnávajících okamžité nebo odložené provedení SKG u pacientů v kómatu po OHCA bez elevací ST úseku na EKG a bez kardiogenního šoku, tyto práce neprokázaly rozdíl v mortalitě mezi skupinami [26,27]. Podle současných doporučených postupů z roku 2021 by mělo být zváženo odložené provedení SKG, tj. po ozřejmění příznivého neurologického stavu po OHCA [28].



Obrázek 2 Diagnostický algoritmus u pacientů v kómatu po mimonemocniční zástavě oběhu (přepřacováno podle Lemkes J.S., 2019; Desch S., 2021; Collet J.P., 2021; Nolan J.P., 2021). 5H znamená hypoxie, hypovolémie, hypo- a hyperkalémie, hydrogenový ion (acidóza) a hypo- a hypertermie; 5T znamená trombóza koronární, tromboembolie plicní, tenzní pneumotorax, tamponáda srdeční a toxiny. CT – computed tomography, výpočetní tomografie; EKG – elektrokardiogram; LBBB – left bundle branch block, blok levého raménka Tawarova; NSTEMI-ACS - non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, akutní koronární syndrom bez ST elevací; SKG – selektivní koronarografie; TTE – transtorakální echokardiografie.

1.2. Řízení tělesné teploty po zástavě oběhu

Hypotermie potlačuje apoptózu, snižuje metabolismus neuronů o 6 % na 1°C, snižuje produkci neurotoxinů a volných radikálů [29,30], snižuje systémový zánět a ischemicko-reperfúzní poškození tkání [31], a zlepšuje tak prognózu pacientů po epizodě globální cerebrální hypoxie a ischemie [29,32]. V návaznosti na úspěch hypotermie v experimentálních modelech [33-36] byly před dvěma dekádami provedeny dvě randomizované klinické studie, které prokázaly zlepšení neurologické prognózy u pacientů v kómatu po OHCA se vstupním rytmem fibrilace komor, jenž byli chlazeni na tělesnou teplotu 32-34 °C po dobu 12 - 24 hodin [37,38]. Pozdější velká randomizovaná studie srovnávající cílovou teplotu 33 °C proti 36 °C po dobu 28 hodin (minus čas k dosažení cílové teploty) neprokázala rozdíl mezi mortalitou či neurologickým postižením za šest měsíců po zástavě [39]. Tyto výsledky vedly v mnoha centrech k ovlivnění klinických protokolů terapeutické hypotermie, kde byly během procedury nově cíleny vyšší tělesné teploty. V roce 2019 byla publikována randomizovaná studie, která podala důkaz o účinnosti hypotermie u pacientů se vstupním rytmem asystolie či elektromechanické disociace [40]. Recentně prezentované výsledky randomizované studie zahrnující 1900 pacientů ukazují na stejnou účinnost hypotermie jako normotermie při zabránění teploty jádra > 37,7°C nezávisle na vstupním rytmu [41]; v návaznosti na tato data je nyní doporučována u pacientů po KPR aktivní monitorace tělesné teploty se zabráněním horečce po dobu 72 h, není však stanovena preferovaná cílová teplota v rozmezí 32-37,7 °C [42].

Dosažení hypotermie ideálně ještě během KPR či co nejdříve po ROSC při transportu do nemocnice se zdá být patofyziologicky opodstatněné, nicméně v klinické

studii s transnazálním chlazením během zástavy oběhu nebylo prokázáno zlepšení neurologického výsledku [43], naopak rizikové je podání chladného fyziologického roztoku v přednemocniční péči [44]. K dosažení hypotermie během hospitalizace je možné použít chladicí přikrývky, chladicí podložky s cirkulující vodou, nebo vzduchem, chladné roztoky podávané intravenózně (infuze až 30 ml/kg 4 °C fyziologického roztoku nebo Hartmannova roztoku sníží tělesnou teplotu o 1,0 - 1,5 °C), transnazální chlazení, intravaskulární výměník tepla zavedený do centrální žíly a systém extrakorporální membránové oxygenace [45]. Neexistuje preferovaná metoda ochlazování, lze však doporučit přístroje s automatickou zpětnou vazbou [46].

Důležitou součástí teplotní léčby po ukončení aktivního chlazení je zabránění horečce, která je častá 48 h po OHCA. Febrilie jsou asociovány se špatnou neurologickou prognózou. Není však jasné, jestli jsou pouze známkou závažnějšího poškození mozku, či se samy podílejí na jeho poškození [46,47].

Hypotermie není absolutně kontraindikována v žádné skupině nemocných [47]. Chlazení při kardiogenním šoku je možné, zvyšuje totiž kontraktilitu myokardu a systémovou vaskulární rezistenci; na druhou stranu může indukovat arytmie, zvláště bradykardii [41,48-50].

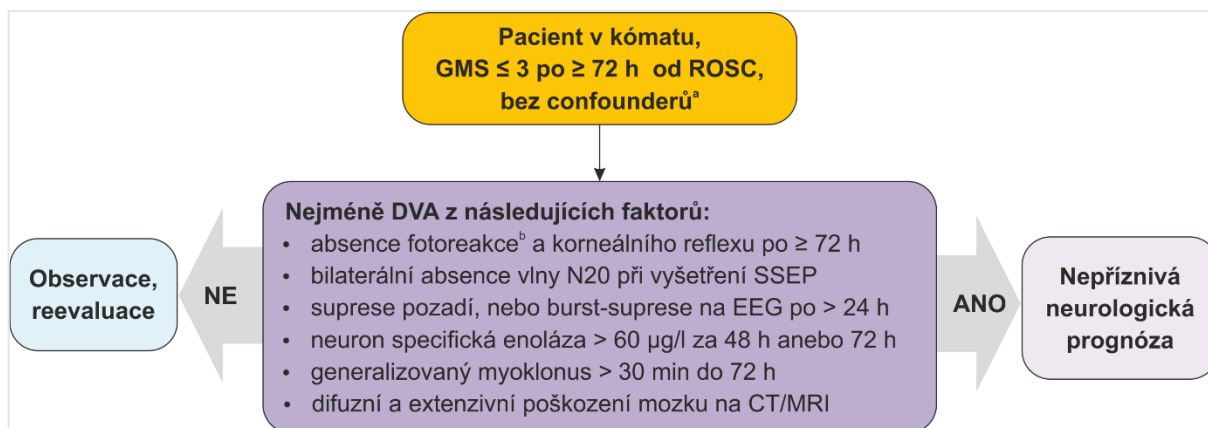
Během hypotermie je nutná farmakologická sedace, která snižuje spotřebu O₂ a zabraňuje svalovému třesu. Preferují se sedativa a opiáty s krátkým poločasem (propofol, remifentanil) k umožnění časnější neurologické prognostikace [47].

1.3. Prognostikace nemocných po zástavě oběhu

Dvě třetiny pacientů po OHCA po přijetí na JIP umírají na neurologické postižení [39,51-53]. Dlouhodobá péče o pacienty v bezvědomí při těžkém poškození mozku bez naděje na smysluplný život je náročná a zatěžuje příbuzné i zdravotnický personál. Ve vybraných případech je vhodné časné převedení pacientů s nepříznivou neurologickou prognózou do terminální paliativní péče. U pacientů v kómatu po OHCA je však velmi obtížné včas rozhodnout o prognóze - mimo jiné je jejich neurologický nález zkreslen podáváním nevyhnutelné farmakologické sedace [54].

Stále se hledá vhodný prediktor, který by měl prakticky nulovou falešně pozitivní prediktivní hodnotu pro nepříznivý neurologický výsledek s úzkým konfidenčním intervalem (confidence interval, CI), a tak dokázal s velkou specificitou a dostatečnou senzitivitou předpovědět nepříznivý stav mozkových funkcí po OHCA; nalezení takového jednoho prediktoru je však v praxi nepravděpodobné vzhledem k častým bias při posuzování neurologického výsledku či přítomnosti extrémních případů s odlehlými hodnotami [47]. Vzhledem k těmto faktorům se doporučuje multimodální prognostikace po OHCA (*Obrázek 3*).

Ve studiích byly zkoumány různé sérové biomarkery poškození neuronů [55]. Jejich výhodou oproti klinickému vyšetření a jiným metodám prognostikace jsou kvantitativní výsledky, které jsou nezávislé na účinku sedativ. Naproti tomu jejich nevýhodou je absence spolehlivé a konzistentní prahové hodnoty k identifikaci pacientů předurčených k nepříznivému neurologickému výsledku [47].



Obrázek 3 Neuroprognostikace u pacientů v kómatu po zástavě oběhu (přepřacováno podle Nolan J.P., 2021).

^a Důležitými třetími faktory (confoundery) jsou analgosedace, neuromuskulární blokáda, hypotermie, těžká hypotenze, hypoglykémie, sepsa a metabolické či respirační odchylky. ^b Preferuje se vyšetření automatickým pupilometrem. CT – computed tomography, výpočetní tomografie; EEG – elektroencefalografie; GMS – Glasgow Motor Scale, Glasgowská stupnice motoriky; MRI – magnetic resonance imaging, zobrazení magnetickou rezonancí; ROSC – return of spontaneous circulation, návrat spontánního oběhu; SSEP – somatosenzorické evokované potenciály.

V posledních dvou dekadách se z hlediska prognostikace zkoumá astroglialní kalcium-vážíci protein S100, jehož hladina koreluje se závažností poškození nervové tkáně, a tak neurologickým výsledkem pacienta [47]. Prognostická hodnota S100 byla zkoumána v mnoha studiích, validita většiny z nich však byla významně omezena:

- (1) některé zahrnovaly smíšenou populaci pacientů po OHCA a současně po oběhové zástavě během hospitalizace [56-61];
- (2) nebyla v nich rutinně provedena kontrola teploty, která je aktuálně standardem po resuscitační péči [61-71];
- (3) některé studie zahrnovaly mortalitu ze všech příčin jako součást kombinovaného cílového ukazatele [57,71,72], nebo příčiny smrti nebyly v těchto studiích vůbec zkoumány [58-60,66-70,73-75], což vede k bias chybné klasifikace, protože hladina

S100 reflektuje neurologické poškození, nemůže být tedy markerem smrti z jiných než neurologických příčin.

Cerebrální oxymetrie využívá neinvazivní metodu spektroskopie v blízké infračervené oblasti, a tak kvantifikuje přenos a absorpci světla, které prochází tkání. Tato metoda umožňuje monitoraci regionální saturace O_2 (rSO_2) v cca 1 cm^3 tkáně frontálního kortexu, kde až ze 75% převažuje venózní krev, a tak reflektuje sníženou dodávku O_2 do mozku, jeho zvýšenou extrakci či pokles perfúze mozku včetně poklesu srdečního výdeje [76]. Úroveň rSO_2 pre- i peroperačně koreluje s morbiditou a mortalitou u kardi-ochirurgických pacientů [77,78]. Za nepříznivou mezní hodnotu se u těchto nemocných považuje $rSO_2 < 50\%$ [77,79]. Parametr rSO_2 by mohl u pacientů po OHCA sloužit k těmto účelům:

- (1) určení stavu autoregulace mozku, a tak k optimalizaci středního arteriálního tlaku pacienta; oba tyto parametry mohou být prediktorem neurologické prognózy [80];
- (2) k optimalizaci oxygenace mozku [78];
- (3) prognostikaci pacientů po OHCA v době příjezdu do nemocnice [81]. Data o využití rSO_2 k určení prognózy pacientů během hospitalizace jsou konfliktní [79,82-84].

2. Cíle práce a hypotézy

2.1. Cíle práce

Cílem výzkumného projektu je podrobně analyzovat soubor nemocných v kómatu po OHCA přijatých do velkého terciárního kardiologického centra v letech 2007 - 2020 (n = 284), a to v následujících třech podoblastech.

2.1.1. *Analýza s ohledem na koronarografii u pacientů bez elevací ST úseku*

Optimální postup stran načasování SKG u pacientů přijatých po OHCA bez elevací ST úseku na EKG není jasně definován. Primárním cílem je tedy zjistit, jestli u těchto nemocných provedení emergentní SKG ovlivňuje šestiměsíční mortalitu nebo neurologický stav v porovnání s provedením SKG s časovým dostupem, nebo jejím neprovedením. Sekundárním cílem je odhalení základních klinických a laboratorních proměnných, které identifikují pacienty s ischemickou příčinou srdeční zástavy.

2.1.2. *Analýza s ohledem na cílového rozmezí teplot při hypotermii*

Stále není jasné, jaká cílová tělesná teplota má být dosahována v rámci hypotermie po OHCA. Z tohoto důvodu chceme v našem registru analyzovat rozdíl ve výskytu akutních komplikací a šestiměsíčního neurologického výsledku v závislosti na cílené tělesné teplotě. *Současná kohorta* našich pacientů je chlazena od roku 2014 na 34 – 36 °C [39], do té doby bylo cíleno rozmezí teplot 32 - 34°C (*historická kohorta*) [37,38].

2.1.3. Analýza s ohledem na prognostické parametry

Primárním cílem je schopnost hladin proteinu S100 ($n = 50$) a hodnot rSO_2 ($n = 23$) predikovat šestiměsíční neurologický výsledek komatózních pacientů po OHCA. Ve snaze vyhnout se limitacím předchozích studií s proteinem S100 (viz bod 1.3) jsme naplánovali vlastní prospektivní studii k určení validity sérového proteinu S100 v době příjmu k hospitalizaci a za 48 hodin v predikci nejlepšího CPC během 180denního období po netraumatické OHCA. Sekundárním cílem je nalezení dalších klinických i paraklinických proměnných použitelných v neurologické prognostikaci.

2.2. Hypotézy

V práci budou ověřeny následující nulové hypotézy u nemocných v kómatu po OHCA podstupující hypotermii:

H₀ (1-1): U pacientů bez elevací ST úseku na EKG emergentní načasování SKG neovlivňuje šestiměsíční mortalitu ani neurologický stav v porovnání s provedením SKG s časovým dostupem, nebo jejím neprovedením.

H₀ (1-2): Ischemickou příčinu srdeční zástavy nelze u pacientů bez elevací ST úseku na vstupním EKG identifikovat žádným klinickým či paraklinickým vyšetřením.

H₀ (2): Ani šestiměsíční neurologický výsledek ani výskyt akutních komplikací se u pacientů podstupujících hypotermii s cílovou tělesnou teplotou 34 - 36°C oproti 32 - 34°C neliší.

H₀ (3-1): Sérový protein S100 nekoreluje s nejlepším dosaženým CPC během 180 dní.

H₀ (3-2): Vstupní a průměrné hodnoty rSO₂ mozku měřené spektroskopií v blízké infračervené oblasti nekorelují s nejlepším CPC během 180 dní.

H₀ (3-3): Neexistují žádné další klinické či paraklinické parametry předpovídající šestiměsíční neurologickou prognózu.

3. Metody

3.1. Design studie

Analyzovali jsme registr 284 konsektivních pacientů v bezvědomí po netraumatické OHCA, kteří byli přijati na naši kardiologickou JIP v letech 2007 až 2020. Data byla zaznamenávána prospektivně na předem definovaný strukturovaný formulář, který byl v průběhu let mírně aktualizován. Volba vyplňovaných proměnných byla v souladu s doporučeními pro reportování u pacientů po OHCA (tj. podle konference v Utsteinu) [85]. Tato jednocentrová kohortová studie byla schválena Etickou komisí Institutu klinické a experimentální medicíny a Thomayerovy nemocnice (G-18-62); informovaný souhlas pacientů nebyl vyžadován vzhledem k jejímu observačnímu charakteru. Laboratorní analýzy byly provedeny ze vzorků z jiné klinické indikace.

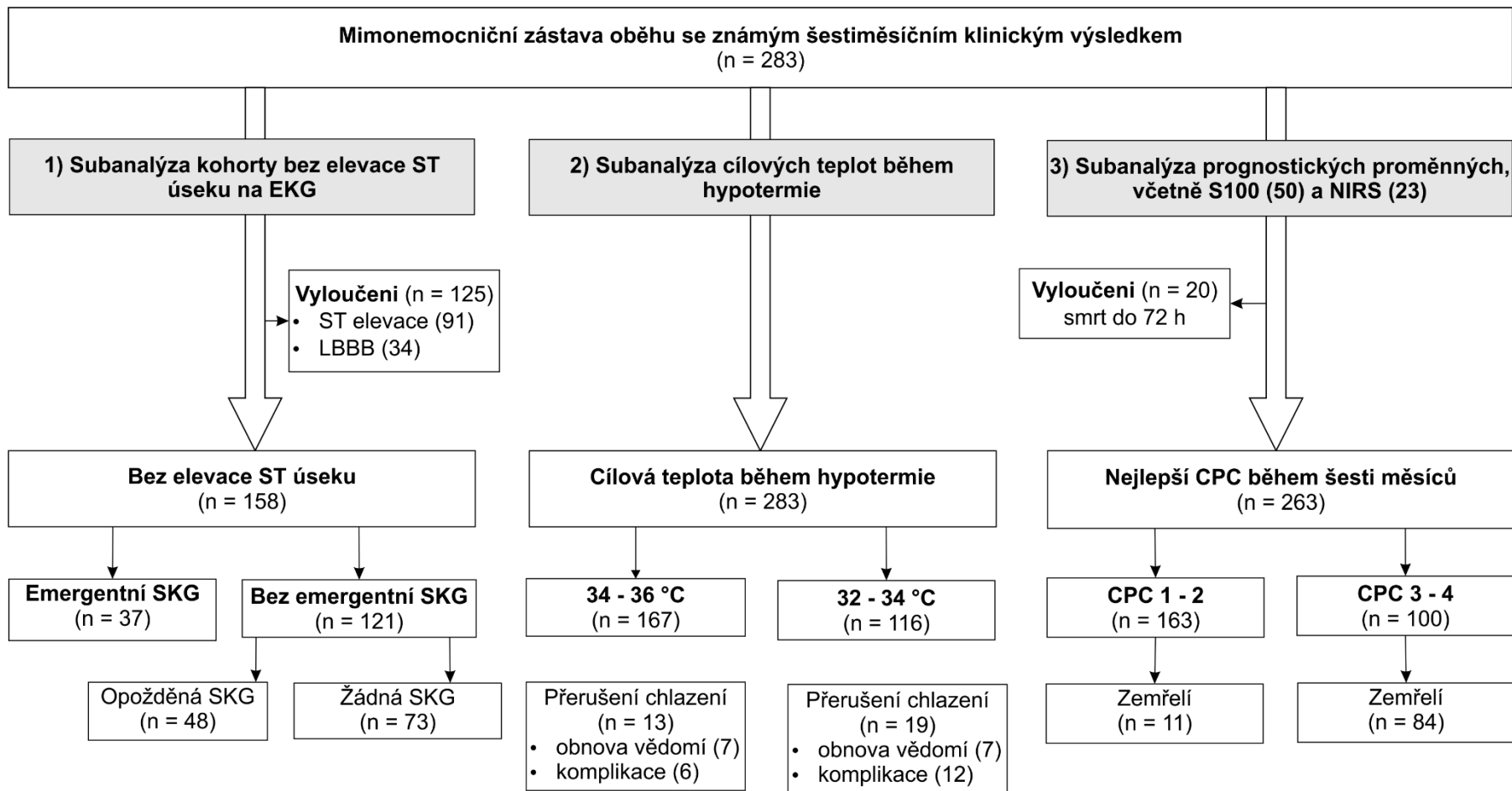
Všichni pacienti byly v místě OHCA ošetřeni posádkou RZS s lékařem. Po obnovení účinného oběhu tento lékař telefonicky konzultoval sloužícího lékaře našeho oddělení. Pacienti s netraumatickou OHCA s předpokládanou srdeční nebo neznámou příčinou zástavy oběhu byly transportovány na naši kardiologickou JIP s předpokladem provedení SKG anebo dalších kardiologických vyšetření či výkonů. Pacienti s evidentní nekardiální příčinou srdeční zástavy byly primárně transportovány na všeobecné anesteziologicko-resuscitační oddělení jiných nemocnic.

Kardiologická a intenzivní poresuscitační péče na naší JIP probíhala podle doporučených postupů [47]. Všichni pacienti podstoupili hypotermii (≤ 36 °C). Příčina zástavy oběhu byla určena až v době dimise po zhodnocení klinických, laboratorních, koronarografických nálezů a výsledků dalších diagnostických vyšetření, jako echokardiografie, CT angiografie, magnetické rezonance a elektrofyzilogických studií.

Diagnóza infarktu myokardu byla založena na univerzální definici [86]. U 24 pacientů se nepodařilo určit příčinu zástavy; jednalo se zpravidla o nemocné s nepříznivou neurologickou prognózou, u nichž další vyšetřování bylo po klinickém konsenzu pokládáno za zbytečné.

Pacienti s přetrvávajícím postischemickým poškozením mozku byly po > 72 h přeloženy na anesteziologicko-resuscitační oddělení, nebo na oddělení chronické intenzivní péče; na našem pracovišti jsme neukončovali život udržující terapii. Informace o klinickém stavu během šesti měsíců po OHCA jsme zjišťovali při ambulantních kontrolách (n = 113), telefonicky od pacienta či jeho příbuzného (n = 70), z Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky (n = 34), nebo od pacientova ošetřujícího lékaře (n = 23). Čtyřicet tři pacientů zemřelo v naší nemocnici. Klinický stav za šest měsíců se podařilo zjistit u všech až na jednoho cizince, tedy skutečně analyzovaný počet nemocných je 283 (*Obrázek 4*).

Přežívání bylo posouzeno za šest měsíců po OHCA. Neurologický výsledek jsme v souladu s doporučenými postupy hodnotili nejdříve ≥ 72 h po ROSC [47], vyloučili jsme proto pacienty, kteří zemřeli dříve. Vzhledem k limitacím předchozích studií (viz kap. 1.3) jsme neurologický stav posuzovali jako *nejlepší* CPC skóre během šesti měsíců po OHCA. Přitom CPC 1 a CPC 2 jsme považovali za příznivý, CPC 3 a CPC 4 za nepříznivý neurologický výsledek. Skóre 5 na CPC škále bylo považováno pouze za smrt mozku [17].



Obrázek 4 Vývojový diagram studie

CPC – Cerebral Performance Category, EKG – elektrokardiografie; LBBB – left bundle branch block, blok levého raménka Tawarova; NIRS – near-infrared spectroscopy, spektroskopie v blízké infračervené oblasti; SKG – selektivní koronarografie.

3.1.1. *Analýza s ohledem na koronarografii u pacientů bez elevací ST úseku*

Katetrizační laboratoř byla k dispozici 24 h denně. Emergentní provedení SKG jsme definovali provedením vyšetření do 2 h od příjmu [28,87]. Pacienti s elevacemi ST úseku na EKG anebo blokádou levého raménka Tawarova (left bundle branch block, LBBB) byli standardně indikováni k emergentní SKG. Rozhodnutí o načasování SKG u ostatních pacientů bylo založeno na rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Pokud nebylo vyšetření provedeno ihned, s jeho načasováním se zpravidla čekalo až na dokončení hypotermie a ověření příznivého neurologického výsledku (CPC 1-2).

