

Terapeutisk hypotermi etter hjertestans utenfor sykehus:

Hvor tidlig, hvor dypt og hvor lenge?



Hilde Marie Torgauten

Prosjektoppgave ved Medisinsk Fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Våren 2012

Innledning

Jeg hadde et ønske om å skrive prosjektoppgave innen anesthesiologi, og da spesielt innen resuscitering eller post-hjertestansbehandling. Jeg tok kontakt med Kjetil Sunde, professor ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo, og overlege ved anesthesiavdelingen, Ullevål Sykehus. Vi ble enige om en litteraturstudie om terapeutisk hypotermi etter hjertestans utenfor sykehus, med fokus på tre av de mest aktuelle problemstillingene innen forskningen: Hvor tidlig, hvor dypt og hvor lenge?

Abstract

Therapeutic hypothermia (TH) is currently recommended by international guidelines in comatose patients primary resuscitated after out-of-hospital cardiac arrest (OHCA). Today's recommendation is that TH is initiated as soon as possible, with a temperature of 32°-34°C, and a 12-24 hours duration. In this form it has been shown to significantly increase outcome in OHCA patients, with randomized controlled trials indicating a number needed to treat of 6. However, evidence regarding specific targets in the treatment recommendations are lacking or not convincing. Thus, the aim of this literature review is to evaluate available knowledge about some specific parameters in treatment with TH after OHCA in adults: Optimal initiation time, target temperature and duration.

Twenty papers were included in a literature review. It was not possible to point out a definitive time window in which TH is effective. Several animal studies show a beneficial effect of early cooling and a general deleterious effect of delay. Clinical studies indicate that both intra-arrest and post-arrest induced TH could be feasible in a clinical setting. However, clinical studies have so far failed to show beneficial effects of early cooling. Feasible cooling methods should be used in randomized clinical trials to determine the clinical time window in which therapeutic hypothermia is effective. Too deep hypothermia is probably detrimental, since animal studies show serious cardiovascular adverse effects at temperatures between 15°C and 30°C. If even milder hypothermia (36°C) is as effective as the current recommended temperature of around 33°C, is under investigation in an ongoing randomized multicenter study. There are few animal studies comparing different duration of TH after OHCA, and the study results are diverging. A recent study, however, do indicate that prolonged duration might be beneficial, and clinical studies are needed to confirm today's practice of 12- 24 hours cooling. Importantly, studies on TH in OHCA patients should apply a sufficient follow-up time in order to ensure correct evaluation of outcome.

Innhold

1	Bakgrunn	6
1.1	Hjertestans utenfor sykehus	6
1.2	Post-hjertestanssyndrom	7
1.3	Terapeutisk hypotermi etter hjertestans	8
2	Metode	12
3	Resultater	13
3.1	Hvor tidlig	13
3.1.1	TH før ROSC	13
3.1.2	TH etter ROSC	16
3.2	Hvor dypt	22
3.3	Hvor lenge	25
4	Diskusjon	29
4.1	Hvor tidlig	29
4.2	Hvor dypt	34
4.3	Hvor lenge	36
5	Konklusjon	38
	Referanser	40
	Figur: Kjeden som redder liv (Norsk Resuscitasjonsråd)	6
	Figur: Temperatur hos alle pasienter. Bernard et al, 2010 og 2011	32
	Figur: Tidsforløp av temperatur hos pasienter. Wolff et al.	33

Forkortelser

HLR:	Hjerte-lunge-redning
HLM:	Hjerte-lunge-maskin
ROSC:	Return of spontaneous circulation
VT:	Ventrikkeltakykardi
VF:	Ventrikkelflimmer
PEA:	Pulsløs elektrisk aktivitet
TH:	Terapeutisk hypotermi
PCI:	Percutaneous coronary intervention
NNT:	Number needed to treat
KI:	Konfidensintervall