Ke zhodnocení podskupiny pacientů bez elevací ST úseku na EKG jsme z celého souboru nemocných vyloučili ty, kteří měli ST elevace či LBBB na vstupním EKG (*Obrázek 4*). Následně byly pacienti podstupující emergentní SKG porovnány s pacienty bez emergentní SKG, tj. s odloženou SKG, nebo zcela bez SKG. Srovnány byly základní charakteristiky skupin, šestiměsíční CPC skóre a mortalita.

3.1.2. *Analýza s ohledem na cílového rozmezí teplot při hypotermii*

Pro lepší srozumitelnost této práce používáme výraz *hypotermie* pro tělesnou teplotu ≤ 36 °C oproti *řízené normotermii* s teplotou 36,1 – 37,7 °C; zastřešujícím termínem pro obě formy teplotní léčby je *kontrola teploty*.

Všichni pacienti v našem souboru podstoupili *hypotermii* podle ústavního protokolu. Přeživší po OHCA v kómatu přijatí na naše oddělení od roku 2014 jsou na základě výsledků studie Nielsena a spol. chlazení na 34 – 36 °C po dobu 24 h [39], do té doby jsme podle tehdy dostupné evidence indikovali hypotermii s cílovým rozmezím 32 – 34 °C [88,89]. Při analýze jsme porovnali *současnou kohortu* pacientů chlazených

na 34 – 36 °C (n = 167) s *recentní kohortou* s cílem 32 – 34 °C (n = 116) (*Obrázek 4*). Srovnány byly základní charakteristiky skupin, akutní komplikace a šestiměsíční CPC skóre a mortalita.

Chlazení bylo zahájeno ihned po přijetí pacienta, pokud nebyly sloužícím lékařem shledány kontraindikace (např. maligní arytmie, závažné krvácení, refrakterní šok). K teplotní léčbě bylo použito hypotermické podložky PlastiPad s regulačním systémem Blanketrol (Cincinnati Sub-Zero, Cincinnati, USA), později chladícího katetru Cool line s regulačním systémem Thermogard XP (Zoll Medical Corporation, Chelmsford, USA), dále sáčků s ledem a chladného fyziologického roztoku. Tělesná teplota byla měřena močovým katetrem s termistorem a byla zaznamenávána v hodinových intervalech po dobu minimálně 24 hodin. Protokol chlazení jsme považovali za dokončený, pokud měli pacienti teplotu $\leq 36^{\circ}\text{C}$ po dobu > 12 h. Zaznamenali jsme všechny komplikace vedoucí k přerušení nebo modifikaci protokolu hypotermie.

3.1.3. Analýza s ohledem na prognostické parametry

Demografické údaje, vstupní klinické charakteristiky, výsledky EKG i ejekční frakce levé komory srdeční, spektroskopická data a hodnoty laboratorních testů včetně sérového proteinu S100 jsme analyzovali s ohledem na nejlepší šestiměsíční CPC skóre (*Obrázek 4*).

Krev od 50 konsektivních pacientů ke stanovení hladiny sérového S100B (S100 A1B a S100 BB) byla získána ihned po přijetí k hospitalizaci (vstupní hodnota) a znovu za 48 h. Sérum jsme skladovali při teplotě minus 70 °C až do zpracování celé várky vzorků; vyšetření bylo provedeno pomocí komerční elektrochemiluminiscenční

imunoanalytické soupravy (Elecsys S100[®], Roche Diagnostics, Mannheim, Německo). Detekce testu je v rozmezí 0,005 - 39 $\mu\text{g/l}$ s inter- a intratestovou variabilitou 5,6 % a 2,3 %. Laboratorní personál byl zaslepen klinickému stavu pacientů.

Dva sensory systému Foresight Elite (CAS Medical Systems, Branford, USA) pro tkáňovou oxymetrii byly nalepeny po očištění a usušení kůže nad frontální laloky 23 konsektivních pacientů ihned po přijetí k hospitalizaci. Zařízení pracuje na principu modifikovaného Beer-Lambertova zákona a pomocí specifického algoritmu určuje $r\text{SO}_2$ v mozkové tkáni. Každý sensor obsahuje dvě optody snímající pět vlnových délek; signály z proximální optody jsou odečítány od signálů z té distální, dochází tak navíc k odstínění povrchových tkání. Při srovnání se smíšenými arteriálními a venózními vzorky krve (30% : 70%) je odchylka a náhodná chyba měření zařízení 0.05 ± 5.06 % až 0.03 ± 5.69 %. Hodnoty $r\text{SO}_2$ z každé hemisféry byly digitálně zapisovány každé 2 s. V závislosti na tom, co nastalo dříve, byl systém napojen na pacienta až do úplného nabytí vědomí (Glasgow Coma Scale 15), nebo do malfunkce sensorů nejčastěji při jejich odlepení.

3.2. Statistická analýza

Minimální velikost populačního vzorku pro stanovení proteinu S100 jsme spočítali pomocí online kalkulátoru OpenEpi [90] na základě sérových hladin S100 stanovených druhý den hospitalizace ve studii z roku 2007 [56]. Bylo kalkulováno, že pro průkaz oboustranné alternativní hypotézy dosáhneme zařazením 50 subjektů 90 % síly testu při hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

Kontinuální proměnné jsou vyjádřeny jako průměr \pm standardní odchylka, nebo medián [dolní kvartil - horní kvartil] podle normality distribuce. Kategorické proměnné jsou vyjádřeny jako absolutní četnost (procenta). Na srovnání dvou proměnných jsme použili Studentův t-test a Mann-Whitney-Wilcoxonův U test pro kontinuální data, chí-kvadrát nebo Fisherův exaktní test pro kategorická data. P-hodnotu $< 0,05$ jsme považovali za statisticky významnou. Dále jsme v každé dvoj- i mnohorozměrné analýze spočítali poměr šancí (odds ratio, OR) a CI; v případě nulové hodnoty v kontingenční tabulce jsme provedli korekci podle Haldane-Anscombe. Všechny nezávisle proměnné asociované s přežitím/ mortalitou nebo neurologickým stavem na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ jsme následně analyzovali binární logistickou regresí.

Schopnost proteinu S100 správně klasifikovat neurologický výsledek byla zhodnocena pomocí grafu prahové operační charakteristiky (tj. Receiver Operating Characteristic, ROC křivky). Použili jsme metodu podle Blyth-Still-Caselly ke zjištění 95 % binomických CI pro falešně pozitivní hodnoty.

Z hodnot mozkových saturací byl spočítán průměr pro obě hemisféry, poté byla pro každého pacienta určena vstupní hodnota rSO_2 , event. aritmetický průměr za pět minut, jednu hodinu nebo 24 hodin. Z dat různých pacientů pak byly kalkulovány

mediány s interkvartilovým rozpětím a metodou zobecněného aditivního modelu nakreslena křivka pro časový trend rSO₂ ve skupinách podle neurologického výsledku. Na závěr byla spočtena významnost hladkých členů.

Statistickou analýzu jsme uskutečnili v programu JMP 10 (SAS Institute Inc., Cary, USA) a v R verze 4.1.2 (www.r-project.org, Vídeň, Rakousko).

4. Výsledky

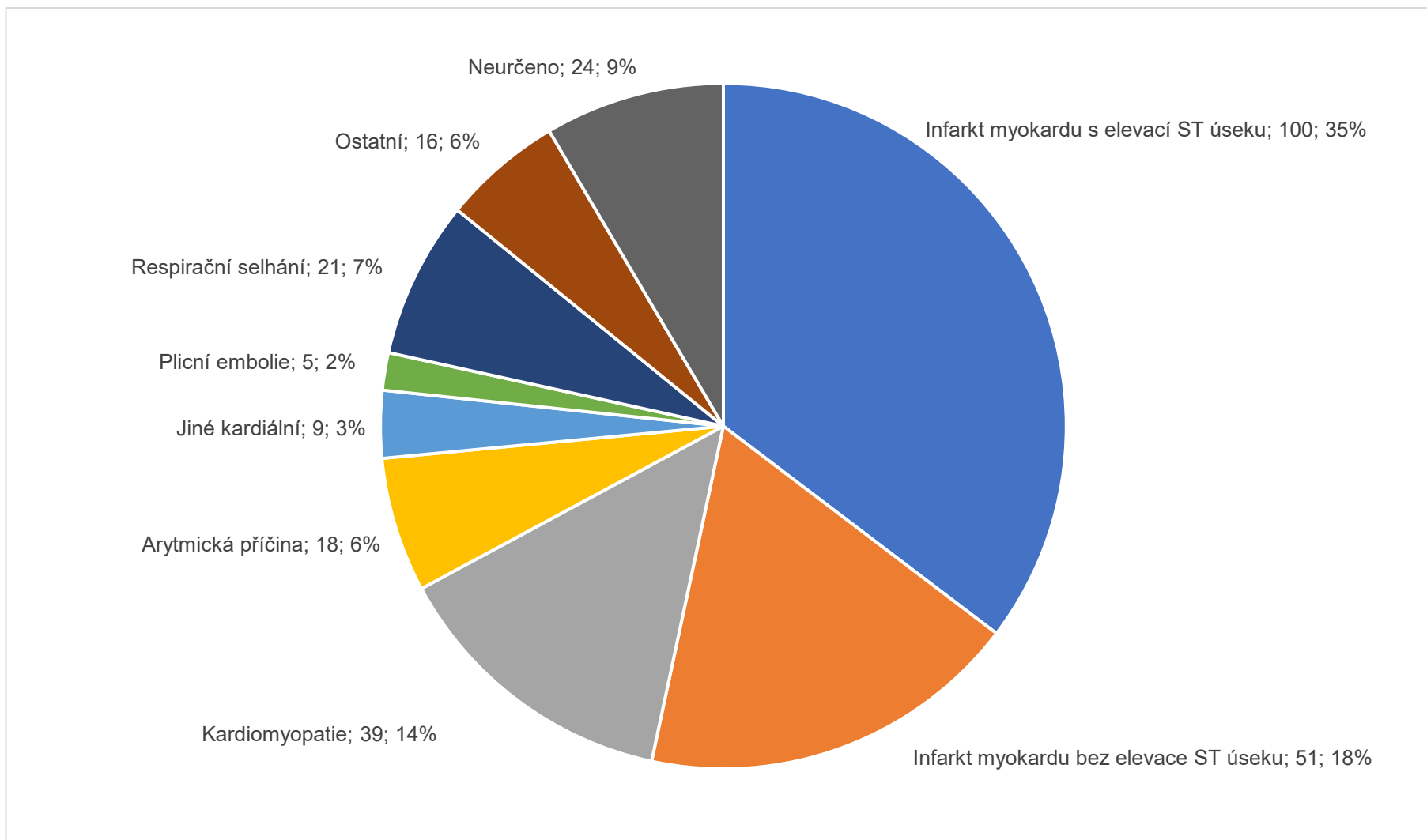
Tabulka 2 ukazuje základní charakteristiky souboru. Zástava oběhu nastala před svědky v 87 %, laická resuscitace byla provedena u 79 % případů, 74 % pacientů mělo komorovou tachykardii/ fibrilaci jako první rytmus na monitoru RZS nebo na automatickém externím defibrilátoru. Akutní koronární syndrom byl diagnostikován u 53 % pacientů (*Obrázek 5*), z nich 76 % podstoupilo revaskularizaci. Celkem 252 (89 %) nemocných se dožilo konce hospitalizace na naší JIP a 168 (59 %) šesti měsíců, nejčastější příčinou úmrtí bylo ukončení život udržující terapie (*Obrázek 6*). Mezi nemocnými, kteří nezemřeli během 72 h po KPR (n = 263), mělo příznivý neurologický výsledek 163 (62 %).

Muži oproti ženám měli významně častěji anamnézu ICHS, medián rozšířené resuscitace byl u nich o 5 min delší, měli vyšší laktát při příjmu k hospitalizaci, byl u nich častěji diagnostikován akutní koronární syndrom, častěji tak podstupovali emergentní SKG (vše $p < 0,05$; data zde nejsou uvedena).

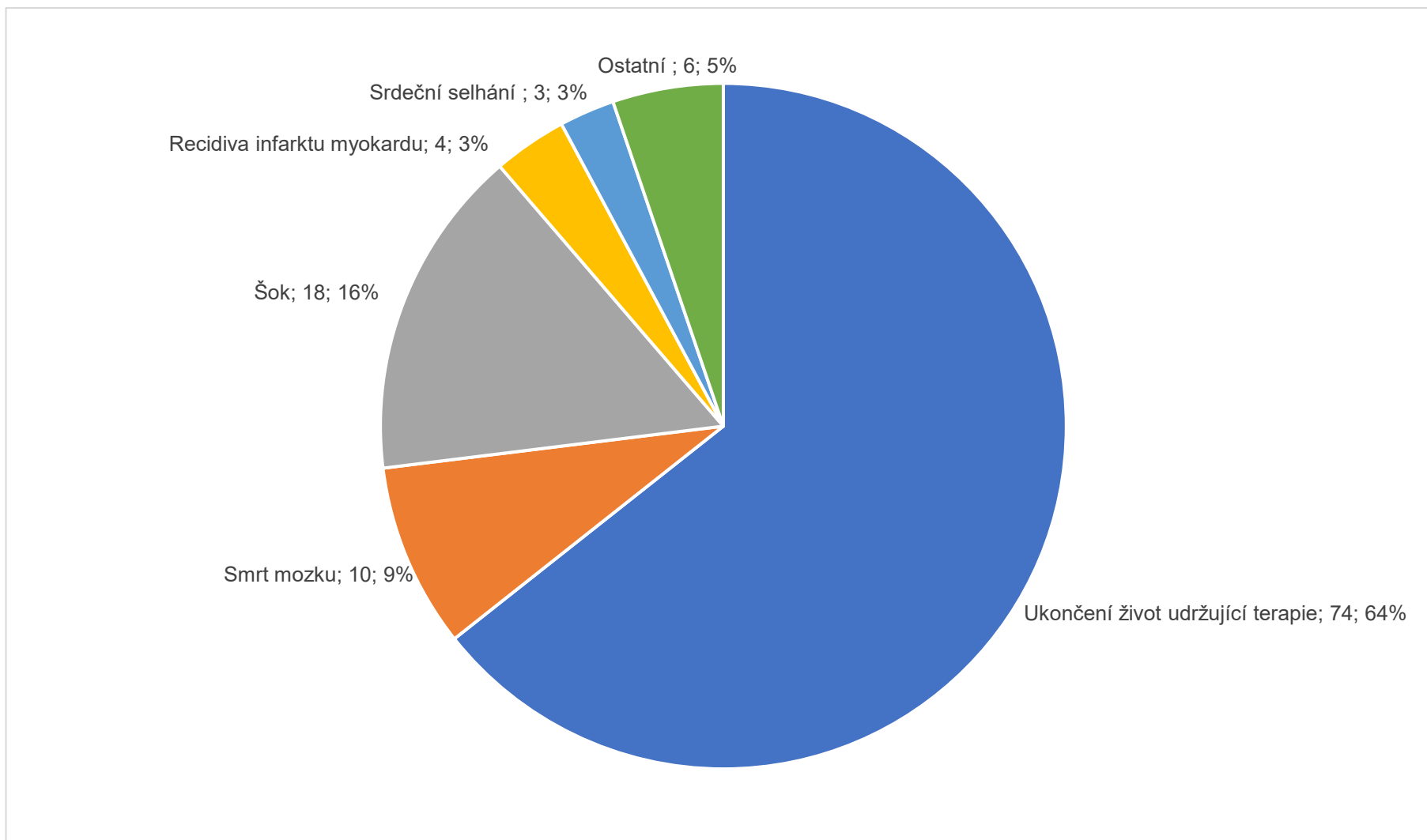
Tabulka 2 *Klinické charakteristiky celého souboru*

	Všichni pacienti n = 283
Klinické charakteristiky	
Věk (roky)	62 ± 14
Ženy	60 (21)
Muži	223 (79)
Komorbidity	
Diabetes mellitus ^a	53 (28)
Arteriální hypertenze ^a	124 (67)
Kouření ^b	66 (37)
Dyslipidémie ^a	69 (37)
Anamnéza ischemické choroby srdeční ^c	72 (30)
Biomarkery	
Laktát vstupně (mmol/l)	4,4 [2,6-7,5]
Ultrasenzitivní troponin T vstupně (mg/l)	0,1 [0,1-0,3]
Ejekční frakce levé komory (%)	39 ± 14
Resuscitační charakteristiky	
Přítomnost svědků ^d	188 (87)
Provedení laické resuscitace	224 (79)
Laická resuscitace (min)	8 [5-11]
Komorová tachykardie/fibrilace při první kontaktu	209 (74)
Rozšířená resuscitace (min)	15 [8-23]
Elektrokardiografie	
Elevace ST úseku nebo blok levého raménka Tawarova	125 (44)
Deprese ST úseku	103 (36)
Blok pravého raménka Tawarova	44 (16)
Elektrokardiogram bez ischemických změn	40 (14)
Hypotermie	
Tělesná teplota vstupně (°C)	35,5 ± 1,0
Tělesná teplota během hypotermie	34,0 ± 0,7
Čas od obnovy oběhu k cílové tělesné teplotě (h)	1,9 [0,9-4,2]
Čas v cílové tělesné teplotě (h)	22 [16-26]
Intenzivní péče	
Selektivní koronarografie emergentní	135 (48)
Revaskularizace emergentní	96 (34)
Potřeba katecholaminů	171 (63)
Délka hospitalizace (dny)	5 [4-7]

Hodnoty jsou vyjádřeny jako absolutní četnost (%), průměr ± standardní odchylka, nebo medián [dolní kvartil – horní kvartil]. ^a n = 186. ^b n = 177. ^c n = 237. ^d n = 217.



Obrázek 5 Konečné diagnózy v celém souboru



Obrázek 6 Příčiny úmrtí během šesti měsíců v celém souboru (n = 115)

4.1. Načasování koronarografie u pacientů bez elevací ST úseku

4.1.1. Načasování selektivní koronarografie

Z celkového počtu 158 pacientů bez elevací ST úseku jich 51 (32 %) prodělalo NSTEMI-ACS. *Tabulka 3* ukazuje asociaci jednotlivých klinických charakteristik s provedením či neprovedením emergentní SKG. Třicet sedm pacientů (23 %) podstoupilo emergentní a 48 (30 %) odloženou SKG; 73 (46 %) nemělo koronarografii vůbec. Koronární intervence nebo aortokoronární bypass byly indikovány u 23% nemocných, v 11% případů byla revaskularizace provedena emergentně.

Celkem 55 % pacientů žilo za šest měsíců po OHCA, příznivý neurologický stav (CPC 1-2) byl prokázán u 59 % pacientů z těch, kteří přežili > 72 h po zástavě oběhu. Neprokázali jsme statisticky významný rozdíl v přežití či v neurologickém stavu mezi těmi, kteří podstoupili emergentní SKG, oproti těm, u nichž byla SKG odložena, nebo nebyla provedena vůbec.

Pacienti indikovaní k emergentní SKG se lišili oproti těm, kteří byli v úvodu léčení konzervativně, ve vyšším zastoupení laické resuscitace, defibrilovatelného rytmu při prvním zdravotnickém kontaktu a výskytem depresí ST úseku na EKG. Emergentní provedení koronarografie nebylo spojeno s prodloužením mediánu času k dosažení cílové tělesné teploty při hypotermii. Po emergentní SKG byla u jednoho pacienta nutná revize třísla pro hematoma, u jedné nemocné s nemocí kmene levé věnčité tepny došlo po nástřiku kontrastní látkou k rozvoji fibrilace komor a byla nutná krátká KPR. Ve skupině odložené SKG jsme zaznamenali pouze dva hematomy v třísle zvládnuté konzervativně.