1 Bakgrunn

1.1 Hjertestans utenfor sykehus

I Norge estimerer man at 2500-3000 personer får hjertestans utenfor sykehus hvert år. Tall fra Oslo viser at ambulansespersonell i løpet av et år gir livreddende førstehjelp til i overkant av 200 personer etter ikke-traumatisk hjertestans utenfor sykehus. Av disse vil nær en tredjedel bli innlagt ved en intensivavdeling, og ca. 13 % overleve totalt, hvorav 12 % med god funksjon (fra 2004-05). (1)

Akutt hjerteinfarkt og andre kardiale årsaker er hyppigste etiologi ved hjertestans. Hjertestans av ikke-kardial årsak utgjør bare 18 % av tilfellene og har dårligere prognose. (2)

Kjeden som redder liv

Dagens behandling av hjertestanspasienten oppsummeres i «Kjeden som redder liv»:

Tidlig varsling - tidlig HLR - tidlig defibrillering - god post-resusciteringsbehandling

Overlevelse ved hjertestans kan forbedres gjennom å styrke hvert enkelt ledd i kjeden som redder liv. Utarbeidelse av internasjonale retningslinjer for behandling og uniform rapportering av data om hjertestans har bidratt til dette gjennom økt kunnskap (3-5).

Overlevelse til utskrivelse fra sykehus har vist seg å variere vesentlig mellom institusjoner (6), noe som peker på betydningen av kvalitet i det siste leddet, post-resusciteringsbehandling. En studie fra Oslo har vist doubling i overlevelse med god funksjon etter innføring av en standard behandlingsprotokoll for post-resusciteringsbehandling (7). Protokollen inkluderte bl.a. terapeutisk hypotermi (TH) i behandlingen.



Figur: Kjeden som redder liv (Norsk Resuscitasjonsråd)

1.2 Post-hjertestanssyndrom

Post-cardiac arrest syndrome (eller post-hjertestanssyndrom) er den patofysiologiske tilstanden kroppen befinner seg i etter gjenoppliving på grunn av hjertestans. De fire viktigste komponentene i post-hjertestanssyndromet er hjerneskode, myokarddysfunksjon, systemisk respons på iskemi/reperfusjon og utløsende persisterende patologi. Tidlig død (de første dagene) etter hjertestans skyldes ofte multiorgansvikt assosiert med hemodynamisk ustabilitet og myokarddysfunksjon (8), senere dødsfall skyldes først og fremst nevrologisk skade (9).

Hjernen

Hjernen har lav toleranse for iskemi. Sårbarheten varierer i ulike områder av hjernen; et av de mest sensitive er CA1-området i hippocampus. Tidsforløpet ved celledød varierer mellom ulike områder og pågår opptil dager etter sirkulasjonsstans. Celledød skjer ved nekrose og apoptose. De viktigste skademekanismene er mangel på ATP og forstyrrelse av intra/ekstracellulær homeostase med økt intracellulær Ca²⁺-konsentrasjon, med aktivering av nevroeksitatoriske kaskader, oksidativt stress ved dannelse av frie radikaler, aktivering av kaspaser og mitokondriell dysfunksjon som leder til apoptose. (10, 11)

Etter tilbakekomst av puls (som kalles ROSC; return of spontaneous circulation) opptrer reperfusjonsrespons som følge av gjenopprettet sirkulasjon. Reperfusjonsskade oppstår gjennom flere patofysiologiske prosesser som bidrar til fortsatt celledød, blant annet inflammasjon og aktivering av immunologiske responser, oksidativt stress, og forstyrret autoregulering som gir hypoperfusjon i enkelte områder samtidig med hyperemi like etter iskemi. Tidsvinduet for reperfusjonsrespons er antatt å strekke seg fra minutter etter ROSC og vedvare i timer til dager etter iskemi. (10, 11)

Hjertet

Iskemisk skade og reperfusjonsskade utløser mange av de samme patofysiologiske mekanismene i hjertet som i hjernen. Forbigående myokarddysfunksjon - «stunning» - er vanlig hos hjertestans pasienter i de første timene etter stansen, og gir nedsatt kontraktilitet og pumpefunksjon. (8) «No-reflow»-fenomenet kan opptre og gi manglende reperfusjon og fortsatt iskemisk skade. Reperfusjon kan også gi arytmier som forstyrrer ventrikkelfunksjonen. (12)