Tabulka 3 Asociace emergentní koronarografie se vstupními proměnnými a klinickým výsledkem

	Selektivní koronarografie		OR (95 % CI)	P-hodnota
	Emergentní n = 37	Odložená/neprovedena n = 121		
Klinické charakteristiky				
Věk (roky)	59 ± 13	62 ± 17	0,5 (0,1-2,6)	0,37
Muži	30 (81)	89 (74)	1,5 (0,6-3,9)	0,35
Komorbidity				
Diabetes mellitus ^a	8 (26)	23 (30)	0,8 (0,3-2,1)	0,67
Arteriální hypertenze ^a	21 (68)	55 (71)	0,8 (0,3-2,1)	0,70
Kouření ^b	9 (33)	21 (28)	1,3 (0,5-3,3)	0,60
Dyslipidémie ^a	9 (29)	33 (43)	0,5 (0,2-1,3)	0,18
Anamnéza ICHS ^c	13 (35)	33 (30)	1,3 (0,6-2,8)	0,54
Biomarkery				
Laktát vstupně (mmol/l)	3,5 [1,9-7,3]	5,0 [2,5-8,0]	1,0 (0,9-1,1)	0,37
Hs troponin T vstupně (mg/l)	0,1 [0,1-0,2]	0,1 [0,0-0,2]	1,2 (0,2-9,9)	0,29
EF levé komory (%)	41 ± 14	43 ± 14	0,5 (0,1-2,3)	0,36
Resuscitační charakteristiky				
Přítomnost svědků ^d	27 (77)	78 (85)	0,6 (0,2-1,6)	0,31
Provedení laické resuscitace	35 (95)	95 (79)	4,8 (1,1-21)	0,03*
Laická resuscitace (min)	8 [4-10]	8 [5-11]	0,1 (0,0-1,9)	0,20
KT/KF při první kontaktu	32 (86)	73 (60)	4,2 (1,5-12)	<0,01*
Rozšířená resuscitace (min)	11 [7-26]	12 [7-21]	7,3 (0,5-108)	0,59
Čas od OHCA k ROSC (min)	19 [11-32]	20 [15-30]	0,7 (0,0-8,7)	0,40
Normální fotoreakce vstupně ^d	29 (83)	77 (84)	0,9 (0,3-2,7)	0,91
Elektrokardiografie				
STD ≥ 0,1mV ve ≥ 2 svodech	21 (57)	47 (39)	2,1 (1,0-4,4)	0,05*
RBBB	10 (27)	22 (18)	1,7 (0,7-3,9)	0,24
EKG bez ischemických změn	7 (19)	33 (27)	0,6 (0,2-1,6)	0,31
Hypotermie				
TT vstupně (°C)	35,6 ± 1,0	35,5 ± 1,2	1,0 (0,6-1,8)	0,88
TT cíl 32-34°C	9 (60)	51 (71)	0,6 (0,2-2,0)	0,41
TT během hypotermie	34,0 ± 0,7	33,8 ± 0,7	1,4 (0,7-3,1)	0,37
Čas OHCA → cílová TT (h)	2,1 [1,5-4,1]	2,3 [1,4-4,0]	1,0 (0,7-1,3)	0,82
Čas ROSC → cílová TT (h)	1,6 [0,8-3,0]	1,8 [1,0-3,7]	0,9 (0,7-1,1)	0,41
Čas v cílové TT (h)	22 [17-26]	22 [17-27]	1,0 (0,9-1,0)	0,87

Intenzivní péče

Revaskularizace	15 (41)	21 (18)	3,2 (1,4-7,2)	<0,01*
Potřeba katecholaminů	24 (67)	75 (65)	1,1 (0,5-2,4)	0,82
Délka hospitalizace (dny)	4 [3-6]	6 [4-8]	0,0 (0,0-0,3)	<0,01*

Šestiměsíční výsledek

Přežití – všichni pacienti	23 (62)	64 (53)	1,5 (0,7-3,1)	0,32
Přežití – NSTEMI-ACS	13 (62)	19 (63)	0,9 (0,3-3,0)	0,92
Přežití – bez ACS	10 (63)	45 (49)	1,7 (0,6-5,1)	0,34
CPC 1-2 – všichni pacienti	22 (65)	64 (58)	1,3 (0,6-3,0)	0,46
CPC 1-2 – NSTEMI-ACS	13 (65)	20 (71)	0,7 (0,2-2,5)	0,64
CPC 1-2 – bez ACS	9 (64)	44 (53)	1,6 (0,5-5,2)	0,43

Hodnoty jsou vyjádřeny jako absolutní četnost (%), průměr ± standardní odchylka, nebo medián [dolní kvartil – horní kvartil]. Odds ratio a 95 % CI pro kontinuální proměnné jsou uvedeny pro celý rozsah hodnot regresoru, u biomarkerů a parametrů kontroly teploty na jednotku. CPC bylo posuzováno pouze u pacientů, kteří byli naživu > 72h po OHCA (n = 145), bylo hodnoceno nejlepší CPC skóre během šesti měsíců. ^a n = 108. ^b n = 102. ^c n = 148. ^d n = 127. ACS – acute coronary syndrome, akutní koronární syndrom; CI – confidence interval, konfidenční interval; CPC – Cerebral Performance Category; EF – ejekční frakce; EKG – elektrokardiografie; Hs – high sensitivity, ultrasenzitivní; ICHS – ischemická choroba srdeční; KT/KF – komorová tachykardie/fibrilace; NSTEMI-ACS - non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, akutní koronární syndrom bez ST elevací; OHCA – out-of-hospital cardiac arrest, mimonemocniční zástava oběhu; OR – odds ratio, poměr šancí; RBBB – right bundle branch blok, blok pravého raménka Tawarova; ROSC – return of spontaneous circulation; návrat spontánního oběhu; STD – deprese ST úseku; TT – tělesná teplota.

4.1.2. Diagnostika akutního koronárního syndromu

Porovnání nemocných s NSTEMI-ACS s těmi bez ACS po vyloučení pacientů s neurčenou diagnózou (n = 22) ukazuje *Tabulka 4*. Při porovnání se skupinou bez ACS byli nemocní s NSTEMI-ACS starší, měli častěji anamnézu ICHS; dále měli nižší ejekční frakci levé komory srdeční, častěji deprese ST úseku na EKG a zejména u nich v úvodu dominoval defibrilovatelný rytmus. Na druhou stranu se obě skupiny nelišily v koncentraci srdečního troponinu. Emergentní SKG byla provedena mnohem častěji u pacientů s NSTEMI-ACS (41 % vs. 16 %, p = 0,001). Klinický ani neurologický výsledek nebyly závislé na příčině zástavy oběhu.

Tabulka 4 Porovnání skupiny pacientů s infarktem myokardu bez elevací ST úseku na elektrokardiogramu a ostatních příčin zástavy

	NSTE-ACS n = 51	Bez ACS n = 85	OR (95 % CI)	P-hodnota
Klinické charakteristiky				
Věk (roky)	66 ± 12	58 ± 18	9,9 (1,8-67)	0,01*
Muži	40 (78)	63 (74)	1,3 (0,6-2,9)	0,57
Komorbidity				
Diabetes mellitus ^a	10 (30)	21 (32)	0,9 (0,4-2,3)	0,84
Arteriální hypertenze ^a	25 (76)	44 (68)	1,5 (0,6-3,9)	0,47
Kouření ^b	10 (33)	18 (29)	1,3 (0,5-3,2)	0,64
Dyslipidémie ^a	15 (45)	25 (38)	1,3 (0,6-3,1)	0,51
Anamnéza ischemické choroby srdeční	22 (43)	21 (25)	2,3 (1,1-4,8)	0,03*
KT/KF při prvním kontaktu	46 (90)	50 (59)	6,4 (2,3-18)	0,0001*
Ultrasenzitivní troponin T vstupně (mg/l)	0,1 [0,1-0,3]	0,1 [0,0-0,2]	2,5 (0,4-18)	0,08
Elektrokardiografie				
ST deprese ≥ 0,1mV ve ≥ 2 svodech	31 (61)	25 (29)	3,7 (1,8-7,7)	<0,001*
Blok pravého raménka Tawarova	13 (25)	15 (18)	1,6 (0,7-3,7)	0,27
Elektrokardiogram bez ischemických změn	10 (20)	26 (31)	0,6 (0,2-1,3)	0,16
Ejektční frakce levé komory (%)	37 ± 11	45 ± 15	0,1 (0,0-0,3)	<0,001*
Selektivní koronarografie				
Emergentní	21 (41)	14 (16)	3,6 (1,6-7,9)	0,001*
Emergentní a odložená	43 (84)	40 (47)	6,0 (2,5-14)	<0,0001*
Revaskularizace				
PCI/CABG	33 (65)	3 (4) ^c	50 (14-182)	<0,0001*
PCI	27 (53)	2 (2)	47 (10-211)	<0,0001*
CABG	7 (14)	1 (1)	14 (1,6-112)	<0,01*
Šestiměsíční výsledek				
Přežití	32 (63)	52 (61)	1,1 (0,5-2,2)	0,86
CPC 1-2	33 (69)	51 (67)	1,1 (0,5-2,3)	0,85

Hodnoty jsou vyjádřeny jako absolutní četnost (%), průměr ± standardní odchylka, nebo medián [dolní kvartil – horní kvartil]. Odds ratio a 95 % CI pro kontinuální proměnné jsou uvedeny pro celý rozsah hodnot regresoru, pro hodnotu ultrasenzitivního troponinu na 1mg/l. CPC bylo posuzováno pouze u pacientů, kteří byli naživu > 72h po OHCA (n = 145), bylo hodnoceno nejlepší CPC skóre během šesti měsíců. ^a n = 98. ^b n = 93. ^c Semielektivní výkony u pacientů s infarktem myokardu 2. typu. ACS – acute coronary syndrome, akutní koronární syndrom; CABG - coronary artery bypass graft, aortokoronární bypass; CI – confidence interval, konfidenční interval; CPC – Cerebral Performance Category; KT/KF – komorová tachykardie/fibrilace; NSTEMI - non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, akutní koronární syndrom bez ST elevací; OR – odds ratio, poměr šancí; PCI - percutaneous coronary intervention, perkutánní koronární intervence.

4.2. Cílové rozmezí teplot při hypotermii

Analýza pacientů s ohledem na cílenou tělesnou teplotu během hypotermie zahrnuje celý soubor nemocných ($n = 283$; *Tabulka 5*). Ačkoliv hypotermie nebyla aktivně zahájena během transportu RZS, 71% pacientů mělo tělesnou teplotu ≤ 36 °C při příjezdu do nemocnice.

Skupina s vyšší cílovou teplotou byla oproti skupině s tou nižší průměrně starší, méně často měla anamnézu ICHS a defibrilovatelný rytmus při prvním zdravotnickém kontaktu. Kohorty se však nelišily v době laické ani rozšířené resuscitace, v času do obnovy oběhu ani v proporcí pacientů podstupujících koronární revaskularizaci.

Trvalo déle zchladit pacienty k ≤ 34 °C v porovnání s ≤ 36 °C (4,2 h [2,8 - 5,8] oproti 1,1 h [0,7 - 1,9]). Naproti tomu, čas k dosažení teploty ≤ 36 °C se nelišil mezi skupinami, což svědčí o stejné rychlosti chlazení. Rozdíl ve skutečně dosažené průměrné teplotě byl 1,1 °C. Současná kohorta (34 – 36 °C) se oproti té historické (32 – 34 °C) dále liší v příčinách zástavy oběhu. Ve skupině s vyšší teplotou bylo častěji diagnostikováno respirační selhání na úkor akutního koronárního syndromu.

Tabulka 5 Klinické charakteristiky a klinický výsledek souboru s ohledem na cílovou tělesnou teplotu při hypotermii

	Cílové rozmezí teplot		OR (95 % CI)	P-hodnota
	34 – 36°C n = 167	32 – 34°C n = 116		
Klinické charakteristiky				
Věk (roky)	63 ± 12	59 ± 15	4,0 (1,1-16)	0,02*
Muži	130 (78)	93 (80)	0,9 (0,5-1,6)	0,64
Komorbidity				
Diabetes mellitus ^a	46 (28)	77 (33)	0,8 (0,3-2,0)	0,60
Arteriální hypertenze ^a	110 (67)	14 (67)	1,0 (0,4-2,6)	1,00
Kouření ^b	59 (38)	7 (33)	1,2 (0,5-3,2)	0,69
Dyslipidémie ^a	62 (38)	7 (33)	1,2 (0,5-3,1)	0,70
Anamnéza ICHS ^c	44 (27)	28 (39)	0,6 (0,3-1,0)	0,05*
Biomarkery				
Laktát vstupně (mmol/l)	4,8 [2,6-7,4]	4,1 [2,6-8,1]	1,0 (0,9-1,1)	0,79
Hs troponin T vstupně (mg/l)	0,1 [0,0-0,3]	0,1 [0,0-0,2]	1,2 (0,7-4,3)	0,76
EF levé komory (%)	39 ± 14	38 ± 14	1,4 (0,4-5,2)	0,55
Resuscitační charakteristiky				
Přítomnost svědků ^d	143 (86)	45 (88)	0,8 (0,3-2,2)	0,70
Provedení laické resuscitace	128 (77)	96 (83)	0,7 (0,4-1,3)	0,25
Laická resuscitace (min)	8 [5-11]	8 [5-10]	3,4 (0,4-30)	0,30
KT/KF při první kontaktu	116 (69)	93 (80)	0,6 (0,3-1,0)	0,04*
Rozšířená resuscitace (min)	15 [9-23]	11 [6-22]	1,2 (0,0-55)	0,051
Čas od OHCA k ROSC (min)	23 [17-33]	19 [14-29]	3,8 (0,7-24)	0,07
Normální fotoreakce vstupně ^e	145 (87)	43 (93)	0,5 (0,1-1,6)	0,21
Elektrokardiografie				
Elevace ST úseku/LBBB	69 (41)	56 (48)	0,8 (0,5-1,2)	0,25
STD ≥ 0,1mV ve ≥ 2 svodech	53 (32)	50 (43)	0,6 (0,4-1,0)	0,051
RBBB	26 (16)	18 (16)	1,0 (0,5-1,9)	1,00
EKG bez ischemických změn	23 (14)	17 (15)	0,9 (0,5-1,8)	0,83
Hypotermie				
TT vstupně (°C)	35,6 ± 0,9	35,4 ± 1,1	1,2 (0,9-1,7)	0,28
TT během hypotermie (°C)	34,7 ± 0,4	33,6 ± 0,5	33 (13-105)	<0,0001*
Čas ROSC → cílová TT (h)	1,1 [0,7-1,9]	4,2 [2,8-5,8]	0,4 (0,3-0,5)	<0,0001*
Čas ROSC → ≤ 36 °C (h)	1,1 [0,7-1,7]	1,2 [0,7-2,4]	0,9 (0,7-1,1)	0,40
Čas v cílové TT (h)	21 [17-26]	22 [15-26]	1,0 (1,0-1,1)	0,44
Intenzivní péče				
Koronarografie emergentní	83 (50)	52 (45)	1,2 (0,8-2,0)	0,42

Koronarografie neprovedena	55 (33)	33 (29)	1,2 (0,7-2,1)	0,42
Revaskularizace emergentní	56 (34)	40 (34)	1,0 (0,6-1,6)	0,90
Revaskularizace odložená	15 (9)	14 (12)	0,7 (0,3-1,6)	0,41
Potřeba katecholaminů	107 (69)	64 (55)	1,8 (1,1-3,0)	0,02*
Délka hospitalizace (dny)	5 [3-7]	6 [4-9]	2,2 (0,6-7,7)	<0,0001*
Konečné diagnózy^f				
Akutní koronární syndrom	82 (52)	69 (68)	0,5 (0,3-0,8)	<0,01*
Kardiomyopatie	23 (15)	16 (16)	0,9 (0,5-1,8)	0,78
Arytmická příčina	9 (6)	9 (9)	0,6 (0,2-1,6)	0,32
Ostatní kardiologické	13 (8)	1 (1)	9,0 (1,2-70)	0,07
Respirační selhání	18 (11)	3 (3)	4,2 (1,2-15)	0,02*
Úmrtí				
Úmrtí 72 h	14 (8)	6 (5)	1,7 (0,6-4,5)	0,30
Úmrtí dimise	23 (14)	8 (7)	2,2 (0,9-5,0)	0,07
Úmrtí 180 d	76 (46)	39 (34)	1,6 (1,0-2,7)	0,05*
Úmrtí 180 d smrt mozku/ ukončení život udržující terapie	54 (32)	31 (27)	1,3 (0,8-2,2)	0,31
Nejlepší CPC šest měsíců				
CPC	1 [1-4]	1 [1-4]	1,3 (0,8-2,3)	0,44
CPC 1-2	90 (59)	73 (66)	0,7 (0,4-1,2)	0,21

Hodnoty jsou vyjádřeny jako absolutní četnost (%), průměr ± standardní odchylka, nebo medián [dolní kvartil – horní kvartil]. Odds ratio a 95 % CI pro kontinuální proměnné jsou uvedeny pro celý rozsah hodnot, pouze u biomarkerů a parametrů hypotermie pro jednotku změny v regresoru. CPC bylo posuzováno pouze u pacientů, kteří byli naživu > 72 h po OHCA (n = 263), bylo hodnoceno nejlepší CPC skóre během šesti měsíců. ^a n = 186. ^b n = 177. ^c n = 237. ^d n = 217. ^e n = 213. ^f Po vyloučení 24 pacientů s neurčenou diagnózou. CI – confidence interval, konfidenční interval; CPC – Cerebral Performance Category; EF – ejekční frakce; EKG – elektrokardiografie; Hs – high sensitivity, ultrasenzitivní; ICHS – ischemická choroba srdeční; KT/KF – komorová tachykardie/fibrilace; LBBB – left bundle branch block, blok levého raménka Tawarova; OHCA – out-of-hospital cardiac arrest, mimonemocniční zástava oběhu; OR – odds ratio, poměr šancí; RBBB – right bundle branch blok, blok pravého raménka Tawarova; ROSC – return of spontaneous circulation; návrat spontánního oběhu; STD – deprese ST úseku; TT – tělesná teplota.

4.2.1. Akutní komplikace

Sedm pacientů v nižším a sedm ve vyšším rozmezí teplot spontánně nabylo vědomí ještě před dokončením hypotermie. Akutní komplikace vedoucí k přerušení protokolu nastaly u 18 (7 %) zbývajících nemocných (n = 269). Komplikace se objevily u šesti ze 160 (4 %) pacientů ve skupině 34 - 36 °C oproti 12 ze 109 (11 %) pacientů ve skupině 32 – 34 °C (OR 0,3, 95 % CI 0,1-0,9; *Tabulka 6*).

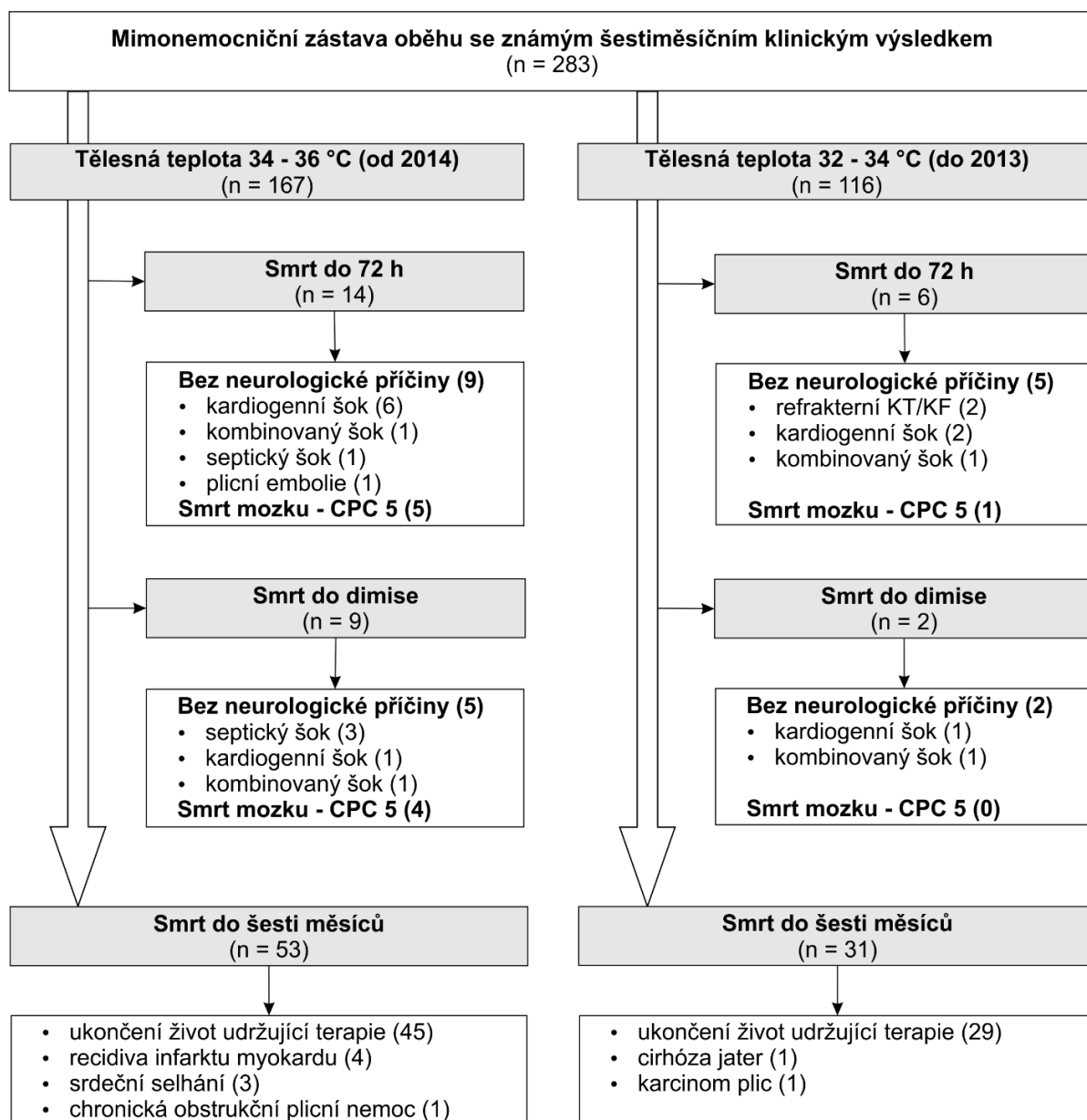
Tabulka 6 Akutní komplikace podle cílové tělesné teploty

	34 – 36 °C	32 – 34°C
	n = 160	n = 109
Významná bradykardie	1	3
Komorová tachykardie/fibrilace	1	2
Hypotenze vyžadující eskalaci dávky noradrenalinu	3	5
Závažné krvácení ^a	1	2
Celkem	6	12 ^b

Z analýzy jsme vyloučili 14 pacientů, kteří nabyli vědomí, a tak nedokončili protokol hypotermie. ^a Gastrointestinální krvácení (n = 2) a hemotorax (n = 1). ^b p = 0,02.

4.2.2. Neurologický výsledek

Srovnání rozmezí teplot s ohledem na neurologický výsledek ukazuje *Tabulka 5*. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v obou skupinách rozmezí teplot s ohledem na neurologický výsledek včetně kombinovaného ukazatele smrti mozku a ukončení život udržující terapie. V současné kohortě pacientů (34 – 36°C) jsme však oproti té historické (32 -34°C) zaznamenali vyšší šestiměsíční úmrtnost způsobenou vyšším výskytem šoku během hospitalizace a úmrtí z kardiálních příčin po dimisi (*Obrázek 7*).