Post-hjertestans-behandling

Optimal post-hjertestansbehandling er nå tydeligere definert enn tidligere i de siste internasjonale retningslinjer fra 2010. (13) Prinsippene er å følge en standard behandlingsprotokoll, hvor hovedbudskapet er:

- Hemodynamisk stabilisering
- Optimalisering av blodtrykk
- Tilfredsstillende oksygenering, ventilering og korrigerende av ubalanse i elektrolytter.
- Behandling av årsak til hjertestans (tidlig angiografi med påfølgende PCI ved indikasjon)
- Glukosekontroll
- Behandling av epileptiske anfall
- Terapeutisk hypotermi

Studier og endepunkter

Internasjonale retningslinjer anbefaler å bruke overlevelse og nevrologisk funksjon som endepunkter post-hjertestanssyndrom. (14) Overlevelse kan angis ved ulike tidspunkt som frem til ROSC, innleggelse, utskrivelse fra sykehus, etter 6 måneder og 1 år. Som et mål på nevrologisk funksjon anbefales CPC-score (Glasgow-Pittsburg Cerebral Performance Score) som graderes fra 1-5. Godt resultat defineres i mange studier som overlevelse med CPC score 1 eller 2, eller overlevelse med god nok cerebral funksjon til å beholde deltids arbeide. CPC 1 er beste resultat med våken pasient som kan arbeide og leve et normalt liv, CPC 2 indikerer moderat hjerneskade men evne til å leve uavhengig og eventuelt arbeide. CPC 3 indikerer alvorlig hjerneskade, pasienten er våken men avhengig av hjelp i daglig liv. CPC 4 tilsvarer en komatøs tilstand og CPC 5 hjernedød.

1.3 Terapeutisk hypotermi etter hjertestans

TH er en induert og monitorert senkning av kroppstemperatur hos pasienten. Mange studier definerer TH som kroppstemperatur $<35^{\circ}\text{C}$ (15). Man kan dele inn i mild, moderat eller dyp

TH, men studier definerer dette ulikt. Mange studier har de siste årene brukt «mild terapeutisk hypotermi» om temperatur 32°- 34 °C.

Gunstig effekt av en senket kroppstemperatur ved ulike tilstander har vært kjent siden oldtiden, blant annet fra Hippokrates. Case-rapporter av blant annet druknede eller andre med aksidentell nedkjøling før hjertestans har antydnet sammenheng mellom hypotermi og vellykket utfall. (16) Tidlige studier fra 1950-tallet utforsket nedkjøling til <32 °C med utgangspunkt i effekt av nedsatt cerebral metabolisme. (17) Usikker effekt, alvorlige bivirkninger av behandlingen, og lite utviklede intensivmedisinske metoder førte til at forskning på temaet opphørte for en lengre periode. På 1980-tallet ble forskningen gjenopptatt med studier som utforsket temperaturdybde ved TH etter hjertestans, disse kommer jeg tilbake til. Man fant gode resultater med mild terapeutisk hypotermi etter hjertestans i dyrestudier. (18) Tre kliniske, ikke-randomiserte studier på slutten av 90-tallet indikerte effekt av mild TH på overlevelse (19-21), og dette åpnet opp for å gjennomføre randomiserte studier.