Obrázek 7 Porovnání příčin úmrtí v současné a historické kohortě

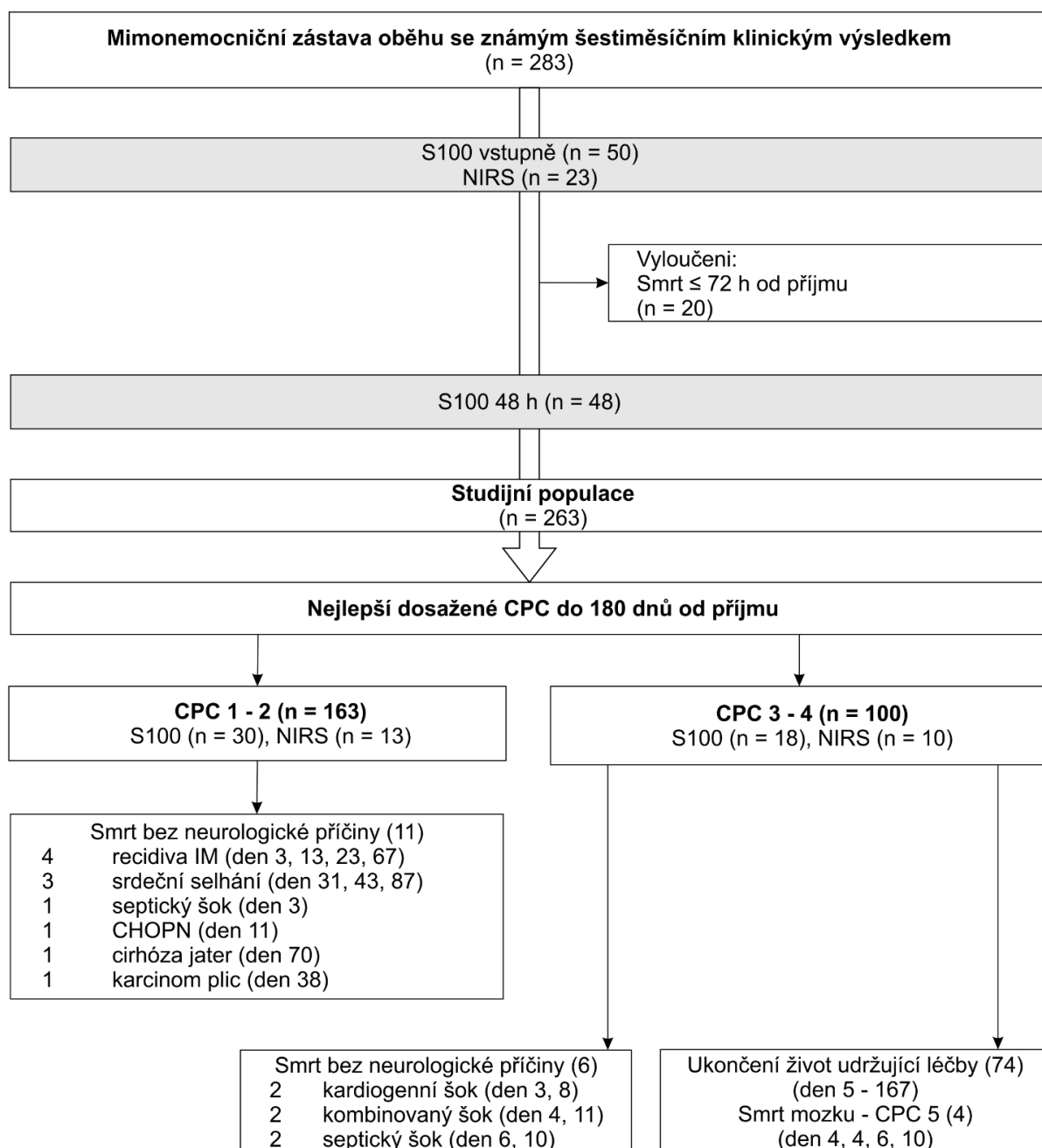
CPC - Cerebral Performance Category; KT/KF komorová tachykardie/fibrilace.

4.3. Prognostické parametry

Distribuci CPC v našem souboru pacientů ukazuje *Obrázek 8*. Zatímco pacienti s nejlepším dosaženým neurologickým stavem 72 hodin až 180 dní od příjmu k hospitalizaci v kategorii CPC 1-2 nejčastěji umírali na infarkt myokardu, pacienti s nejlepším dosaženým skóre CPC 3-4 na ukončení život udržující léčby. Ve skupině se špatným neurologickým výsledkem zemřeli čtyři pacienti na smrt mozku.

Tabulka 7 porovnává nejlepší dosažené CPC skóre a šestiměsíční mortalitu/ přežití v závislosti na klinických proměnných. Ve dvourozměrné statistické analýze jsme prokázali signifikantní asociaci mezi *nepříznivým* šestiměsíčním výsledkem a těmito faktory na hladině významnosti $\alpha = 0,01$: vyšší věk, mužské pohlaví, anamnéza ICHS, nedefibrilovatelný rytmus při příjezdu záchranné služby, výskyt depresí ST úseku na EKG, delší doba rozšířené resuscitace a kratší doba od ROSC do dosažení cílové teploty při hypotermii; v laboratorních parametrech vyšší laktátemie a hladina proteinu S100 za 48 h. Dále u pacientů s nepříznivým neurologickým výsledkem nebo smrtí byla častěji stanovena diagnóza respiračního selhání, naopak méně často zjištěna kardiomyopatie jako příčina zástavy.

V mnohorozměrné logistické regresi jsme prokázali, že následující proměnné jsou statisticky signifikantně spojeny se šestiměsíčním CPC 3-4: hladina proteinu S100 za 48 h (pro vzestup hladiny o 0,1 $\mu\text{g/l}$ je OR 26 [95 % CI 1,6 - 8457], $p = 0,0005$), kratší čas od ROSC do dosažení cílového rozmezí teplot ($p = 0,008$) a mužské pohlaví ($p = 0,03$). Naproti tomu úmrtí během šesti měsíců je asociováno v mnohorozměrné analýze s vyšší 48hodinovou hladinou proteinu S100 ($p = 0,001$) a přítomností ST depresí na EKG při příjmu k hospitalizaci ($p = 0,02$).



Obrázek 8 Distribuce CPC v našem souboru

CPC - Cerebral Performance Category; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; IM – infarkt myokardu; NIRS - near-infrared spectroscopy, spektroskopie v blízké infračervené oblasti.

Tabulka 7 Závislost nejlepšího šestiměsíčního neurologického skóre a mortality na klinických proměnných

	Nejlepší CPC		Odds ratio (95 % CI)	P-hodnota	Přežití 180 dní		Odds ratio (95 % CI)	P-hodnota
	CPC 3-4	CPC 1-2			Smrt	Přežili		
	n = 100	n = 163			n = 115	n = 168		
Klinické charakteristiky								
Věk (roky)	65 ± 11	59 ± 15	1,0 (1,0-1,1)	0,0001*	67 ± 10	58 ± 14	1,1 (1,0-1,1)	<0,0001*
Muži	87 (87)	120 (74)	2,4 (1,2-4,7)	0,01*	99 (86)	124 (74)	2,2 (1,2-4,1)	0,01*
Anamnéza ICHS ^a	33 (41)	33 (24)	2,3 (1,2-4,1)	<0,01*	42 (44)	30 (21)	3,0 (1,7-5,2)	<0,001*
Resuscitační charakteristiky								
Přítomnost svědků ^b	68 (84)	110 (91)	0,5 (0,2-1,2)	0,13	77 (83)	111 (90)	0,6 (0,3-1,2)	0,15
Provedení laické resuscitace	76 (76)	133 (82)	0,7 (0,4-1,3)	0,23	88 (77)	136 (81)	0,7 (0,4-1,3)	0,32
KT/KF při prvním kontaktu	51 (51)	146 (90)	0,1 (0,1-0,2)	<0,0001*	63 (55)	146 (87)	0,2 (0,1-0,3)	<0,0001*
Základní resuscitace (min)	8 [5-11]	9 [5-10]	1,0 (0,9-1,1)	0,67	8 [5-12]	9 [5-11]	1,0 (1,0-1,1)	0,85
Rozšířená resuscitace (min)	17 [13-26]	10 [5-20]	1,0 (1,0-1,1)	<0,0001*	18 [11-25]	10 [6-20]	1,0 (1,0-1,1)	<0,0001*
Normální fotoreakce vstupně ^c	72 (90)	106 (90)	1,0 (0,4-2,6)	0,97	79 (86)	109 (90)	0,7 (0,3-1,5)	0,34
Elektrokardiografie								
ST elevace nebo LBBB	41 (41)	77 (47)	0,8 (0,5-1,3)	0,32	44 (38)	81 (48)	0,7 (0,4-1,1)	0,10
ST deprese ≥ 0,1mV ve ≥ 2 svodech	52 (52)	42 (26)	3,1 (1,8-5,3)	<0,0001*	58 (50)	45 (27)	2,8 (1,7-4,6)	<0,0001*
Blok pravého raménka Tawarova	17 (17)	22 (14)	1,3 (0,7-2,6)	0,44	23 (20)	21 (13)	1,8 (0,9-3,3)	0,09
EKG bez ischemických změn	11 (11)	27 (17)	0,6 (0,3-1,3)	0,21	10 (8,7)	30 (18)	0,4 (0,2-0,9)	0,03*
Ejekční frakce levé komory (%)	41 ± 14	37 ± 14	1,0 (1,0-1,0)	0,05*	40 ± 14	38 ± 14	1,0 (1,0-1,0)	0,32
Biomarkery								
Laktát vstupně (mmol/l)	5,1 [3,7-8,2]	3,2 [2,2-5,9]	1,2 (1,1-1,3)	<0,0001*	5,7 [4,0-9,9]	3,2 [2,2-5,8]	1,2 (1,1-1,3)	<0,0001*
Ultrasenzitivní troponin T vstupně (mg/l)	0,1 [0,1-0,3]	0,1 [0,0-0,2]	1,0 (0,6-1,4)	0,09	0,1 [0,1-0,3]	0,1 [0,0-0,3]	0,9 (0,6-1,3)	0,15
S100 vstupně (µg/l) ^d	2,6 [1,1-3,9]	2,1 [1,1-3,7]	1,0 (1,0-1,0)	0,48	3,1 [1,4-5,0]	2,0 [1,0-3,5]	1,0 (1,0-1,0)	0,14

S100 48 h (µg/l) ^e	0,3 [0,1-1,0]	0,1 [0,1-0,1]	2,7 (1,5-6,2)	<0,0001*	0,2 [0,1-0,5]	0,1 [0,1-0,1]	2,0 (1,2-4,0)	<0,001*
S100 pokles (µg/l) ^e	2,1 [0,5-3,7]	1,9 [1,0-3,2]	1,0 (1,0-1,0)	0,93	2,1 [0,7-3,7]	1,9 [1,0-3,3]	1,0 (1,0-1,0)	0,94
NIRS^f								
rSO ₂ : vstupní (%)	72 [67-74]	67 [65-73]	1,2 (1,0-1,5)	0,24	72 [66-75]	67 [65-73]	1,2 (1,0-1,5)	0,11
rSO ₂ : \bar{x} (5 min od napojení) (%)	72 [66-74]	67 [65-72]	1,2 (0,9-1,5)	0,21	72 [66-74]	67 [65-69]	1,2 (1,0-1,6)	0,12
rSO ₂ : \bar{x} (24 h od napojení) (%)	68 [66-70]	66 [62-71]	1,1 (0,9-1,4)	0,24	68 [65-71]	66 [62-69]	1,2 (1,0-1,5)	0,18
Intenzivní péče								
Tělesná teplota vstupně (°C)	35,4 ± 1,2	35,5 ± 0,9	0,9 (0,7-1,3)	0,75	35,5 ± 1,2	35,4 ± 1,0	1,0 (0,8-1,4)	0,81
Čas ROSC → zahájení chlazení (h)	0,8 [0,5-1,1]	0,8 [0,4-1,1]	1,2 (0,8-1,8)	0,46	0,8 [0,5-1,2]	0,8 [0,4-1,1]	1,0 (0,6-1,4)	0,66
Čas ROSC → cílová teplota (h)	1,4 [0,9-2,8]	2,5 [0,9-4,5]	0,8 (0,7-0,9)	0,01*	1,4 [0,9-2,9]	2,5 [0,9-4,5]	0,8 (0,7-0,9)	0,01*
Teplota během hypotermie (°C)	34,0 ± 0,7	34,0 ± 0,7	0,9 (0,6-1,5)	0,78	33,9 ± 0,7	34,0 ± 0,7	0,9 (0,6-1,4)	0,70
Revaskularizace emergentní	32 (32)	60 (37)	0,8 (0,5-1,4)	0,43	33 (29)	63 (38)	0,7 (0,4-1,1)	0,12
Potřeba katecholaminů ^g	66 (68)	85 (55)	1,7 (1,0-2,9)	0,04*	83 (74)	88 (55)	2,3 (1,4-3,9)	<0,01*
Konečné diagnózy^h								
Akutní koronární syndrom	46 (58)	95 (59)	1,0 (0,6-1,7)	0,91	56 (60)	95 (58)	1,1 (0,6-1,8)	0,75
Kardiomyopatie	4 (5,1)	32 (20)	0,2 (0,1-0,6)	<0,01*	7 (7,5)	32 (19)	0,3 (0,1-0,8)	0,01*
Arytmická příčina	3 (3,8)	15 (9,3)	0,4 (0,1-1,4)	0,13	3 (3,2)	15 (9,1)	0,3 (0,1-1,2)	0,07
Ostatní kardiologické	5 (6,3)	8 (5,0)	1,3 (0,4-4,1)	0,66	5 (5,3)	9 (5,5)	1,0 (0,3-3,0)	0,96
Respirační selhání	12 (15)	5 (3,1)	5,6 (1,9-16)	<0,001*	17 (18)	4 (2,4)	8,9 (2,9-27)	<0,0001*

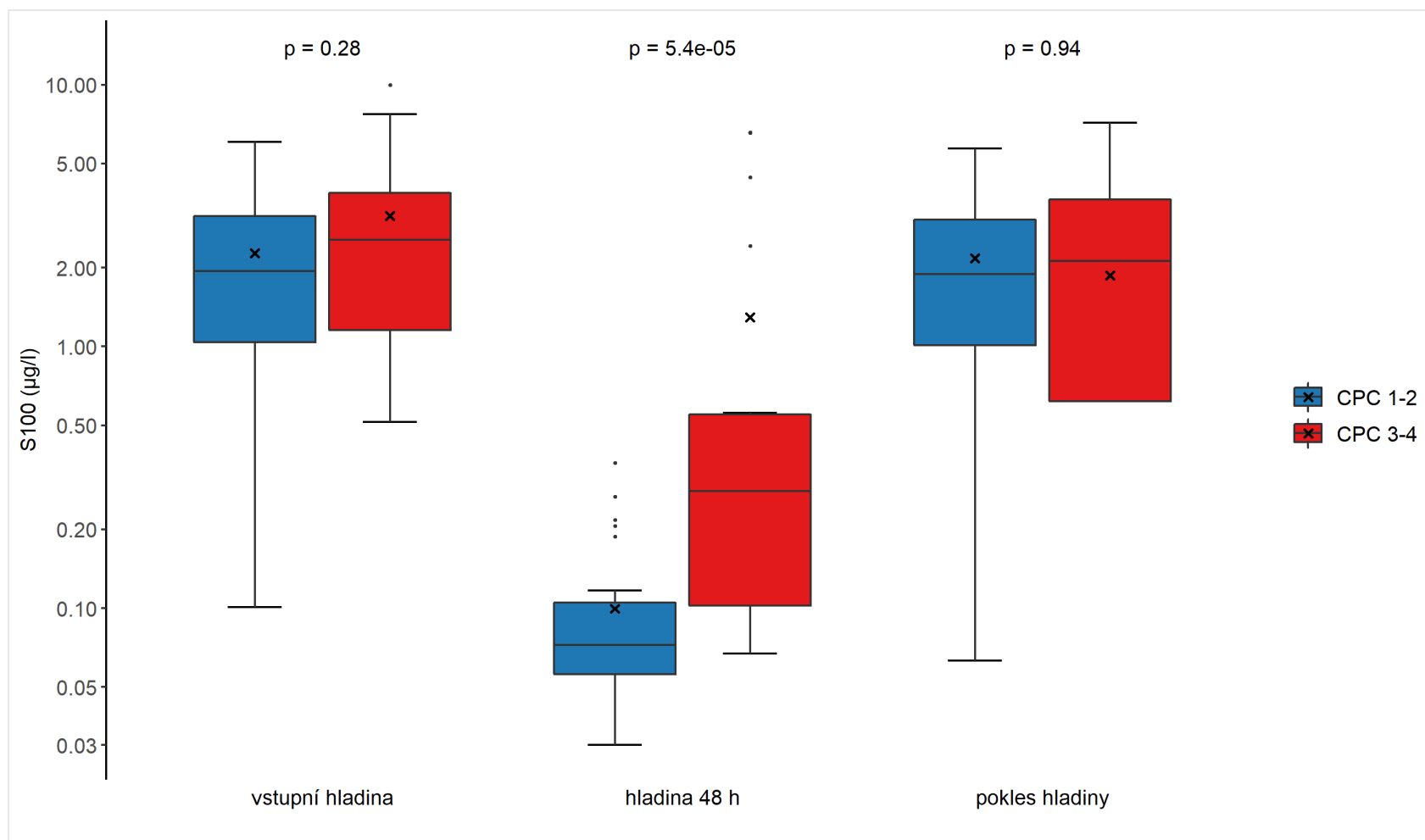
Hodnoty jsou vyjádřeny jako absolutní četnost (%), průměr ± standardní odchylka, nebo medián [dolní kvartil – horní kvartil]. Odds ratio a 95 % CI pro kontinuální proměnné jsou uvedeny pro jednotku změny v regresoru mimo hladin S100, kde je kalkulace provedena pro rozdíl 0,1 µg/l. CPC bylo posuzováno pouze u pacientů, kteří byli naživu > 72h po přijetí k hospitalizaci (n = 263), bylo hodnoceno nejlepší CPC skóre během šesti měsíců. ^a n = 237. ^b n = 217. ^c n = 213. ^d n = 50. ^e n = 48. ^f n = 23. ^g n = 251. ^h Po vyloučení 24 pacientů s neurčenou diagnózou. CI – confidence interval, konfidenční interval; CPC – Cerebral Performance Category; EKG – elektrokardiografie; ICHS – ischemická choroba srdeční; KT/KF – komorová tachykardie/fibrilace; LBBB – left bundle branch block, blok levého raménka Tawarova; NIRS - near-infrared spectroscopy, spektroskopie v blízké infračervené oblasti; ROSC – return of spontaneous circulation; návrat spontánního oběhu; rSO₂ - regionální saturace mozku kyslíkem.

4.3.1. Protein S100

Z 48 pacientů mělo 30 (63 %) příznivý neurologický výsledek (CPC 1-2) a 18 (38 %) nepříznivý výsledek (CPC 3-4) šest měsíců po OHCA (*Obrázek 8*). Dvacet pacientů zemřelo (42 %), z nich 15 na ireverzibilní poškození mozku.

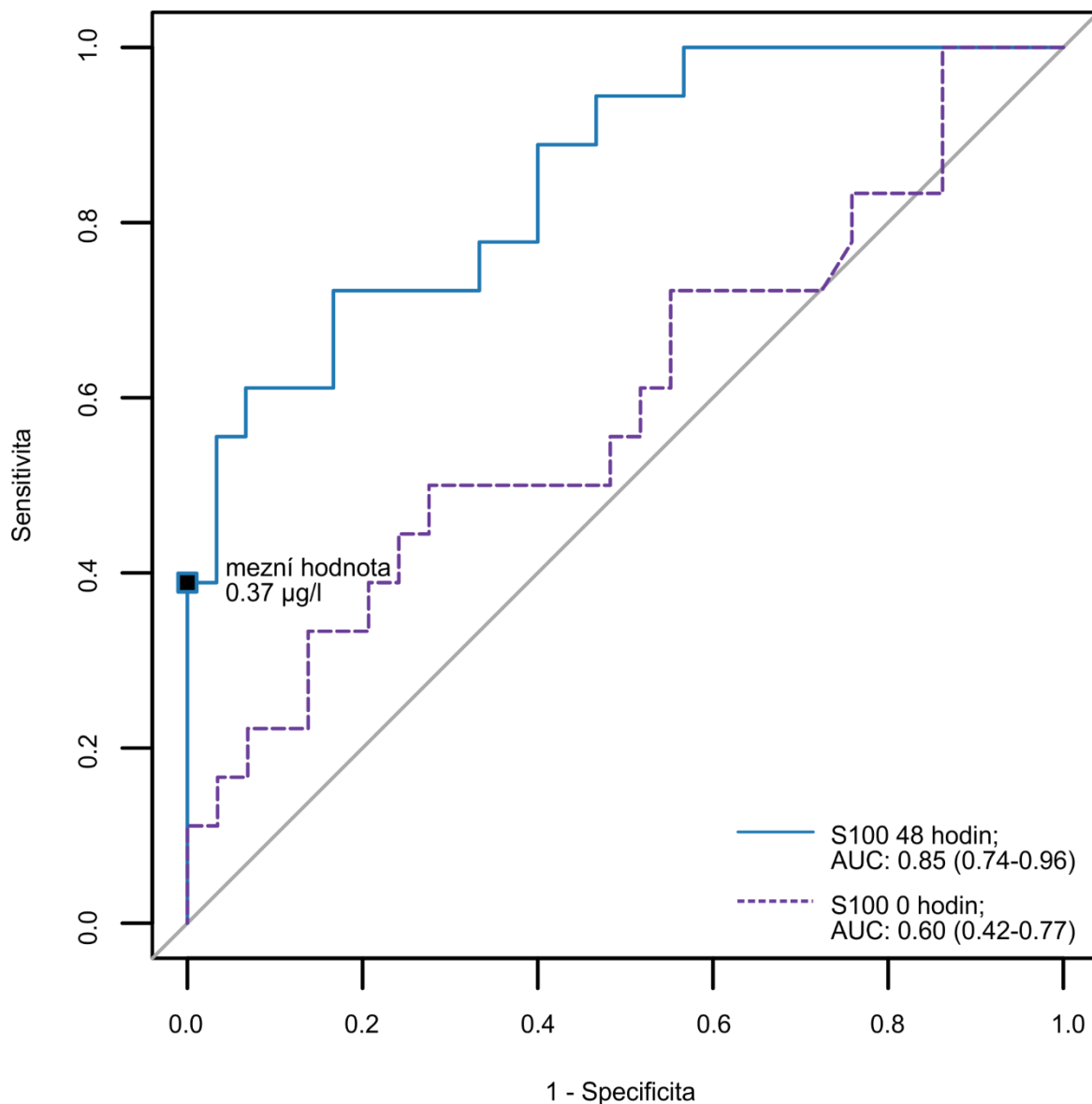
Prokázali jsme asociaci mezi hladinou S100 za 48 h po přijetí s nejlepším CPC během šesti měsíců (*Tabulka 7*). Na druhou stranu nejlepší neurologický výsledek není závislý na hladině S100 při přijetí k hospitalizaci (0 h) a na absolutním poklesu hladin během 48 h (*Obrázek 9*). Plocha pod ROC křivkou pro hladiny S100 za 48 h v predikci šestiměsíčního CPC je 0,85 (CI 0,74 - 0,96) (*Obrázek 10*). Za 48 h po příjmu k hospitalizaci měla hladina S100 $\geq 0,37 \mu\text{g/l}$ 100 % specificitu a 39 % sensitivitu v predikci nepříznivého šestiměsíčního neurologického výsledku (*Tabulka 8*). Nejvyšší hodnota Youdenova indexu (0,56) je dosažena při 48hodinové hladině S100 $0,12 \mu\text{g/l}$, vykazuje však vysokou falešně pozitivní hodnotu pro nepříznivý neurologický výsledek (17 %).

Tabulka 9 ukazuje asociaci jednotlivých klinických proměnných a 48 h hladiny S100 $\geq 0,37 \mu\text{g/l}$. Aktivní kouření cigaret je přitom jediným statisticky signifikantním prediktorem nižších hladin sérového proteinu S100. Hladiny S100 však nebyly ovlivněny ani resuscitačními charakteristikami ani srdeční funkcí.



Obrázek 9 Srovnání hladin S100 mezi pacienty s příznivým a nepříznivým neurologickým výsledkem

V rámci analýzy bylo určeno nejlepší (numericky nejnižší) CPC skóre mezi 72 h po příjmu k hospitalizaci a šesti měsíci, toto skóre bylo dichotomizováno na CPC 1-2 vs. 3-4. Krabicový graf pro S100 v době příjmu k hospitalizaci, po 48 h a pro rozdíl mezi těmito časovými body je zobrazen na logaritmické stupnici. Křížky (x) označují aritmetický průměr. CPC – Cerebral Performance Category.



Obrázek 10 ROC křivka pro protein S100 v predikci neurologického výsledku

V rámci analýzy bylo určeno nejlepší (numericky nejnižší) CPC skóre mezi 72 h po příjmu k hospitalizaci a šesti měsíci, toto skóre bylo dichotomizováno na CPC 1-2 vs. 3-4. Následně byla nakreslena ROC křivka pro S100 při příjmu k hospitalizaci (0 h) a za 48 h pro tento dichotomický neurologický výsledek, následně byly spočteny odpovídající plochy pod křivkou s 95 % konfidenčními intervaly (v závorkách). AUC - Area Under the Curve, plocha pod křivkou; CPC – Cerebral Performance Category; ROC - Receiver Operating Characteristic, prahová operační charakteristika.

Tabulka 8 Mezní hladiny sérového S100 za 48 h pro predikci nepříznivého neurologického výsledku

Mezní hodnota (µg/l)	Falešně pozitivní % [95% CI]	Specifická % [95 % CI]	Sensitivita % [95% CI]
≥ 0.12	17 [6 - 34] ^a	83 [66 - 94]	72 [47 - 89]
≥ 0.21	13 [4 - 30]	87 [70 - 96]	61 [37 - 82]
≥ 0.22	10 [2 - 26]	90 [74 - 98]	61 [37 - 82]
≥ 0.27	7 [1 - 21]	93 [79 - 99]	56 [33 - 77]
≥ 0.36	3 [0 - 17]	97 [83 - 100]	39 [18 - 63]
≥ 0.37	0 [0 - 11]	100 [89 - 100]	39 [18 - 63]

K analýze bylo určeno nejlepší (numericky nejnižší) CPC skóre mezi 72 h po příjmu k hospitalizaci a šesti měsíci, toto skóre bylo dichotomizováno na CPC 1-2 vs. 3-4. Následně byla spočtena diskriminační schopnost S100 za 48 h pro CPC 3-4. ^a Youdenův index. CI - confidence interval, konfidenční interval.

Tabulka 9 Asociace klinických proměnných a mezní hodnoty sérového S100 0,37 µg/l za 48 h

	hladina S100		Odds ratio (95% CI)	P-hodnota
	≥ 0.37 µg/l n = 7	< 0.37 µg/l n = 41		
Klinické charakteristiky				
Věk (roky)	65 ± 14	61 ± 12	1.0 (1.0-1.1)	0.41
Muži	6 (86)	34 (83)	1.2 (0.1-12)	0.85
Komorbidity:				
Diabetes mellitus	0 (0)	7 (17)	0.3 (0.0-6.0)	0.57
Arteriální hypertenze	6 (86)	25 (61)	3.8 (0.4-35)	0.21
Kouření	0 (0)	22 (54)	0.1 (0.0-1.1)	0.01*
Dyslipidémie	3 (43)	13 (32)	1.6 (0.3-8.3)	0.67
Anamnéza ischemické choroby srdeční	2 (29)	10 (24)	1.2 (0.2-7.4)	1.00
Resuscitační charakteristiky				
Přítomnost svědků	7 (100)	36 (88)	2.3 (0.1-45)	1.00
Provedení základní resuscitace	6 (86)	34 (83)	1.2 (0.1-12)	1.00
KT/KF při prvním kontaktu	4 (57)	34 (83)	0.3 (0.0-1.5)	0.15
Základní resuscitace (min)	12 [8-13]	9 [6-10]	1.2 (0.9-1.7)	0.14
Rozšířená resuscitace (min)	15 [15-45]	18 [10-21]	1.0 (1.0-1.1)	0.52
Normální fotoreakce vstupně	6 (86)	39 (95)	0.3 (0.0-3.9)	0.38
Elektrokardiografie				
ST elevace nebo LBBB	4 (57)	20 (49)	1.4 (0.3-7.1)	1.00
ST deprese ≥ 0,1 mV ve ≥ 2 svodech	4 (57)	14 (34)	2.6 (0.5-13)	0.40
Blok pravého raménka Tawarova	2 (29)	4 (10)	3.7 (0.5-26)	0.21
EKG bez ischemických změn	1 (14)	8 (20)	0.7 (0.1-6.5)	1.00
Ejekční frakce levé komory (%)	41 ± 14	35 ± 12	1.0 (1.0-1.1)	0.23
Biomarkery				
Laktát vstupně (mmol/l)	4.4 [2.8-15]	3.0 [2.5-5.6]	1.2 (1.0-1.6)	0.13
Ultrasenzitivní troponin T vstupně (mg/l)	107 [78-332]	128 [49-244]	1.0 (1.0-1.0)	0.53
NIRS od napojení				
rSO ₂ : \bar{x} (5 min od napojení) (%)	71 [64-73]	69 [65-74]	1,0 (0,7-1,3)	0,79
rSO ₂ : \bar{x} (24 h od napojení) (%)	69 [65-76]	68 [64-71]	1,2 (0,9-1,6)	0,43

Intenzivní péče

Tělesná teplota vstupně (°C)	35.4 ± 1.0	35.7 ± 0.7	0.5 (0.1-1.7)	0.33
Čas ROSC → zahájení chlazení (h)	0,7 [0,6-0,9]	0,5 [0,3-0,8]	5,7 (0,6-61)	0,22
Čas ROSC → cílové rozmezí teplot (h)	0,9 [0,7-1,7]	1,3 [0,7-2,7]	0,6 (0,2-1,2)	0,55
Teplota během hypotermie (°C)	34.3 ± 0.7	34.4 ± 0.6	0.7 (0.2-2.8)	0.58
Doba v cílovém rozmezí teplot (h)	20 [14-26]	22 [15-26]	1.0 (0.9-1.2)	0.92
Revaskularizace emergentní	1 (14)	17 (41)	0.2 (0.0-2.1)	0.23
Potřeba katecholaminů	6 (86)	19 (46)	7 (0.8-63)	0.10
Délka hospitalizace (dny)	5 [3-6]	6 [5-8]	0.8 (0.5-1.1)	0.23

Konečné diagnózy^a

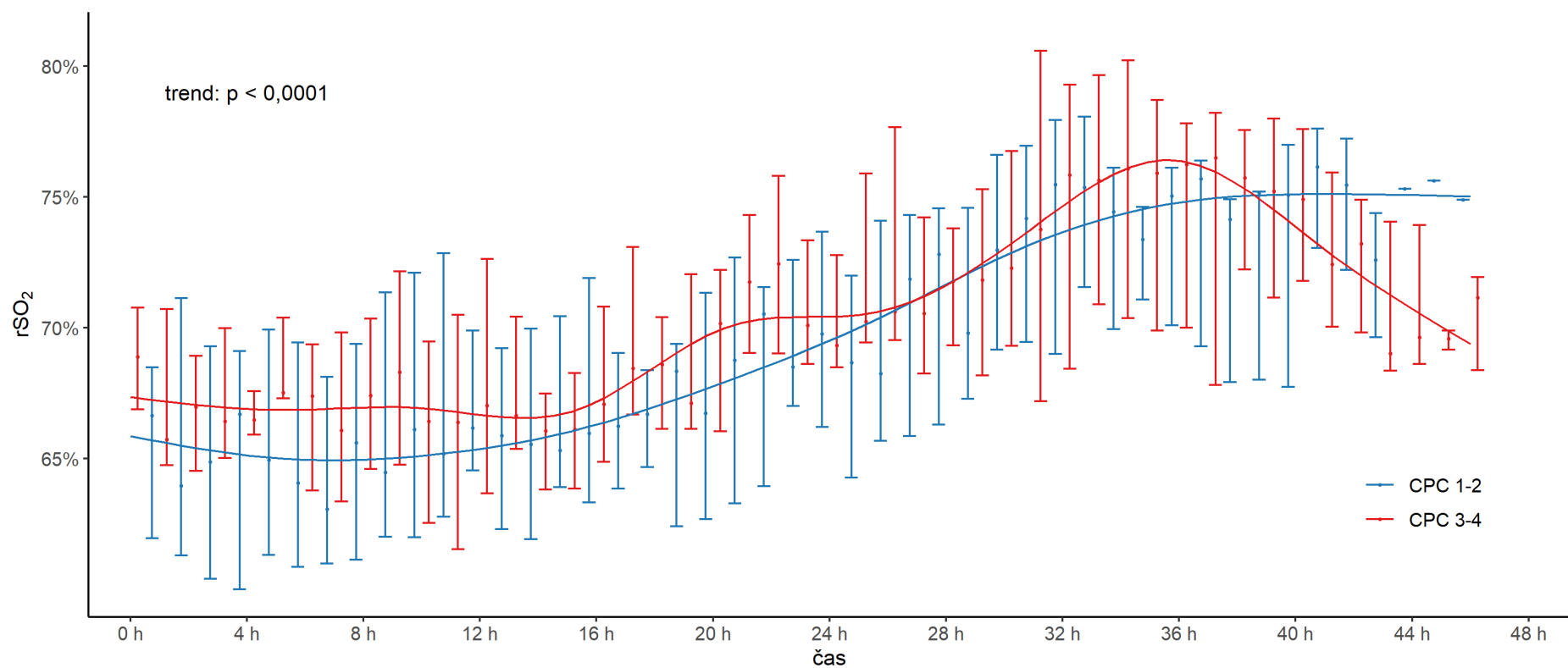
Akutní koronární syndrom	4 (80)	29 (73)	1,5 (0,2-15)	1,00
Nekardiální příčina	1 (20)	5 (13)	1,8 (0,2-19)	0,52

Hodnoty jsou vyjádřeny jako absolutní četnost (%), průměr ± standardní odchylka, nebo medián [dolní kvartil – horní kvartil]. Odds ratio a 95 % CI pro kontinuální proměnné jsou uvedeny pro jednotku změny v regresoru. V případě nulové hodnoty v kontingenční tabulce jsme provedli korekci podle Haldane-Anscombe, proto může konfidenční interval obsahovat hodnotu 1,0, ačkoliv $p < 0,05$. ^a Po vyloučení tří pacientů s neurčenou diagnózou (dvou s hladinou S100 $\geq 0,37$ $\mu\text{g/l}$ a jednoho s hladinou $< 0,37$ $\mu\text{g/l}$). CI - confidence interval, konfidenční interval; EKG – elektrokardiogram; KT/KF - komorová tachykardie/fibrilace; LBBB - left bundle branch block, blok levého raménka Tawarova; NIRS - near-infrared spectroscopy, spektroskopie v blízké infračervené oblasti; ROSC - return of spontaneous circulation, návrat spontánního oběhu; rSO₂ - regionální saturace mozku kyslíkem.

4.3.2. Regionální saturace mozku kyslíkem

Z 23 pacientů mělo 13 (57 %) příznivý neurologický výsledek (CPC 1-2) a deset (43 %) nepříznivý výsledek (CPC 3-4) šest měsíců po OHCA (*Obrázek 8*). Dvanáct pacientů zemřelo (52 %), z nich deset na ireverzibilní poškození mozku.

Medián snímání rSO_2 ve skupině s CPC 3-4 byl 47 h [42-63] oproti 36 h [26-44] ve skupině s CPC 1-2. Neprokázali jsme asociaci mezi nejlepším CPC během šesti měsíců a rSO_2 při přijetí k hospitalizaci, průměrem rSO_2 v prvních pěti minutách ani 24 hodinách od zahájení záznamu regionálních saturací mozku (*Tabulka 7*). *Obrázek 11* ukazuje mediány rSO_2 v prvních 48 h hospitalizace v závislosti na nejlepším dosaženém CPC během šesti měsíců. I když se mezikvartilová rozpětí regionálních saturací v obou skupinách (CPC 1-2 oproti 3-4) překrývají, v zobecněném aditivním modelu je patrný rozdílný časový trend rSO_2 , kdy zejména v prvních 24 h hospitalizace jsou rSO_2 ve skupině CPC 3-4 vyšší a více fluktuují.



Obrázek 11 Časový vývoj regionální saturace mozku kyslíkem v závislosti na neurologickém výsledku

K analýze bylo určeno nejlepší (numericky nejvyšší) CPC skóre mezi 72 h po příjmu k hospitalizaci a šesti měsíci, toto skóre bylo dichotomizováno na CPC 1-2 vs. 3-4. Byly spočteny průměrné hodinové rSO_2 pro každého pacienta a následně vykresleny mediány a mezikvartilová rozpětí těchto průměrných hodnot do grafu pro obě dichotomizované skupiny. Poté byla metodou zobecněného aditivního modelu modelována křivka pro časový trend rSO_2 v obou skupinách a spočtena významnost hladkých členů. CPC – Cerebral Performance Category; rSO_2 - regionální saturace mozku kyslíkem.

5. Diskuze

5.1. Načasování koronarografie u pacientů bez elevací ST úseku

Obraz ST elevací či LBBB na EKG při příjmu k hospitalizaci neměly v našem registru téměř dvě třetiny pacientů. U těchto nemocných zpravidla není v úvodu jasné, jestli je příčinou srdeční zástavy NSTEMI-ACS nebo nějaký jiný patologický stav. Nezávisle na etiologii OHCA se však mortalita ani neurologický výsledek pacientů neliší mezi skupinou referovanou k emergentní SKG a tou, u níž na základě klinického úsudku bylo primárně postupováno konzervativně.

Identifikovat ACS u pacientů v bezvědomí po OHCA může být z pohledu eventuální koronární revaskularizace velmi důležité. V této práci demonstrujeme, že u komatozních přeživších po OHCA nejsou vstupní hladiny srdečního troponinu schopné diferencovat mezi těmi s NSTEMI-ACS a bez ACS. Podobná zjištění potvrdili i ostatní autoři [25,91-93]. Na druhou stranu retrospektivně identifikujeme pět klinických proměnných, které mohou pomoci k rozpoznání NSTEMI-ACS s dostatečnou diskriminační schopností. Těmito faktory jsou vyšší věk, anamnéza ICHS, přítomnost defibrilovatelného rytmu při prvním zdravotnickém kontaktu, významné deprese ST úseku na EKG a nižší ejekční frakce levé komory srdeční při vstupní vyšetření.

Ačkoliv jsou výše zmíněné markery ischemické etiologie OHCA na první pohled zřejmé, ve skutečnosti vedla k indikaci emergentní SKG pouze přítomnost defibrilovatelného rytmu a deprese ST úseku na EKG. Pokud bylo načasování koronarografie ponecháno čistě na rozhodnutí ošetřujícího lékaře, byla emergentní SKG provedeno pouze u necelé čtvrtiny pacientů. Klinické rozhodnutí o emergentním pro-

vedení SKG či primárně konzervativním postupu však nevedlo k ovlivnění šestiměsíční mortality ani neurologického stavu.

Nabízejí se tato vysvětlení pro výše uvedená zjištění:

- (1) načasování SKG má pouze okrajový vliv na výsledek komatózních pacientů po OHCA s NSTEMI-ACS;
- (2) provedení laické resuscitace, přítomnost defibrilovatelného rytmu při prvním kontaktu, depresí úseku ST na vstupním EKG a možná další faktory nezachycené v registru vedly ošetřující lékaře k rozpoznání pacientů s NSTEMI-ACS s předpokládaným příznivým neurologickým výsledkem. U těchto nemocných tak emergentní SKG mohla mít skutečný benefit; následně tak měla tato skupina pacientů stejný klinický výsledek jako skupina s konzervativním postupem v úvodu hospitalizace.

Práce o srovnatelnosti emergentní SKG a primárně konzervativního postupu založená na analýze menší kohorty pacientů ($n = 99$) byla našim pracovištěm publikována již v roce 2015 [94]. V té době byla v doporučených postupech preferována okamžitá SKG u všech přeživších po OHCA nezávisle na EKG nálezů, mimo pacientů s jasnou nekoronární příčinou zástavy [95]; klinická evidence byla založena výhradně na observačních datech [96-99]. V letech 2019 a 2021 byly publikovány výsledky dvou randomizovaných studií u pacientů v kómatu po OHCA bez elevací ST úseku na EKG srovnávajících okamžité nebo odložené provedení SKG až po neurologickém zotavení [26,27]. Tyto práce nejenže neprokázaly rozdíl v 30denní a 90denní mortalitě mezi skupinami, emergentní provedení SKG dokonce vedlo k numericky nižšímu přežívání a k významnému prodloužení doby do cílové tělesné teploty při chlazení pacientů.

V návaznosti na tato zjištění by mělo být zváženo odložené provedení SKG, tj. po ozřejmění příznivého neurologického stavu po OHCA [28].

Ze současného pohledu je analýza našeho registru přínosná z těchto důvodů:

- (1) potvrzuje výsledky randomizovaných studií ve smyslu absence benefitu emergentní SKG, a to na datech z reálné medicínské praxe;
- (2) prodlužuje sledování a analyzuje klinický stav za šest měsíců po OHCA u všech pacientů;
- (3) ukazuje, že na rozdíl od velkých randomizovaných studií, nevede provedení okamžité SKG k prodloužení doby do dosažení cílové tělesné teploty během hypotermie; navíc poskytuje informace o nízkém počtu komplikací ve skupině emergentní SKG, a tak o její bezpečnosti.

Naše studie je limitována retrospektivním designem a menším souborem pacientů. Současně jsme si vědomi selekční bias - naše instituce je totiž terciárním kardiologickým pracovištěm. Některé posádky RZS tak mohly do našeho centra preferenčně směřovat pacienty se suspektní kardiální etiologií zástavy oběhu. Srdeční příčinu zástavy však lze předpokládat u téměř všech pacientů po netraumatické OHCA.

5.2. Cílové rozmezí teplot při hypotermii

Naše analýza neprokazuje rozdíl mezi šestiměsíčním neurologickým výsledkem mezi komatózními pacienty po OHCA s hypotermií cílenou na 34 – 36 °C oproti 32 – 34 °C. Zdá se však, že udržování vyššího teplotního rozmezí je bezpečnější, protože tyto nemocní mají méně akutních klinických komplikací.

Na druhou stranu, šestiměsíční mortalita byla u pacientů s hypotermií v rozmezí teplot 34 – 36 °C vyšší; o vysvětlení tohoto jevu můžeme spekulovat:

- (1) existuje mechanismus hypotermie cílené na 32 – 34 °C, který sice nevede ke zlepšení neurologického výsledku, ale ke zlepšení přežití – toto vysvětlení se zdá nepravděpodobné, protože z patofyziologického pohledu je přínosem hypotermie po OHCA právě její neuroprotektivní efekt; anebo
- (2) je příčinná souvislost mezi vyšší mortalitou a zařazením do registru terapeutické hypotermie po roce 2014. Od tohoto roku totiž došlo k nárůstu rizikovějších pacientů po OHCA, kteří byli starší, měli méně často defibrilovatelný rytmus při prvním kontaktu a měli nižší výskyt ACS ve prospěch respiračního selhání oproti pacientům před rokem 2014. Toto je v registru reflektováno vyšším výskytem všech typů šoku, reinfarktů a srdečního selhání vedoucím k vyšší šestiměsíční mortalitě u pacientů chlazených k tělesné teplotě 34 – 36°C. Je třeba zdůraznit, že jsme mezi oběma rozmezími teplot neprokázali rozdíl v ukazateli úmrtí do 180 dní na smrt mozku, nebo z důvodu ukončení život udržující léčby. Na základě tohoto zjištění lze potvrdit, že nadúmrtnost pacientů od roku 2014 nebyla z neurologických příčin.

V animálních studiích bylo demonstrováno, že hypotermie cílená na 32 – 34 °C a zahájená brzy po obnově oběhu zmenšuje poškození mozku snížením metabolismu

neuronů, systémového zánětu a ischemicko-reperfúzního poškození [29,31,32,100]. Tyto nálezy byly před dvěma dekádami klinicky potvrzeny dvěma randomizovanými studiemi u pacientů v bezvědomí po OHCA: nemocní s hypotermií cílenou na 32 – 34 °C po dobu 12 – 24 h měli lepší neurologický výsledek v porovnání s těmi, kteří nebyli vůbec chlazení [37,38]. Na základě těchto prací se v posledních desetiletích stala kontrola teploty standardem léčby pro všechny pacienty [42,45,101].

Udržování konkrétní cílové teploty v pásmu hypotermie však bylo a je stále kontroverzní [42,45]. Zatímco pokles teploty vede k proporcionálnímu poklesu metabolismu mozku [102], současně dochází k nárůstu akutních komplikací. Známymi vedlejšími účinky hypotermie jsou: zvýšené riziko infekce navozené imunosupresí, relativní hypovolémie vedoucí k hypotenzii, bradykardie s poklesem srdečního výdeje, elektrolytové poruchy vedoucí k arytmiím, snížená clearance léků, insulinová rezistence a mírná koagulopatie [103]. Je možné, že některé z těchto komplikací antagonizují klinický benefit hypotermie.

Velká randomizovaná studie srovnávající cílovou teplotu 33 °C proti 36 °C, kde 80 % pacientů mělo defibrilovatelný rytmus při prvním kontaktu, neprokázala rozdíl mezi mortalitou a neurologickým postižením za šest měsíců po zástavě [39]. Později námi publikovaná analýza registru pacientů po OHCA (n = 175), kde jsme byli proponenty vyššího teplotního rozmezí (34 – 36 °C) v rámci hypotermie prokázala, že skupina pacientů 34 – 36 °C oproti 32 – 34 °C sice měla stejné přežívání i neurologický výsledek, ve skupině s nižším cílovým rozmezím se však vyskytlo více akutních komplikací [104]. Další randomizovaná studie poskytla důkazy pro neurologický benefit cílové teploty 33 °C oproti 37 °C u pacientů s asystolií či elektromechanickou disociací [40].

Recentně prezentované výsledky zatím největší randomizované studie v oblasti kontroly teploty po OHCA ukazují na stejnou účinnost hypotermie na 33 °C jako normotermie při zabránění teplotě jádra > 37,7 °C [41]; v návaznosti na tato data je nyní doporučována u pacientů po KPR aktivní monitorace tělesné teploty s předcházením horečky po dobu 72 h, není však jasné stanovisko k cílové tělesné teplotě v rozmezí 32 – 37,7 °C [42].

Naše studie poskytuje důležitá data z reálné medicínské praxe. V souladu se studií Nielsena et al. [39], které se náš soubor i s ohledem na zastoupení defibrilovatelného rytmu nejvíce podobá, nepřináší cílení nižší tělesné teploty (< 34 °C) během hypotermie žádný benefit pro komatózní pacienty po OHCA. Naopak, udržování nižší teploty častěji vede k akutním klinickým komplikacím.