Effekt av terapeutisk hypotermi etter hjertestans

I 2002 kom da også et gjennombrudd, med to større randomiserte kontrollerte kliniske studier som viste effekt på mortalitet og morbiditet ved behandling med TH (32°-34 °C) etter HLR og oppnådd ROSC etter hjertestans. The Hypothermia after Cardiac arrest Study group (HACA) gjennomførte en europeisk multisenter-studie med 273 pasienter på effekten av TH (32°-34°C) versus standard behandling uten TH i pasienter med initial ventrikkelflimmer (VF). (22) En studie etter liknende modell av Bernard et al inkluderte 77 pasienter som ble pseudo-randomisert til hypotermi (33 °C) og behandling uten TH. (23)

Begge studiene viste signifikant bedring i overlevelse med TH, HACAs endepunkt var etter 6 måneder og den australske studien ved utskrivelse. Begge viste også en signifikant bedring i nevrologisk funksjon ved TH. Resultatene førte raskt til anbefaling av TH i internasjonale retningslinjer. (24-26)

En metaanalyse fra 2005 som inkluderte disse og en annen studie konkluderte med at antall pasienter som nødvendig må behandles for å redde en (Number needed to treat, NNT) er på 6 (4-13, KI 95 %), med TH som intervensjon i pasienter med initial VF og hjertestans utenfor sykehus. (27)

Virkningsmekanismer

TH virker multifaktorielt, på samme måte som skademekanismene i post-hjertestanssyndromet er multifaktorielle. I hjernen og hjertet virker TH ved å dempe iskemisk skade og reperfusjonsskade.

Hjernen

TH senker cerebral metabolisme med 5-7% per °C og dermed behovet for oksygen og glukose. Under iskemi virker TH bevarende på ATP i nerveceller, demper acidose, iskemiutløst Ca²⁺-oppbygning intracellulært og nevroeksistotoksiske kaskader med frisetting av glutamat. Under reperfusjon kan TH dempe inflammasjon og dannelse av frie radikaler, senke oksygenbehovet og stabilisere blod-hjerne-barrieren (10, 28).

Hjertet

Effektene på hjertet er mindre studert, men mild TH antas å virke positivt på myokardfunksjon. Bedre celleoverlevelse og mikrovaskulær funksjon, og mindre nekrose er noen av effektene på cellulært nivå. Kliniske studier tyder på positiv hemodynamisk effekt ved hjelp av en betablokkerlignende effekt. (29) Det oppstår en diastolisk dysfunksjon etter hjertestans som ser ut til å bli forverret av TH, men bradykardien som oppstår som følge av TH oppveier dette og har en gunstig effekt, også fordi det reduserer hjertets oksygenforbruk. (29) Man trenger imidlertid flere kliniske studier for å se på hemodynamikk og hjertefunksjon under TH, for dette er ikke helt klarlagt.

Dagens retningslinjer

Dagens internasjonale og nasjonale norske retningslinjer anbefaler bruk av terapeutisk hypotermi som ledd i post-hjertestans - behandling. (30) ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation; rådgivende internasjonalt organ med representanter for regionale resusciteringsråd) sitt dokument Advanced Life Support, 2010, anbefaler at TH brukes når man har voksne, komatøse pasienter med ROSC etter hjertestans utenfor sykehus med VF som initial rytme. Det anbefales måltemperatur på 32°-34 °C og varighet på 12-24 timer. Det antas at pasienter med ikke-sjokkbare initiale rytmer (PEA, asystole) også kan ha effekt av TH. Det samme gjelder pasienter med hjertestans under sykehusopphold. Kardiogent sjokk er ikke, som man tidligere antok, en kontraindikasjon. Flere studier har vist

god effekt og overlevelse i disse pasientene (31-33). I retningslinjene identifiseres et behov for videre studier for å bekrefte optimal temperatur, metode, initiering, varighet, og hvor rask oppvarming.