Přestože je již k dispozici řada výsledků z randomizovaných studií v oblasti kontroly teploty po OHCA, v reální praxi se konkrétní cílové teploty během této intervence, a zvláště rozhodnutí o provádění hypotermie, nebo řízené normotermie, na jednotlivých pracovištích liší, což je dáno obtížnou interpretací dostupné evidence. I největší dosud publikovaná studie Dankiewiczze a spol. totiž vyvolává kontroverze [41]:

(1) v hypotermickém rameni této studie dosahovala doba od ROSC k dosažení tělesné teploty ≤ 34 °C 4,8 hodiny, což se jeví jako příliš dlouhý čas pro neurologický benefit. V animálních studiích je totiž rychlost zchlazení důležitým předpokladem pro dobrý neurologický výsledek [105]. Na druhou stranu, klinický přínos přednemocničního chlazení jako metody rychlého dosažení cílové tělesné teploty nebyl prokázán [43];

(2) navíc ve studii jako celku byla vysoká proporce pacientů po laické resuscitaci, což neodpovídá celosvětové realitě [106]. Zdá se, že největšího efektu hypotermie je dosaženo právě při absenci laické resuscitace [107].

Budoucí klinický výzkum v oblasti kontroly teploty po KPR se bude soustředit na protokoly se striktní definicí časů do zahájení chlazení po ROSC a do dosažení cílové tělesné teploty (tj. rychlosti chlazení), na podskupinu pacientů po OHCA bez laické resuscitace a v neposlední řadě na srovnání neurologického výsledku pacientů s kontrolou teploty a zcela bez jejího ovlivňování včetně akceptování horečky. Do té doby lze v souladu s aktuální evidencí doporučit pro všechny pacienty v bezvědomí po OHCA aktivní kontrolu teploty jádra se zabráněním horečce po dobu 72 h [42].

Limitací naší studie je observační design a nízký počet nemocných. Výběrovou chybou je referování pacientů posádkami RZS - na naše pracoviště mohou být preferenčně transportováni nemocní se srdeční příčinou zástavy a pacienti s nekardiální etiologií spíše na všeobecné JIP jiných nemocnic. Další výběrová chyba vznikla na základě času zařazení do registru – v posledních letech, kdy byly cíleny vyšší teploty během hypotermie, vzrostla současně rizikovost pacientů po OHCA. Z pohledu klinických výsledků však mohou proti této vyšší rizikovosti působit pokroky v intenzivní péči, častější používání lékových stentů či chladících katetrů. Těmi je tělesná teplota mnohem přesněji regulována, avšak chybí důkazy o ovlivnění prognózy pacientů [108,109].

5.3. Prognostické parametry

V homogenní populaci přeživších po OHCA v bezvědomí podstupujících hypotermii jsou vyšší hladina proteinu S100 za 48 h po příjmu k hospitalizaci, *dřívější* dosažení cílové teploty při kontrole teploty a mužské pohlaví asociovány s nepříznivým šestiměsíčním CPC. Na druhou stranu, nejlepší neurologický výsledek není závislý na hladině S100 při přijetí k hospitalizaci ani na žádné z námi analyzovaných hodnot rSO₂ měřených nad frontálním kortexem. Je třeba zdůraznit, že hladina proteinu S100 je ze všech proměnných v mnohorozměrné analýze nejsilnějším prediktorem nejlepšího šestiměsíčního CPC. Užitím mezní hodnoty proteinu S100 $\geq 0,37 \mu\text{g/l}$ můžeme určit nepříznivý neurologický výsledek s 39 % senzitivitou a 100 % specificitou. Tento biomarker tak může významně pomoci v neurologické prognostikaci, zvláště u pacientů, kteří jsou stále v bezvědomí 48 h po zástavě oběhu.

Rozhodování lékařského týmu u pacientů v kómatu po OHCA je velmi obtížné. Zejména je u nich důležité minimalizovat riziko falešně pesimistické předpovědi, falešná pozitivita diagnostických testů má být nulová [47]. Výhodou biomarkerů nad ostatními prognostickými modalitami jsou kvantitativní výsledky a pravděpodobná nezávislost na analgosedaci [47]. Námi analyzovaný konkrétní typ proteinu S100 (S100B) se exprimuje zejména v astrocytech centrální nervové soustavy, kde stimuluje buněčné procesy jako proliferaci, diferenciaci a regulaci intracelulárního Ca²⁺ [110,111]. Extracerebrálně se uvolňuje mimo jiné z myofibril kosterního svalstva, chondrocytů a adipocytů [112,113]. Tyto zdroje se mohou podílet na falešné pozitivitě vyšších vstupních hladin S100 u pacientů po OHCA, protože součástí standardní KPR je nepřímá

srdeční masáž. V naší kohortě pacientů nepredikovali hladiny S100 při přijetí k hospitalizaci neurologický výsledek.

Asociace mezi 48 h sérovou hladinou S100 a neurologickým výsledkem v naší kohortě byla publikována v roce 2021 [114] a koresponduje s přechozími observačními studiemi, kde S100 měřený v různých časech po cirkulační zástavě predikoval neurologický stav [56-62,64,65,68-75]; avšak pouze několik studií prokázalo asociaci i v mnohorozměrné analýze [68,69,71,75]. Dodnes veškerá publikovaná evidence má nedostatky, protože zahrnovala heterogenní populace [56-61], nebo v nich nebyla rutinně provedena kontrola teploty, která je aktuálně standardem poresuscitační péče [61-71].

V roce 2017 byla publikována subanalýza biobanky studie „TTM“, která posuzovala sérové hladiny S100 u 687 pacientů po OHCA [39,72]. Po adjustaci na relevantní klinické proměnné autoři neprokázali nezávislou prediktivní hodnotu hladin S100 měřených 24, 48 nebo 72 h po zástavě oběhu. Tato podstudie porovnávala hladiny S100 s *definitivním* CPC skóre za šest měsíců včetně mortality ze všech příčin, která byla hodnocena jako CPC 5. To je právě slabou stránkou této práce, protože hladiny S100 z principu nemohou být použity v predikci mortality ze všech příčin. Abychom se vyvarovali této chyby v naší kohortě, analyzovali jsme v naší práci pouze nejlepší dosažené CPC skóre od 72 h do šesti měsíců po OHCA, a to v průběhu hospitalizace i po ní. Například dva naši pacienti, kteří se neurologicky zotavili v prvních dnech po OHCA (oba CPC 1), následně zemřeli z kardiálních příčin; oba tak v naší analýze figurují jako CPC 1. Na druhou stranu, nikdo s dosaženým CPC 1-2 v našem souboru nezemřel na poškození mozku. Věříme, že naše relevantnější definice neurologického ukazatele je hlavním důvodem, proč se naše výsledky liší od studie „TTM“.

V našem souboru zjištěnou nezávislou asociaci mužského pohlaví s horším neurologickým výsledkem lze do určité míry vysvětlit častějšími komorbiditami, jako častější anamnézou ICHS, a následně delší dobou rozšířené resuscitace. Obecně jsou však ženy oproti mužům stran resuscitační a poresuscitační péče znevýhodněny – méně často jsou laicky resuscitovány, dochází k delším prodlevám při analýze rytmu i zahájení resuscitace během rozšířené resuscitace, ze strany zdravotníků není u nich při KPR dostatečná adherence k doporučeným postupům [115]. Nelze proto vyloučit, že vzhledem k těmto faktorům jsou do naší nemocnice častěji referovány ženy, které vzhledem ke kratší resuscitaci dosahují lepších neurologických výsledků.

Rychlejší dosažení cílové tělesné teploty během indukce hypotermie je dalším faktorem nezávisle asociovaným s nepříznivým CPC skóre, ačkoliv vstupní tělesné teploty byly v obou podskupinách neurologického výsledku totožné. Příčinou je pravděpodobně narušená termoregulace při poškození centrálního hypotalamického termostatu při závažnější globální ischemii [116-118]. Nepředpokládáme kauzální vztah mezi rychlejším chlazením pacientů a nepříznivým neurologickým stavem, opak byl prokázán v animálních studiích [105].

Žádná z námi analyzovaných hodnot regionální saturace mozku (vstupní, průměr prvních 5 min a 24 h) nedokázala předpovědět nejlepší neurologický výsledek pacientů během šesti měsíců. Limitací studií zabývajících se regionální saturací mozku po KPR v predikci neurologického výsledku je opět zahrnutí smrti ze všech příčin jako CPC 5 do kombinovaného ukazatele nepříznivé neurologické prognózy (viz výše) [79,81,83,84]. Zdá se, že vstupní rSO_2 koreluje s CPC skóre pouze při mezní hodnotě $< 42 \%$ pro nepříznivý neurologický výsledek [81], tak nízká hodnota však nebyla

v našem souboru v úvodu vůbec zaznamenána. Námi zjištěná absence signifikantního rozdílu v hodnotách rSO_2 mezi skupinami je analogická výsledkům největší dosud publikované analýzy Jakkuly a spol. srovnávající medián rSO_2 v prvních 36 h hospitalizace [83], ale i další studii srovnávající průměrnou hodnotu rSO_2 v prvních 48 h [84]. Naše výsledky jsou v rozporu s další studií, která však obsahovala smíšené spektrum pacientů po cirkulační zástavě včetně nemocniční zástavy oběhu a analyzovala pouze mediány hodnot rSO_2 v určitých časových bodech [79]. Zajímavé je, že v našem souboru byly u pacientů s nepříznivým neurologickým výsledkem nalezeny numericky vyšší hodnoty a větší fluktuační rSO_2 vyjádřené signifikantním rozdílem časového trendu rSO_2 . Tyto fenomény můžeme vysvětlit následujícími mechanismy:

- (1) po závažné globální ischemii dochází k poklesu metabolismu mozku, a tak nižší extrakci O_2 . Proto jsou hodnoty rSO_2 u pacientů s nepříznivým neurologickým výsledkem numericky vyšší [119]. Spektroskopie v blízké infračervené oblasti totiž měří z až 75 % množství O_2 ve venózní krvi, a tak rSO_2 neodpovídá pouze dodávce O_2 do mozku, ale i jeho spotřebě [76];
- (2) při závažném poškození mozku dochází k narušení hypotalamického termostatu s větší citlivostí na fluktuační teplot při rozkolísaném externím chlazení, což vede ke změnám metabolismu mozku, a tak extrakce rSO_2 [102,116-118].

Je třeba zdůraznit, že v rámci klinického rozhodování u pacientů v kómatu po OHCA je nutné při prognostikaci použít multimodální přístup, který je založen na opakovaném neurologickém posouzení, a měl by zahrnovat některé z těchto parametrů: výsledky zobrazovacích metod, somatosenzorických evokovaných potenciálů, elektroencefalografie anebo kvantitativní pupilometrie [47,120]. Zhodnocení jednotlivých

prediktorů, jako hladiny S100 za 48 h po přijetí k hospitalizaci, je proto užitečným nástrojem, ale současně pouze jednou částí klinické mozaiky.

Naše výsledky mají své limity. Velikost studijní populace pro analýzu S100 byla kalkulována na základě dříve publikovaných dat. Ačkoliv jsme prokázali nezávislou asociaci mezi hladinou proteinu S100 a neurologickým výsledkem po adjustaci na další nezávislé proměnné, menší velikost souboru pacientů se promítla do širších CI ve statistické analýze. Pro rozdíl v hodnotách rSO_2 mezi CPC 1-2 oproti CPC 3-4 nebyla velikost studijní populace předem spočtena - v době designu studie totiž nebyla k dispozici prakticky žádná klinická data o regionální saturaci mozku po OHCA. Analýza rSO_2 je proto čistě explorativní. Stejně jako v předchozích oddílech této práce je přítomna výběrová chyba - lze předpokládat, že do naší nemocnice byli přednostně referováni pacienti s kardiální etiologií cirkulační zástavy a zjevné případy nekardiální příčiny OHCA byly transportovány na JIP jiných nemocnic. Tato bias však může být považována za výhodu, jelikož způsobila vysokou homogenitu naší populace. Naše výsledky tak mohou být lépe aplikovány na klinickou praxi kardiologických JIP. V neposlední řadě mohou být naše výsledky S100 ovlivněny automatizovanou metodou elektrochemiluminiscenční imunoanalytické sady Elecsys S100[®], která je však senzitivnější a rychlejší v porovnání se sadami jiných výrobců [121].

6. Závěry

Provedení emergentní SKG u pacientů v kómatu po srdeční zástavě bez elevací ST úseku nebo LBBB na EKG nebylo asociováno s lepším střednědobým přežíváním ani neurologickým výsledkem v porovnání s pacienty léčenými iniciálně konzervativně, u kterých byla SKG indikována až po neurologickém zotavení po terapeutické hypotermii. Oproti velkým randomizovaným studiím však emergentní načasování SKG nevedlo k poškození pacientů – k prodlevě do dosažení účinné hypotermie, ani k vyššímu výskytu komplikací. Měla by se proto zvážit emergentní SKG i u pacientů, u nichž lze na základě těchto faktorů předpokládat akutní koronární syndrom: vyšší věk, anamnéza ICHS, přítomnost defibrilovatelného rytmu při prvním zdravotnickém kontaktu, významné deprese ST úseku na EKG a nižší ejekční frakce levé komory srdeční při vstupní vyšetření.

Terapeutická hypotermie cílená na 34 – 36 °C je asociovaná s podobným neurologickým výsledkem, ale nižším výskytem akutních komplikací, než hypotermie cílená na 32 – 34 °C. Výsledky dosud největší randomizované studie neprokazující benefit hypotermie oproti „řízené normotermii“ jsou v kontradikci s animálními studii a je třeba objasnit tento rozpor. Je nutný další výzkum k určení optimálního rozmezí cílových hodnot při kontrole teploty.

V homogenní populaci přeživších po OHCA v bezvědomí podstupujících hypotermii jsou vyšší hladiny proteinu S100 za 48 h po příjmu k hospitalizaci, dřívější dosažení cílové teploty při hypotermii a mužské pohlaví asociovány s nepříznivým šestiměsíčním CPC. Sérová hladina proteinu S100 je v mnohorozměrné analýze nejsilnějším prediktorem a je nezávislá na podávané analgosedaci. Sérový biomarker S100

tak je zvlášť nápomocný u pacientů v bezvědomí po ukončení intervence kontroly teploty. Na druhou stranu, regionální saturace O₂ nad frontálním kortexem při vyšetření spektroskopií v blízké infračervené oblasti není v podmínkách kardiologické JIP v prognostikaci přínosná.

7. Souhrn

U pacientů v kómatu po mimonemocniční zástavě oběhu chybí dostatečné důkazy pro načasování selektivní koronarografie (SKG) při absenci elevací ST úseku na elektrokardiogramu, pro optimální tělesnou teplotu při kontrole teploty, a pro protein S100 a regionální saturace mozku měřené spektroskopii v blízké infračervené oblasti k určení neurologické prognózy.

Cílem práce bylo porovnat šestiměsíční přežití a neurologický výsledek vyjádřený na škále Cerebral Performance Category (CPC) u pacientů bez elevací ST úseku indikovaných k emergentní SKG oproti primárně konzervativnímu postupu, šestiměsíční CPC a akutní komplikace podle rozmezí teplot 34–36 °C oproti 32–34 °C během terapeutické hypotermie, a hladiny proteinu S100 a hodnoty regionálních saturací mozku podle šestiměsíčního CPC skóre.

Analyzovali jsme prospektivní registr 283 konsekutivních pacientů v bezvědomí po mimonemocniční zástavě oběhu podstupujících terapeutickou hypotermii. Neurologický stav jsme hodnotili jako nejnižší dosažené CPC v intervalu 72 hodin až šest měsíců po přijetí k hospitalizaci, kdy příznivý stav byl definován jako CPC 1-2, zatímco nepříznivý CPC 3-4. Do analýzy podle cílové teploty během hypotermie byli zařazeni všichni nemocní, do rozboru podle načasování SKG 158 pacientů bez elevací ST úseku, hladina S100 byla stanovena u 48 a regionální saturace mozku měřeny u 23 nemocných. Proměnné asociované s šestiměsíčním přežitím nebo CPC skóre byly identifikovány v mnohorozměrné regresní analýze. Pro S100 byla stanovena křivka prahové operační charakteristiky k detekci vhodné mezní hodnoty.

Emergentní SKG u pacientů bez elevací ST úseku oproti primárně konzervativnímu postupu nebyla asociována se šestiměsíčním přežitím (62 % vs. 53 %, $p = 0,32$) nebo CPC 1-2 (65 % oproti 58 %, $p = 0,46$), a to ani v podskupině s infarktem myokardu. Okamžitá SKG však byla bezpečná a neprodloužila dobu do dosažení hypotermie. V celé kohortě pacientů se nelišil výskyt CPC 1-2 mezi skupinou s cílovým rozmezím teplot 34 – 36 °C oproti 32 – 34 °C (59 % oproti 66 %, $p = 0,21$), u nemocných chlazených na nižší teplotu však byl prokázán vyšší výskyt komplikací. Sérové hladiny S100 za 48 hodin po příjmu k hospitalizaci, ne však vstupní hladiny S100 či hodnoty regionálních saturací mozku, byly nezávisle asociovány s CPC skóre s plochou pod křivkou prahové operační charakteristiky 0,85. Sérová hladina S100 za 48 hodin $\geq 0,37$ $\mu\text{g/l}$ měla 100 % specificitu a 39 % senzitivitu v predikci CPC 3-4.

U nemocných v bezvědomí po mimonemocniční zástavě oběhu nejsou střednědobá mortalita ani neurologický výsledek ovlivněny emergentním provedením SKG oproti primárně konzervativnímu postupu u pacientů bez elevací ST úseků.

Neurologický výsledek není asociován s cílovým rozmezím teplot 34 – 36 °C oproti 32 – 34 °C při hypotermii, lze ho však nezávisle předpovědět hladinou proteinu S100 stanovenou za 48 hodin po přijetí k hospitalizaci.

8. Summary

In comatose out-of-hospital cardiac arrest victims, there is insufficient evidence for the timing of coronary angiography (CAG) in the absence of ST elevations on the baseline electrocardiogram, for the optimal body temperature during the temperature control procedure, or for S100 protein levels and regional brain saturation values measured by near-infrared spectroscopy regarding neurological prognostication.

The aim of this study was to compare the six-month survival and neurological outcome, evaluated by the Cerebral Performance Category (CPC) scale, in patients without ST-segment elevations indicated to immediate CAG and those initially treated conservatively, six-month CPC and acute complications according to the temperature target range of 34 – 36 °C versus 32 – 34 °C during therapeutic hypothermia, and S100 protein levels and regional brain saturation values with regard to the six-month CPC score.

We analysed a prospective registry of 283 unconscious patients after an out-of-hospital cardiac arrest undergoing therapeutic hypothermia. We evaluated the neurological outcome as the numerically lowest CPC score from 72 hours to six months after hospital admission: we defined a favourable outcome as CPC 1-2, while unfavourable as CPC 3-4. We included all registry patients in the target temperature range analysis, and we evaluated 158 of them without ST-segment elevations for the CAG timing. For prognostication, the S100 levels were determined in 48 and the regional brain saturation measured in 23 patients. We identified variables associated with six-month survival or CPC scores in a multivariate regression analysis. For the S100 protein, we plotted a receiver operating characteristic curve to detect a cut-off value for CPC 3-4.

In patients without ST-segment elevations, an immediate CAG as compared to the initially conservative approach was not associated with six-month survival (62% vs. 53%, $p = 0.32$) or CPC 1-2 (65% vs. 58%, $p = 0.46$), even in the myocardial infarction subgroup. However, immediate CAG was safe and did not prolong the time until hypothermia was achieved. In the whole cohort, the incidence of CPC 1-2 did not differ between the group aimed at the temperature target of 34 – 36 °C as compared to 32 – 34 °C (59% vs. 66%, $p = 0.21$). Nevertheless, we demonstrated a higher incidence of complications in patients with the lower temperature range. Serum S100 levels 48 hours after admission to the hospital, but not the baseline S100 levels or regional brain saturation values, were independently associated with a CPC score with an area under the receiver operating characteristic curve of 0.85. Serum S100 levels at 48 hours ≥ 0.37 $\mu\text{g/L}$ had 100% specificity and 39% sensitivity in predicting CPC 3-4.

In unconscious patients after an out-of-hospital cardiac arrest, immediate timing of CAG affects neither mid-term mortality nor neurological outcome as compared to the initially conservative approach in patients without ST-segment elevations. The neurological outcome is not associated with a target temperature range of 34 – 36 °C or 32 – 34 °C during hypothermia but can be independently predicted by the S100 protein levels determined 48 hours after hospital admission.

9. Seznam použité literatury

- [1] JACOBS, I., V. NADKARNI, J. BAHR, R. A. BERG, J. E. BILLI, L. BOSSAERT, P. CASSAN, A. COOVADIA, K. D'ESTE, J. FINN, H. HALPERIN, A. HANDLEY, J. HERLITZ, R. HICKEY, A. IDRIS, W. KLOECK, G. L. LARKIN, M. E. MANCINI, P. MASON, G. MEARS, K. MONSIEURS, W. MONTGOMERY, P. MORLEY, G. NICHOL, J. NOLAN, K. OKADA, J. PERLMAN, M. SHUSTER, P. A. STEEN, F. STERZ, J. TIBBALLS, S. TIMERMAN, T. TRUITT, D. ZIDEMAN, R. INTERNATIONAL LIAISON COMMITTEE ON, A. AMERICAN HEART, C. EUROPEAN RESUSCITATION, C. AUSTRALIAN RESUSCITATION, C. NEW ZEALAND RESUSCITATION, HEART, C. STROKE FOUNDATION OF, F. INTERAMERICAN HEART, A. RESUSCITATION COUNCILS OF SOUTHERN, I. T. F. O. C. ARREST a O. CARDIOPULMONARY 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 Councils of Southern Africa). *Circulation*. 2004, **110**(21), 3385-3397. ISSN 0009-7322.
- [2] CUMMINS, R. O. Automated external defibrillators and ACLS: a new initiative from the American Heart Association. *The American journal of emergency medicine*. 1991, **9**(1), 91-94. ISSN 0735-6757.
- [3] WAALEWIJN, R. A., M. A. NIJPELS, J. G. TIJSSEN a R. W. KOSTER. Prevention of deterioration of ventricular fibrillation by basic life support during out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2002, **54**(1), 31-36. ISSN 0300-9572.
- [4] SOAR, J., B. W. BOTTIGER, P. CARLI, K. COUPER, C. D. DEAKIN, T. DJARV, C. LOTT, T. OLASVEENGEN, P. PAAL, T. PELLIS, G. D. PERKINS, C. SANDRONI a J. P. NOLAN. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021, **161**, 115-151. ISSN 0300-9572.
- [5] MOULAERT, V. R., J. A. VERBUNT, C. M. VAN HEUGTEN a D. T. WADE. Cognitive impairments in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation*. 2009, **80**(3), 297-305. ISSN 0300-9572.

- [6] BERDOWSKI, J., R. A. BERG, J. G. TIJSEN a R. W. KOSTER. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*. 2010, **81**(11), 1479-1487. ISSN 0300-9572.
- [7] GRASNER, J. T., J. HERLITZ, R. W. KOSTER, F. ROSELL-ORTIZ, L. STAMATAKIS a L. BOSSAERT. Quality management in resuscitation--towards a European cardiac arrest registry (EuReCa). *Resuscitation*. 2011, **82**(8), 989-994. ISSN 0300-9572.
- [8] GRASNER, J. T. a L. BOSSAERT. Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries are revealing. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*. 2013, **27**(3), 293-306. ISSN 1521-6896.
- [9] MONSIEURS, K. G., J. P. NOLAN, L. L. BOSSAERT, R. GREIF, I. K. MACONOCHIE, N. I. NIKOLAOU, G. D. PERKINS, J. SOAR, A. TRUHLAR, J. WYLLIE, D. A. ZIDEMAN a E. R. C. G. W. GROUP. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2015, **95**, 1-80. ISSN 0300-9572.
- [10] NOLAN, J., J. SOAR a H. EIKELAND. The chain of survival. *Resuscitation*. 2006, **71**(3), 270-271. ISSN 0300-9572.
- [11] YANNOPOULOS, D., J. BARTOS, G. RAVEENDRAN, E. WALSER, J. CONNETT, T. A. MURRAY, G. COLLINS, L. ZHANG, R. KALRA, M. KOSMOPOULOS, R. JOHN, A. SHAFFER, R. J. FRASCONE, K. WESLEY, M. CONTERATO, M. BIROS, J. TOLAR a T. P. AUFDERHEIDE. Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020, **396**(10265), 1807-1816. ISSN 0140-6736.
- [12] SINNING, C., I. AHRENS, A. CARIOU, F. BEYGUI, L. LAMHAUT, S. HALVORSEN, N. NIKOLAOU, J. P. NOLAN, S. PRICE, K. MONSIEURS, W. BEHRINGER, M. CECCONI, E. VAN BELLE, X. JOUVEN, C. HASSAGER, A. SIONIS, E. QVIGSTAD, K. HUBER, D. DE BACKER, V. KUNADIAN, V. KUTYIFA a L. BOSSAERT. The cardiac arrest centre for the treatment of sudden cardiac arrest due to presumed cardiac cause: aims, function, and structure: position paper of the ACVC association of the ESC, EAPCI, EHRA, ERC, EUSEM, and ESICM. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020. ISSN 2048-8726.
- [13] NOLAN, J. P., R. W. NEUMAR, C. ADRIE, M. AIBIKI, R. A. BERG, B. W. BOTTIGER, C. CALLAWAY, R. S. CLARK, R. G. GEOCADIN, E. C. JAUCH, K. B. KERN, I. LAURENT, W. T.

- LONGSTRETH, R. M. MERCHANT, P. MORLEY, L. J. MORRISON, V. NADKARNI, M. A. PEBERDY, E. P. RIVERS, A. RODRIGUEZ-NUNEZ, F. W. SELLKE, C. SPAULDING, K. SUNDE a T. V. HOEK. 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**(3), 350-379. ISSN 0300-9572.
- [14] MONGARDON, N., F. DUMAS, S. RICOME, D. GRIMALDI, T. HISSEM, F. PENE a A. CARIOU. Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Annals of intensive care*. 2011, **1**(1), 45. ISSN 2110-5820.
- [15] STUB, D., S. BERNARD, S. J. DUFFY a D. M. KAYE. Post cardiac arrest syndrome: a review of therapeutic strategies. *Circulation*. 2011, **123**(13), 1428-1435. ISSN 0009-7322.
- [16] VAN DEN BRULE, J. M. D., J. G. VAN DER HOEVEN a C. W. E. HOEDEMAEKERS. Cerebral Perfusion and Cerebral Autoregulation after Cardiac Arrest. *BioMed research international*. 2018, **2018**, 4143636. ISSN 2314-6141.
- [17] GRENVIK, A. a P. SAFAR. *Brain failure and resuscitation: Clinics in critical care medicine*. New York: Churchill Livingstone, 1981. ISBN 0443081433.
- [18] HAYWOOD, K., L. WHITEHEAD, V. M. NADKARNI, F. ACHANA, S. BEESEMS, B. W. BOTTIGER, A. BROOKS, M. CASTREN, M. E. H. ONG, M. F. HAZINSKI, R. W. KOSTER, G. LILJA, J. LONG, K. G. MONSIEURS, P. T. MORLEY, L. MORRISON, G. NICHOL, V. ORIOLO, G. SAPOSNIK, M. SMYTH, K. SPEARPOINT, B. WILLIAMS, G. D. PERKINS a C. COLLABORATORS. COSCA (Core Outcome Set for Cardiac Arrest) in Adults: An Advisory Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation*. 2018, **127**, 147-163. ISSN 0300-9572.
- [19] SPAULDING, C. M., L. M. JOLY, A. ROSENBERG, M. MONCHI, S. N. WEBER, J. F. DHAINAUT a P. CARLI. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *The New England journal of medicine*. 1997, **336**(23), 1629-1633. ISSN 0028-4793.

- [20] LARSEN, J. M. a J. RAVKILDE. Acute coronary angiography in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest--a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2012, **83**(12), 1427-1433. ISSN 0300-9572.
- [21] CAMUGLIA, A. C., V. K. RANDHAWA, S. LAVI a D. L. WALTERS. Cardiac catheterization is associated with superior outcomes for survivors of out of hospital cardiac arrest: review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2014, **85**(11), 1533-1540. ISSN 0300-9572.
- [22] GRASNER, J. T., P. MEYBOHM, A. CALIEBE, B. W. BOTTIGER, J. WNENT, M. MESSELKEN, T. JANTZEN, T. ZENG, B. STRICKMANN, A. BOHN, H. FISCHER, J. SCHOLZ, M. FISCHER a G. GERMAN RESUSCITATION REGISTRY STUDY. Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. *Critical care*. 2011, **15**(1), R61. ISSN 1364-8535.
- [23] NOC, M., J. FAJADET, J. F. LASSEN, P. KALA, P. MACCARTHY, G. K. OLIVECRONA, S. WINDECKER, C. SPAULDING, I. EUROPEAN ASSOCIATION FOR PERCUTANEOUS CARDIOVASCULAR a G. STENT FOR LIFE. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2014, **10**(1), 31-37. ISSN 1774-024X.
- [24] ZANUTTINI, D., I. ARMELLINI, G. NUCIFORA, M. T. GRILLO, G. MOROCUTTI, E. CARCHIETTI, G. TRILLO, L. SPEDICATO, G. BERNARDI a A. PROCLEMER. Predictive value of electrocardiogram in diagnosing acute coronary artery lesions among patients with out-of-hospital-cardiac-arrest. *Resuscitation*. 2013, **84**(9), 1250-1254. ISSN 0300-9572.
- [25] VOICU, S., G. SIDERIS, N. DEYE, J. G. DILLINGER, D. LOGEART, C. BROCHE, B. VIVIEN, P. Y. BRUN, D. D. CAPAN, S. MANZO-SILBERMAN, B. MEGARBANE, F. J. BAUD a P. HENRY. Role of cardiac troponin in the diagnosis of acute myocardial infarction in comatose patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012, **83**(4), 452-458. ISSN 0300-9572.
- [26] LEMKES, J. S., G. N. JANSSENS, N. W. VAN DER HOEVEN, L. S. D. JEWBALI, E. A. DUBOIS, M. MEUWISSEN, T. A. RIJPSTRA, H. A. BOSKER, M. J. BLANS, G. B. BLEEKER, R. BAAK, G. J. VLACHOJANNIS, B. J. W. EIKEMANS, P. VAN DER HARST, I. C. C. VAN DER HORST, M. VOSKUIL, J. J. VAN DER HEIJDEN, A. BEISHUIZEN, M. STOEL, C. CAMARO, H. VAN DER

- HOEVEN, J. P. HENRIQUES, A. P. J. VLAAR, M. A. VINK, B. VAN DEN BOGAARD, T.
HEESTERMANS, W. DE RUIJTER, T. S. R. DELNOIJ, H. CRIJNS, G. A. J. JESSURUN, P. V.
OEMRAWSINGH, M. T. M. GOSSELINK, K. PLOMP, M. MAGRO, P. W. G. ELBERS, P. M. VAN
DE VEN, H. M. OUDEMANS-VAN STRAATEN a N. VAN ROYEN. Coronary Angiography after
Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. *The New England journal of medicine*. 2019, **380**(15),
1397-1407. ISSN 0028-4793.
- [27] DESCH, S., A. FREUND, I. AKIN, M. BEHNES, M. R. PREUSCH, T. A. ZELNIKER, C. SKURK, U.
LANDMESSER, T. GRAF, I. EITEL, G. FUERNAU, H. HAAKE, P. NORDBECK, F. HAMMER, S.
B. FELIX, C. HASSAGER, T. ENGSTROM, S. FICHTLSCHERER, J. LEDWOCH, K. LENK, M.
JONER, S. STEINER, C. LIEBETRAU, I. VOIGT, U. ZEYMER, M. BRAND, R. SCHMITZ, J.
HORSTKOTTE, C. JACOBSHAGEN, J. POSS, M. ABDEL-WAHAB, P. LURZ, A. JOBS, S. DE
WAHA-THIELE, D. OLBRICH, F. SANDIG, I. R. KONIG, S. BRETT, M. VENS, K. KLINGE, H.
THIELE a T. INVESTIGATORS. Angiography after Out-of-Hospital Cardiac Arrest without ST-
Segment Elevation. *The New England journal of medicine*. 2021, **385**(27), 2544-2553. ISSN 0028-
4793.
- [28] COLLET, J. P., H. THIELE, E. BARBATO, O. BARTHELEMY, J. BAUERSACHS, D. L. BHATT, P.
DENDALE, M. DOROBANTU, T. EDVARDBSEN, T. FOLLIGUET, C. P. GALE, M. GILARD, A.
JOBS, P. JUNI, E. LAMBRINOU, B. S. LEWIS, J. MEHILLI, E. MELIGA, B. MERKELY, C.
MUELLER, M. ROFFI, F. H. RUTTEN, D. SIBBING, G. C. M. SIONTIS a E. S. C. S. D. GROUP.
2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without
persistent ST-segment elevation. *European heart journal*. 2021, **42**(14), 1289-1367. ISSN 0195-668X.
- [29] GUNN, A. J. a M. THORESEN. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx : the journal of the American
Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2006, **3**(2), 154-169. ISSN 1545-5343.
- [30] MCCULLOUGH, J. N., N. ZHANG, D. L. REICH, T. S. JUVONEN, J. J. KLEIN, D. SPIELVOGEL,
M. A. ERGIN a R. B. GRIEPP. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in
humans. *The Annals of thoracic surgery*. 1999, **67**(6), 1895-1899; discussion 1919-1821. ISSN 0003-
4975.
- [31] YENARI, M. A. a H. S. HAN. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nature
reviews. Neuroscience*. 2012, **13**(4), 267-278. ISSN 1471-003X.

- [32] FROEHLER, M. T. a R. G. GEOCADIN. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care. *Journal of the neurological sciences*. 2007, **261**(1-2), 118-126. ISSN 0022-510X.
- [33] HICKS, S. D., D. B. DEFRANCO a C. W. CALLAWAY. Hypothermia during reperfusion after asphyxial cardiac arrest improves functional recovery and selectively alters stress-induced protein expression. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2000, **20**(3), 520-530. ISSN 0271-678X.
- [34] XIAO, F., P. SAFAR a A. RADOVSKY. Mild protective and resuscitative hypothermia for asphyxial cardiac arrest in rats. *The American journal of emergency medicine*. 1998, **16**(1), 17-25. ISSN 0735-6757.
- [35] STERZ, F., P. SAFAR, S. TISHERMAN, A. RADOVSKY, K. KUBOYAMA a K. OKU. Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. *Critical care medicine*. 1991, **19**(3), 379-389. ISSN 0090-3493.
- [36] SAFAR, P., F. XIAO, A. RADOVSKY, K. TANIGAWA, U. EBMEYER, N. BIRCHER, H. ALEXANDER a S. W. STEZOSKI. Improved cerebral resuscitation from cardiac arrest in dogs with mild hypothermia plus blood flow promotion. *Stroke*. 1996, **27**(1), 105-113. ISSN 0039-2499.
- [37] HYPOTHERMIA AFTER CARDIAC ARREST STUDY, G. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *The New England journal of medicine*. 2002, **346**(8), 549-556. ISSN 0028-4793.
- [38] BERNARD, S. A., T. W. GRAY, M. D. BUIST, B. M. JONES, W. SILVESTER, G. GUTTERIDGE a K. SMITH. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *The New England journal of medicine*. 2002, **346**(8), 557-563. ISSN 0028-4793.
- [39] NIELSEN, N., J. WETTERSLEV, T. CRONBERG, D. ERLINGE, Y. GASCHÉ, C. HASSAGER, J. HORN, J. HOVDENES, J. KJAERGAARD, M. KUIPER, T. PELLIS, P. STAMMET, M. WANSCHER, M. P. WISE, A. ANEMAN, N. AL-SUBAIE, S. BOESGAARD, J. BRO-JEPPESEN, I. BRUNETTI, J. F. BUGGE, C. D. HINGSTON, N. P. JUFFERMANS, M. KOOPMANS, L. KOBER, J. LANGORGEN, G. LILJA, J. E. MOLLER, M. RUNDGREN, C. RYLANDER, O. SMID, C. WERER, P. WINKEL, H. FRIBERG a T. T. M. T. INVESTIGATORS. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *The New England journal of medicine*. 2013, **369**(23), 2197-2206. ISSN 0028-4793.

- [40] LASCARROU, J. B., H. MERDJI, A. LE GOUGE, G. COLIN, G. GRILLET, P. GIRARDIE, E. COUPEZ, P. F. DEQUIN, A. CARIOU, T. BOULAIN, N. BRULE, J. P. FRAT, P. ASFAR, N. PICHON, M. LANDAIS, G. PLANTEFEVE, J. P. QUENOT, J. C. CHAKARIAN, M. SIRODOT, S. LEGRIEL, J. LETHEULLE, D. THEVENIN, A. DESACHY, A. DELAHAYE, V. BOTOC, S. VIMEUX, F. MARTINO, B. GIRAUDEAU, J. REIGNIER a C.-T. GROUP. Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm. *The New England journal of medicine*. 2019, **381**(24), 2327-2337. ISSN 0028-4793.
- [41] DANKIEWICZ, J., T. CRONBERG, G. LILJA, J. C. JAKOBSEN, H. LEVIN, S. ULLEN, C. RYLANDER, M. P. WISE, M. ODDO, A. CARIOU, J. BELOHLAVEK, J. HOVDENES, M. SAXENA, H. KIRKEGAARD, P. J. YOUNG, P. PELOSI, C. STORM, F. S. TACCONE, M. JOANNIDIS, C. CALLAWAY, G. M. EASTWOOD, M. P. G. MORGAN, P. NORDBERG, D. ERLINGE, A. D. NICHOL, M. S. CHEW, J. HOLLENBERG, M. THOMAS, J. BEWLEY, K. SWEET, A. M. GREJS, S. CHRISTENSEN, M. HAENGGI, A. LEVIS, A. LUNDIN, J. DURING, S. SCHMIDBAUER, T. R. KEEBLE, G. V. KARAMASIS, C. SCHRAG, E. FAESSLER, O. SMID, M. OTAHAL, M. MAGGIORINI, P. D. WENDEL GARCIA, P. JAUBERT, J. M. COLE, M. SOLAR, O. BORGQUIST, C. LEITHNER, S. ABED-MAILLARD, L. NAVARRA, M. ANNBORN, J. UNDEN, I. BRUNETTI, A. AWAD, P. MCGUIGAN, R. BJORKHOLT OLSEN, T. CASSINA, P. VIGNON, H. LANGELAND, T. LANGE, H. FRIBERG, N. NIELSEN a T. T. M. T. INVESTIGATORS. Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *The New England journal of medicine*. 2021, **384**(24), 2283-2294. ISSN 0028-4793.
- [42] SANDRONI, C., J. P. NOLAN, L. W. ANDERSEN, B. W. BOTTIGER, A. CARIOU, T. CRONBERG, H. FRIBERG, C. GENBRUGGE, G. LILJA, P. T. MORLEY, N. NIKOLAOU, T. M. OLASVEENGEN, M. B. SKRIFVARS, F. S. TACCONE a J. SOAR. ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. *Intensive care medicine*. 2022. ISSN 0342-4642.
- [43] NORDBERG, P., F. S. TACCONE, A. TRUHLAR, S. FORSBERG, J. HOLLENBERG, M. JONSSON, J. CUNY, P. GOLDSTEIN, N. VERMEERSCH, A. HIGUET, F. C. JIMENES, F. R. ORTIZ, J. WILLIAMS, D. DESRUELLES, J. CRETEUR, E. DILLENBECK, C. BUSCHE, H. J. BUSCH, M. RINGH, D. KONRAD, J. PETERSON, J. L. VINCENT a L. SVENSSON. Effect of Trans-Nasal Evaporative Intra-arrest Cooling on Functional Neurologic Outcome in Out-of-Hospital

- Cardiac Arrest: The PRINCESS Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019, **321**(17), 1677-1685. ISSN 0098-7484.
- [44] BERNARD, S. A., K. SMITH, J. FINN, C. HEIN, H. GRANTHAM, J. E. BRAY, C. DEASY, M. STEPHENSON, T. A. WILLIAMS, L. D. STRANEY, D. BRINK, R. LARSEN, C. COTTON a P. CAMERON. Induction of Therapeutic Hypothermia During Out-of-Hospital Cardiac Arrest Using a Rapid Infusion of Cold Saline: The RINSE Trial (Rapid Infusion of Cold Normal Saline). *Circulation*. 2016, **134**(11), 797-805. ISSN 0009-7322.
- [45] NOLAN, J. P., J. SOAR, A. CARIOU, T. CRONBERG, V. R. MOULAERT, C. D. DEAKIN, B. W. BOTTIGER, H. FRIBERG, K. SUNDE a C. SANDRONI. 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**, 202-222. ISSN 0300-9572.
- [46] PANCHAL, A. R., J. A. BARTOS, J. G. CABANAS, M. W. DONNINO, I. R. DRENNAN, K. G. HIRSCH, P. J. KUDENCHUK, M. C. KURZ, E. J. LAVONAS, P. T. MORLEY, B. J. O'NEIL, M. A. PEBERDY, J. C. RITTENBERGER, A. J. RODRIGUEZ, K. N. SAWYER, K. M. BERG, B. ADULT a G. ADVANCED LIFE SUPPORT WRITING. Part 3: Adult Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020, **142**(16_suppl_2), S366-S468. ISSN 0009-7322.
- [47] NOLAN, J. P., C. SANDRONI, B. W. BOTTIGER, A. CARIOU, T. CRONBERG, H. FRIBERG, C. GENBRUGGE, K. HAYWOOD, G. LILJA, V. R. M. MOULAERT, N. NIKOLAOU, T. MARIERO OLASVEENGEN, M. B. SKRIFVARS, F. TACCONE a J. SOAR. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care. *Resuscitation*. 2021, **161**, 220-269. ISSN 0300-9572.
- [48] GOTBERG, M., J. VAN DER PALS, G. K. OLIVECRONA, M. GOTBERG, S. KOUL a D. ERLINGE. Mild hypothermia reduces acute mortality and improves hemodynamic outcome in a cardiogenic shock pig model. *Resuscitation*. 2010, **81**(9), 1190-1196. ISSN 0300-9572.
- [49] SCHMIDT-SCHWEDA, S., A. OHLER, H. POST a B. PIESKE. Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock (COOL Shock Study I & II). *Resuscitation*. 2013, **84**(3), 319-325. ISSN 0300-9572.

- [50] POST, H., J. D. SCHMITTO, P. STEENDIJK, J. CHRISTOPH, R. HOLLAND, R. WACHTER, F. W. SCHONDUBE a B. PIESKE. Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction. *Acta physiologica*. 2010, **199**(1), 43-52. ISSN 1748-1708.
- [51] LAVER, S., C. FARROW, D. TURNER a J. NOLAN. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive care medicine*. 2004, **30**(11), 2126-2128. ISSN 0342-4642.
- [52] LEMIALE, V., F. DUMAS, N. MONGARDON, O. GIOVANETTI, J. CHARPENTIER, J. D. CHICHE, P. CARLI, J. P. MIRA, J. NOLAN a A. CARIOU. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive care medicine*. 2013, **39**(11), 1972-1980. ISSN 0342-4642.
- [53] DRAGANCEA, I., M. RUNDGREN, E. ENGLUND, H. FRIBERG a T. CRONBERG. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013, **84**(3), 337-342. ISSN 0300-9572.
- [54] SAMANIEGO, E. A., M. MLYNASH, A. F. CAULFIELD, I. EYNGORN a C. A. WIJMAN. Sedation confounds outcome prediction in cardiac arrest survivors treated with hypothermia. *Neurocritical care*. 2011, **15**(1), 113-119. ISSN 1541-6933.
- [55] GUL, S. S., K. W. HUESGEN, K. K. WANG, K. MARK a J. A. TYNDALL. Prognostic utility of neuroinjury biomarkers in post out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) patient management. *Medical hypotheses*. 2017, **105**, 34-47. ISSN 0306-9877.
- [56] PROHL, J., J. ROTHER, S. KLUGE, G. DE HEER, J. LIEPERT, S. BODENBURG, K. PAWLIK a G. KREYMANN. Prediction of short-term and long-term outcomes after cardiac arrest: a prospective multivariate approach combining biochemical, clinical, electrophysiological, and neuropsychological investigations. *Critical care medicine*. 2007, **35**(5), 1230-1237. ISSN 0090-3493.
- [57] RUNDGREN, M., T. KARLSSON, N. NIELSEN, T. CRONBERG, P. JOHNSSON a H. FRIBERG. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation*. 2009, **80**(7), 784-789. ISSN 0300-9572.
- [58] ZELLNER, T., R. GARTNER, J. SCHOPOHL a M. ANGSTWURM. NSE and S-100B are not sufficiently predictive of neurologic outcome after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013, **84**(10), 1382-1386. ISSN 0300-9572.