Samme anbefalinger fulgte fra amerikanske, europeiske og norske guidelines samme år (13, 34, 35)

Status 2012

Implementasjonsraten av TH i post-hjertestansbehandling har de siste år økt i mange land (36). Enkelte mener fortsatt at det trengs mer vitenskapelig grunnlag for å kunne anbefale terapeutisk hypotermi etter hjertestans. (37) Flere studier har vurdert komplikasjoner forbundet med terapeutisk hypotermi i hjertestanspasienter. En studie viste at det ikke er økt forekomst av komplikasjoner sammenliknet med normoterm behandling. (38) Vanlige komplikasjoner etter hjertestans generelt er alvorlige arytmier, infeksjoner - mest typisk pneumoni (på grunn av aspirasjon), epileptiske anfall (dårlig tegn) og elektrolyttforstyrrelser. Etter TH er det altså ingen økning i forekomsten av disse komplikasjonene. Små blødninger, som forekommer noe hyppigere ved angiografi/PCI og samtidig TH, er ikke vist å gi økt mortalitet, snarere tvert imot. (39) På grunn av søken etter optimal og mest skånsom kjølemetode, har mange nyere studier fokusert på å optimalisere kjølemetode.

På grunn av en del sprik i de internasjonale anbefalinger, ser jeg i denne litteraturstudien på dagens kunnskap om optimalt initieringstidspunkt, temperaturdybde og varighet ved behandling med terapeutisk hypotermi av voksne pasienter med hjertestans utenfor sykehus.

2 Metode

Det ble gjort litteratursøk i databasene Pubmed og Cochrane Library.

Pubmed, systematic reviews:

Hypothermia, induced AND Cardiac arrest (92 treff)

Hypothermia, induced AND Out-of hospital cardiac arrest (21 treff)

Hypothermia, induced AND Post cardiac arrest care (16 treff)

Pubmed:

Hypothermia, induced AND Heart arrest/therapy AND Body temperature (MeSH) (112 treff)

Hypothermia, induced AND Heart arrest/therapy AND Duration (MeSH) (38 treff)

Hypothermia, induced AND Heart arrest/therapy AND Time factors (MeSH) (121 treff)

Hypothermia, induced AND Heart arrest/therapy AND Prehospital (43 treff)

Hypothermia, induced AND Out-of-hospital cardiac arrest/therapy (37 treff)

Cochrane Library:

Hypothermia AND Cardiac Arrest (2 treff)

Det ble søkt manuelt i referansene til nyeste retningslinjer, reviews og i artikler som ble vurdert som aktuelle.

Det ble ekskludert artikler som

- tok utgangspunkt i andre kliniske situasjoner enn hjertestans utenfor sykehus
- ikke i noen grad vurderte effekt av TH etter hjertestans utenfor sykehus, med overlevelse og nevrologisk funksjon som endepunkter
- ikke dreide seg om en voksen populasjon

3 Resultater

Det ble i alt funnet 70 potensielt relevante titler som ble sortert ut og lest som abstracts, og artikler ble ekskludert i henhold til kriteriene beskrevet under forrige kapittel. I noen tilfeller fantes det mange studier på samme problemstilling, og det ble gjort et utvalg av artikler som kunne tenkes å være representative og interessante innfallsvinkler til problemstillingene. De gjenværende 20 artiklene ble lest i fulltekst.

Resultatene inkluderer dyrestudier og kliniske studier, randomiserte kontrollerte studier og observasjonelle studier.

Jeg vil systematisk gå gjennom de utvalgte studiene, og diskutere dem under sitt respektive kapittel. Noen studier blir omtalt flere ganger.

3.1 Hvor tidlig

I en hjertestanssituasjon skiller vi mellom TH induisert før ROSC (før eller under resuscitering) og etter ROSC. TH før eller under resuscitering er rettet mot iskemisk skade og reperfusjonsskade. TH etter ROSC er hovedsakelig rettet mot reperfusjonsskade. Jeg vil i denne oppgaven benytte disse to hovedgruppene; TH før ROSC og TH etter ROSC.