- [59] PFEIFER, R., M. FRANZ a H. R. FIGULLA. Hypothermia after cardiac arrest does not affect serum levels of neuron-specific enolase and protein S-100b. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2014, **58**(9), 1093-1100. ISSN 0001-5172.
- [60] MORTBERG, E., H. ZETTERBERG, J. NORDMARK, K. BLENNOW, L. ROSENGREN a S. RUBERTSSON. S-100B is superior to NSE, BDNF and GFAP in predicting outcome of resuscitation from cardiac arrest with hypothermia treatment. *Resuscitation*. 2011, **82**(1), 26-31. ISSN 0300-9572.
- [61] SHINOZAKI, K., S. ODA, T. SADAHIRO, M. NAKAMURA, R. ABE, T. A. NAKADA, F. NOMURA, K. NAKANISHI, N. KITAMURA a H. HIRASAWA. Serum S-100B is superior to neuron-specific enolase as an early prognostic biomarker for neurological outcome following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2009, **80**(8), 870-875. ISSN 0300-9572.
- [62] BOTTIGER, B. W., S. MOBES, R. GLATZER, H. BAUER, A. GRIES, P. BARTSCH, J. MOTSCH a E. MARTIN. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation*. 2001, **103**(22), 2694-2698. ISSN 0009-7322.
- [63] GRUBB, N. R., C. SIMPSON, R. A. SHERWOOD, H. D. ABRAHA, S. M. COBBE, R. E. O'CARROLL, I. DEARY a K. A. FOX. Prediction of cognitive dysfunction after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest using serum neuron-specific enolase and protein S-100. *Heart*. 2007, **93**(10), 1268-1273. ISSN 1355-6037.
- [64] ODA, Y., R. TSURUTA, M. FUJITA, K. KANEDA, Y. KAWAMURA, T. IZUMI, S. KASAOKA, I. MARUYAMA a T. MAEKAWA. Prediction of the neurological outcome with intrathecal high mobility group box 1 and S100B in cardiac arrest victims: a pilot study. *Resuscitation*. 2012, **83**(8), 1006-1012. ISSN 0300-9572.
- [65] ROSEN, H., K. S. SUNNERHAGEN, J. HERLITZ, C. BLOMSTRAND a L. ROSENGREN. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2001, **49**(2), 183-191. ISSN 0300-9572.
- [66] SONG, K. J., S. D. SHIN, M. E. ONG a J. S. JEONG. Can early serum levels of S100B protein predict the prognosis of patients with out-of-hospital cardiac arrest? *Resuscitation*. 2010, **81**(3), 337-342. ISSN 0300-9572.
- [67] TIAINEN, M., R. O. ROINE, V. PETTILA a O. TAKKUNEN. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke*. 2003, **34**(12), 2881-2886. ISSN 0039-2499.

- [68] HUANG, C. H., M. S. TSAI, K. L. CHIEN, W. T. CHANG, T. D. WANG, S. C. CHEN, M. H. MA, H. Y. HSU a W. J. CHEN. Predicting the outcomes for out-of-hospital cardiac arrest patients using multiple biomarkers and suspension microarray assays. *Scientific reports*. 2016, **6**(27187). ISSN 2045-2322.
- [69] EINAIV, S., N. KAUFMAN, N. ALGUR a J. D. KARK. Modeling serum biomarkers S100 beta and neuron-specific enolase as predictors of outcome after out-of-hospital cardiac arrest: an aid to clinical decision making. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012, **60**(4), 304-311. ISSN 0735-1097.
- [70] DERWALL, M., C. STOPPE, D. BRUCKEN, R. ROSSAINT a M. FRIES. Changes in S-100 protein serum levels in survivors of out-of-hospital cardiac arrest treated with mild therapeutic hypothermia: a prospective, observational study. *Critical care*. 2009, **13**(2), R58. ISSN 1364-8535.
- [71] MUSSACK, T., P. BIBERTHALER, K. G. KANZ, E. WIEDEMANN, C. GIPPNER-STEPPERT, W. MUTSCHLER a M. JOCHUM. Serum S-100B and interleukin-8 as predictive markers for comparative neurologic outcome analysis of patients after cardiac arrest and severe traumatic brain injury. *Critical care medicine*. 2002, **30**(12), 2669-2674. ISSN 0090-3493.
- [72] STAMMET, P., J. DANKIEWICZ, N. NIELSEN, F. FAYS, O. COLLIGNON, C. HASSAGER, M. WANSCHER, J. UNDEN, J. WETTERSLEV, T. PELLIS, A. ANEMAN, J. HOVDENES, M. P. WISE, G. GILSON, D. ERLINGE, J. HORN, T. CRONBERG, M. KUIPER, J. KJAERGAARD, Y. GASCHE, Y. DEVAUX, H. FRIBERG a I. TARGET TEMPERATURE MANAGEMENT AFTER OUT-OF-HOSPITAL CARDIAC ARREST TRIAL. Protein S100 as outcome predictor after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33 degrees C and 36 degrees C. *Critical care*. 2017, **21**(1), 153. ISSN 1364-8535.
- [73] DUEZ, C. H. V., A. M. GREJS, A. N. JEPPESEN, A. D. SCHRODER, E. SOREIDE, J. F. NIELSEN a H. KIRKEGAARD. Neuron-specific enolase and S-100b in prolonged targeted temperature management after cardiac arrest: A randomised study. *Resuscitation*. 2018, **122**, 79-86. ISSN 0300-9572.
- [74] CHOI, S., K. PARK, S. RYU, T. KANG, H. KIM, S. CHO a S. OH. Use of S-100B, NSE, CRP and ESR to predict neurological outcomes in patients with return of spontaneous circulation and treated with hypothermia. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2016, **33**(10), 690-695. ISSN 1472-0205.

- [75] STAMMET, P., D. R. WAGNER, G. GILSON a Y. DEVAUX. Modeling serum level of s100beta and bispectral index to predict outcome after cardiac arrest. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013, **62**(9), 851-858. ISSN 0735-1097.
- [76] MURKIN, J. M. Cerebral oximetry: monitoring the brain as the index organ. *Anesthesiology*. 2011, **114**(1), 12-13. ISSN 0003-3022.
- [77] HERINGLAKE, M., C. GARBERS, J. H. KABLER, I. ANDERSON, H. HEINZE, J. SCHON, K. U. BERGER, L. DIBBELT, H. H. SIEVERS a T. HANKE. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011, **114**(1), 58-69. ISSN 0003-3022.
- [78] MURKIN, J. M., S. J. ADAMS, R. J. NOVICK, M. QUANTZ, D. BAINBRIDGE, I. IGLESIAS, A. CLELAND, B. SCHAEFER, B. IRWIN a S. FOX. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesthesia and analgesia*. 2007, **104**(1), 51-58. ISSN 0003-2999.
- [79] STORM, C., C. LEITHNER, A. KRANNICH, A. WUTZLER, C. J. PLONER, L. TRENKMANN, S. VON RHEINBARBEN, T. SCHROEDER, F. LUCKENBACH a J. NEE. Regional cerebral oxygen saturation after cardiac arrest in 60 patients--a prospective outcome study. *Resuscitation*. 2014, **85**(8), 1037-1041. ISSN 0300-9572.
- [80] AMELOOT, K., C. GENBRUGGE, I. MEEEX, F. JANS, W. BOER, M. VANDER LAENEN, B. FERDINANDE, W. MULLENS, M. DUPONT, J. DENS a C. DEDEYNE. An observational near-infrared spectroscopy study on cerebral autoregulation in post-cardiac arrest patients: time to drop 'one-size-fits-all' hemodynamic targets? *Resuscitation*. 2015, **90**, 121-126. ISSN 0300-9572.
- [81] ITO, N., K. NISHIYAMA, C. W. CALLAWAY, T. ORITA, K. HAYASHIDA, H. ARIMOTO, M. ABE, T. ENDO, A. MURAI, K. ISHIKURA, N. YAMADA, M. MIZOBUCHI, H. ANAN, K. OKUCHI, H. YASUDA, T. MOCHIZUKI, Y. TSUJIMURA, T. NAKAYAMA, T. HATANAKA, K. NAGAO a J. P. R. INVESTIGATORS. Noninvasive regional cerebral oxygen saturation for neurological prognostication of patients with out-of-hospital cardiac arrest: a prospective multicenter observational study. *Resuscitation*. 2014, **85**(6), 778-784. ISSN 0300-9572.
- [82] AHN, A., J. YANG, L. INIGO-SANTIAGO a S. PARNIA. A feasibility study of cerebral oximetry monitoring during the post-resuscitation period in comatose patients following cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014, **85**(4), 522-526. ISSN 0300-9572.

- [83] JAKKULA, P., J. HASTBACKA, M. REINIKAINEN, V. PETTILA, P. LOISA, M. TIAINEN, E. WILKMAN, S. BENDEL, T. BIRKELUND, A. PULKKINEN, M. BACKLUND, S. HEINO, S. KARLSSON, H. KOPPONEN a M. B. SKRIFVARS. Near-infrared spectroscopy after out-of-hospital cardiac arrest. *Critical care*. 2019, **23**(1), 171. ISSN 1364-8535.
- [84] BOUGLE, A., F. DAVIAUD, W. BOUGOUIN, A. RODRIGUES, G. GERI, T. MORICHAU-BEAUCHANT, L. LAMHAUT, F. DUMAS a A. CARIOU. Determinants and significance of cerebral oximetry after cardiac arrest: A prospective cohort study. *Resuscitation*. 2016, **99**, 1-6. ISSN 0300-9572.
- [85] CUMMINS, R. O., D. A. CHAMBERLAIN, N. S. ABRAMSON, M. ALLEN, P. J. BASKETT, L. BECKER, L. BOSSAERT, H. H. DELOOZ, W. F. DICK, M. S. EISENBERG a ET AL. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation*. 1991, **84**(2), 960-975. ISSN 0009-7322.
- [86] THYGESEN, K., J. S. ALPERT, A. S. JAFFE, B. R. CHAITMAN, J. J. BAX, D. A. MORROW, H. D. WHITE a I. EXECUTIVE GROUP ON BEHALF OF THE JOINT EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY /AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY /AMERICAN HEART ASSOCIATION /WORLD HEART FEDERATION TASK FORCE FOR THE UNIVERSAL DEFINITION OF MYOCARDIAL. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*. 2018, **72**(18), 2231-2264. ISSN 0735-1097.
- [87] IBANEZ, B., S. JAMES, S. AGEWALL, M. J. ANTUNES, C. BUCCIARELLI-DUCCI, H. BUENO, A. L. P. CAFORIO, F. CREA, J. A. GOUDEVENOS, S. HALVORSEN, G. HINDRICKS, A. KASTRATI, M. J. LENZEN, E. PRESCOTT, M. ROFFI, M. VALGIMIGLI, C. VARENHORST, P. VRANCKX, P. WIDIMSKY a E. S. C. S. D. GROUP. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018, **39**(2), 119-177. ISSN 1522-9645.
- [88] PEBERDY, M. A., C. W. CALLAWAY, R. W. NEUMAR, R. G. GEOCADIN, J. L. ZIMMERMAN, M. DONNINO, A. GABRIELLI, S. M. SILVERS, A. L. ZARITSKY, R. MERCHANT, T. L.

- VANDEN HOEK, S. L. KRONICK a A. AMERICAN HEART. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010, **122**(18 Suppl 3), S768-786. ISSN 0009-7322.
- [89] NOLAN, J. P., J. SOAR, D. A. ZIDEMAN, D. BIARENT, L. L. BOSSAERT, C. DEAKIN, R. W. KOSTER, J. WYLLIE, B. BOTTIGER a E. R. C. G. W. GROUP. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2010, **81**(10), 1219-1276. ISSN 0300-9572.
- [90] DEAN, A. G., K. M. SULLIVAN a M. M. SOE. *OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version 3* [online]. Dean, 2013-04-06 [cit. 2013-06-15]. Dostupné z: <http://www.OpenEpi.com/>
- [91] GERI, G., N. MONGARDON, F. DUMAS, C. CHENEVIER-GOBEAUX, O. VARENNE, X. JOUVEN, B. VIVIEN, J. P. MIRA, J. P. EMPANA, C. SPAULDING a A. CARIOU. Diagnosis performance of high sensitivity troponin assay in out-of-hospital cardiac arrest patients. *International journal of cardiology*. 2013, **169**(6), 449-454. ISSN 1874-1754.
- [92] KRUSE, J. M., P. ENGHARD, T. SCHRODER, D. HASPER, Y. KUHNLE, A. JORRES a C. STORM. Weak diagnostic performance of troponin, creatine kinase and creatine kinase-MB to diagnose or exclude myocardial infarction after successful resuscitation. *International journal of cardiology*. 2014, **173**(2), 216-221. ISSN 1874-1754.
- [93] OH, S. H., Y. M. KIM, H. J. KIM, C. S. YOUN, S. P. CHOI, J. H. WEE, S. H. KIM, W. J. JEONG a K. N. PARK. Implication of cardiac marker elevation in patients who resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest. *The American journal of emergency medicine*. 2012, **30**(3), 464-471. ISSN 1532-8171.
- [94] KLEISSNER, M., M. SRAMKO, J. KOHOUTEK, J. KAUTZNER a J. KETTNER. Impact of urgent coronary angiography on mid-term clinical outcome of comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors presenting without ST-segment elevation. *Resuscitation*. 2015, **94**, 61-66. ISSN 0300-9572.
- [95] AUTHORS/TASK FORCE, M., S. WINDECKER, P. KOLH, F. ALFONSO, J. P. COLLET, J. CREMER, V. FALK, G. FILIPPATOS, C. HAMM, S. J. HEAD, P. JUNI, A. P. KAPPETEIN, A. KASTRATI, J. KNUUTI, U. LANDMESSER, G. LAUFER, F. J. NEUMANN, D. J. RICHTER, P. SCHAUERTE, M. SOUSA UVA, G. G. STEFANINI, D. P. TAGGART, L. TORRACCA, M. VALGIMIGLI, W. WIJNS a A. WITKOWSKI. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of

- Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European heart journal*. 2014, **35**(37), 2541-2619. ISSN 1522-9645.
- [96] RADSEL, P., R. KNAFELJ, S. KOCJANCIC a M. NOC. Angiographic characteristics of coronary disease and postresuscitation electrocardiograms in patients with aborted cardiac arrest outside a hospital. *The American journal of cardiology*. 2011, **108**(5), 634-638. ISSN 1879-1913.
- [97] ANYFANTAKIS, Z. A., G. BARON, P. AUBRY, D. HIMBERT, L. J. FELDMAN, J. M. JULIARD, A. RICARD-HIBON, A. BURNOD, D. V. COKKINOS a P. G. STEG. Acute coronary angiographic findings in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *American heart journal*. 2009, **157**(2), 312-318. ISSN 1097-6744.
- [98] DUMAS, F., A. CARIOU, S. MANZO-SILBERMAN, D. GRIMALDI, B. VIVIEN, J. ROSENCHER, J. P. EMPANA, P. CARLI, J. P. MIRA, X. JOUVEN a C. SPAULDING. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circulation. Cardiovascular interventions*. 2010, **3**(3), 200-207. ISSN 1941-7632.
- [99] CRONIER, P., P. VIGNON, K. BOUFERRACHE, P. AEGERTER, C. CHARRON, F. TEMPLIER, S. CASTRO, R. EL MAHMOUD, C. LORY, N. PICHON, O. DUBOURG a A. VIEILLARD-BARON. Impact of routine percutaneous coronary intervention after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Critical care*. 2011, **15**(3), R122. ISSN 1466-609X.
- [100] GEOCADIN, R. G., M. A. KOENIG, X. JIA, R. D. STEVENS a M. A. PEBERDY. Management of brain injury after resuscitation from cardiac arrest. *Neurologic clinics*. 2008, **26**(2), 487-506, ix. ISSN 0733-8619.
- [101] CALLAWAY, C. W., M. W. DONNINO, E. L. FINK, R. G. GEOCADIN, E. GOLAN, K. B. KERN, M. LEARY, W. J. MEURER, M. A. PEBERDY, T. M. THOMPSON a J. L. ZIMMERMAN. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015, **132**(18 Suppl 2), S465-482. ISSN 1524-4539.
- [102] FUKUDA, T. Targeted temperature management for adult out-of-hospital cardiac arrest: current concepts and clinical applications. *Journal of intensive care*. 2016, **4**, 30. ISSN 2052-0492.

- [103] POLDERMAN, K. H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Critical care medicine*. 2009, **37**(7 Suppl), S186-202. ISSN 1530-0293.
- [104] KLEISSNER, M., M. SRAMKO, J. KAUTZNER a J. KETTNER. Mid-term clinical outcomes of out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted temperature management at 34-36 degrees C versus 32-34 degrees C. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2019, **48**(4), 273-277. ISSN 0147-9563.
- [105] ARRICH, J., H. HERKNER, D. MULLNER a W. BEHRINGER. Targeted temperature management after cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis of animal studies. *Resuscitation*. 2021, **162**, 47-55. ISSN 1873-1570.
- [106] KIGUCHI, T., M. OKUBO, C. NISHIYAMA, I. MACONOCHE, M. E. H. ONG, K. B. KERN, M. H. WYCKOFF, B. MCNALLY, E. F. CHRISTENSEN, I. TJELMELAND, J. HERLITZ, G. D. PERKINS, S. BOOTH, J. FINN, N. SHAHIDAH, S. D. SHIN, B. J. BOBROW, L. J. MORRISON, A. SALO, E. BALDI, R. BURKART, C. H. LIN, X. JOUVEN, J. SOAR, J. P. NOLAN a T. IWAMI. Out-of-hospital cardiac arrest across the World: First report from the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). *Resuscitation*. 2020, **152**, 39-49. ISSN 1873-1570.
- [107] BOTTIGER, B. W., M. HELLMICH a W. A. WETSCH. The effectiveness of targeted temperature management following cardiac arrest may depend on bystander cardiopulmonary resuscitation rates. *European journal of anaesthesiology*. 2022, **39**(4), 401-402. ISSN 1365-2346.
- [108] GILLIES, M. A., R. PRATT, C. WHITELEY, J. BORG, R. J. BEALE a S. M. TIBBY. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a retrospective comparison of surface and endovascular cooling techniques. *Resuscitation*. 2010, **81**(9), 1117-1122. ISSN 1873-1570.
- [109] HOEDEMAEKERS, C. W., M. EZZAHTI, A. GERRITSEN a J. G. VAN DER HOEVEN. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Critical care*. 2007, **11**(4), R91. ISSN 1466-609X.
- [110] MARTENS, P., A. RAABE a P. JOHNSON. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke*. 1998, **29**(11), 2363-2366. ISSN 0039-2499.
- [111] DONATO, R., B. R. CANNON, G. SORCI, F. RIUZZI, K. HSU, D. J. WEBER a C. L. GECZY. Functions of S100 proteins. *Current molecular medicine*. 2013, **13**(1), 24-57. ISSN 1875-5666.

- [112] DIAZ-ROMERO, J., A. QUINTIN, E. SCHOENHOLZER, C. PAULI, A. DESPONT, M. A. ZUMSTEIN, S. KOHL a D. NESIC. S100A1 and S100B expression patterns identify differentiation status of human articular chondrocytes. *Journal of cellular physiology*. 2014, **229**(8), 1106-1117. ISSN 1097-4652.
- [113] ANDERSON, R. E., L. O. HANSSON, O. NILSSON, R. DIJLAI-MERZOUG a G. SETTERGREN. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. *Neurosurgery*. 2001, **48**(6), 1255-1258; discussion 1258-1260. ISSN 0148-396X.
- [114] KLEISSNER, M., M. SRAMKO, J. KOHOUTEK, J. KAUTZNER a J. KETTNER. Serum S100 Protein Is a Reliable Predictor of Brain Injury After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Cohort Study. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021, **8**(46). ISSN 2297-055X.
- [115] HELVIZ, Y., M. ONG a S. EINAIV. Cardiac arrest, gender and resuscitation outcomes. *Intensive care medicine*. 2019, **45**(2), 278-281. ISSN 1432-1238.
- [116] BENZ-WOERNER, J., F. DELODDER, R. BENZ, N. CUENI-VILLOZ, F. FEIHL, A. O. ROSSETTI, L. LIAUDET a M. ODDO. Body temperature regulation and outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2012, **83**(3), 338-342. ISSN 1873-1570.
- [117] CHILDS, C. Human brain temperature: regulation, measurement and relationship with cerebral trauma: part 1. *British journal of neurosurgery*. 2008, **22**(4), 486-496. ISSN 1360-046X.
- [118] SACHO, R. H. a C. CHILDS. The significance of altered temperature after traumatic brain injury: an analysis of investigations in experimental and human studies: part 2. *British journal of neurosurgery*. 2008, **22**(4), 497-507. ISSN 1360-046X.
- [119] SCHAAFSMA, A., B. M. DE JONG, J. L. BAMS, H. HAAXMA-REICHE, J. PRUIM a J. G. ZIJLSTRA. Cerebral perfusion and metabolism in resuscitated patients with severe post-hypoxic encephalopathy. *Journal of the neurological sciences*. 2003, **210**(1-2), 23-30.
- [120] ODDO, M., C. SANDRONI, G. CITERIO, J. P. MIROZ, J. HORN, M. RUNDGREN, A. CARIOU, J. F. PAYEN, C. STORM, P. STAMMET a F. S. TACCONE. Quantitative versus standard pupillary light reflex for early prognostication in comatose cardiac arrest patients: an international prospective multicenter double-blinded study. *Intensive care medicine*. 2018, **44**(12), 2102-2111. ISSN 1432-1238.
- [121] BLOOMFIELD, S. M., J. MCKINNEY, L. SMITH a J. BRISMAN. Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocritical care*. 2007, **6**(2), 121-138. ISSN 1541-6933.

10. Přílohy

10.1. Publikace, které jsou podkladem disertační práce

Příloha 1:

KLEISSNER, M., M. SRAMKO, J. KOHOUTEK, J. KAUTZNER a J. KETTNER.

Impact of urgent coronary angiography on mid-term clinical outcome of comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors presenting without ST-segment elevation. *Resuscitation*. 2015, **94**, 61-66. ISSN 0300-9572. **IF 5.414 (2015)**.

Příloha 2:

KLEISSNER, M., M. SRAMKO, J. KAUTZNER a J. KETTNER. Mid-term clinical

outcomes of out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted temperature management at 34-36 degrees C versus 32-34 degrees C. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2019, **48**(4), 273-277. ISSN 0147-9563. **IF 1.630 (2019)**.

Příloha 3:

KLEISSNER, M., M. SRAMKO, J. KOHOUTEK, J. KAUTZNER a J. KETTNER.

Serum S100 Protein Is a Reliable Predictor of Brain Injury After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Cohort Study. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021, **8**(46). ISSN 2297-055X. **IF 6.050 (2020)**.