3.1.1 TH før ROSC

Dyrestudier

Sterz et al, 1991 (28)

“Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs”

Metode: Studien sammenliknet effekt av TH initiert henholdsvis ved oppstart av HLR, umiddelbart etter ROSC og normoterm behandling. 37 hunder ble utsatt for VF i 10 minutter, HLR i 5 minutter, defibrillering, og fikk ROSC etter maksimalt 20 minutter. Hundene ble randomisert til 1 normoterm kontrollgruppe og 2 intervensjonsgrupper hvorav gruppe 2 fikk

TH med måltemperatur 34°C umiddelbart etter ROSC og gruppe 3 TH fra oppstart av HLR. TH varte i 1 time, oppfølgingstid var 72 timer. Endepunkter var OPC (Overall performance categories (1=klar, oppegående; 5=hjernedød); både nevrologisk funksjon og funksjon i ekstracerebrale organer har innvirkning), NDS (Neurologic Deficit Score 0-100% (0= ingen deficit, 100=hjernedød)), histopatologisk hjerneskade og myokardskade etter 72 timer (for OPC og NDS både beste og endelig score).

Resultater: Begge grupper behandlet med TH viste signifikant bedre OPC, NDS og mindre histopatologisk hjerneskade enn i normoterm kontrollgruppe. TH etter ROSC og TH under HLR ga ikke signifikant forskjellig OPC og NDS, men tidligst kjøling tenderte til å gi bedre resultater (4 versus 2 individer med normal OPC, 6 (5 etter 72 timer) versus 5 individer med OPC 1-2 («godt resultat»)). Histopatologisk hjerneskade viste stor individuell variasjon. Det ble oppnådd signifikant temperaturforskjell mellom gruppene på gitte tidspunkter. Det ble sett myokardiell skade, jevnt fordelt i gruppene.

Abella et al, 2004 (40)

“Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model”

Metode: Man randomiserte 30 mus til 3 grupper og induserte hjertestans av 8 minutters varighet. En gruppe fikk TH 2-3 min før HLR, og nådde måltemperatur ved oppstart av HLR. En gruppe fikk TH 20 minutter etter ROSC. En gruppe ble holdt normoterm. Måltemperatur var 30° C. TH var av 1 times varighet. Endepunkter var overlevelse og nevrologisk scoring frem til 72 timer etter hjertestans.

Resultater: Det var ikke forskjellig ROSC-rate mellom gruppene. Overlevelse var signifikant bedre i gruppen med TH før ROSC allerede fra 6 timer. De fleste dødsfallene skjedde innen 6 timer etter hjertestans. Etter 3 dager var det bare 10% overlevende individer i gruppene med forsinket TH og normotermi, mot 60% i gruppen med TH før ROSC. Alle overlevende individer etter 3 dager hadde god nevrologisk funksjon, og levde til avliving etter 30 dager. Nevrologisk score var signifikant bedre i gruppen med TH før ROSC etter 6 timer.

Zhao et al, 2008 (41)

“Intra-arrest cooling with delayed reperfusion yields higher survival than earlier normothermic resuscitation in a mouse model of cardiac arrest”

Metode: Man studerte effekten av TH gitt før HLR, og forsinkelse av HLR, på 45 mus. En gruppe normoterme kontroller fikk induisert hjertestans i 8 minutter etterfulgt av resuscitering. En gruppe fikk induisert hjertestans i 6,5 minutter, deretter TH i 1,5 minutt og resuscitering ved 8 minutter. En gruppe fikk induisert hjertestans i 8 minutter, deretter TH i 1,5 minutt og resuscitering ved 9,5 minutter. Måltemperatur var 30° C. TH var av 1 times varighet. Endepunkter var overlevelse til 7 dager og nevrologisk score frem til 3 dager etter hjertestans.

Resultater: Kjøling til måltemperatur ble oppnådd på 90 sekunder. Overlevelse var vedvarende og signifikant bedre i begge grupper med TH i forhold til normotermi. Fra 24 timer var den også bedre i tidlig TH-gruppe sammenliknet med sen. Nevrologisk resultat var signifikant bedre med TH enn normotermi frem til 6 timer. ROSC-rate var den samme i alle grupper. TH var assosiert med signifikant bedret hemodynamikk under perioden, herunder bedre Cardiac Output, best i den tidligste gruppen med TH.

Kliniske studier

Castrén et al, 2010 (42)

“Intra-arrest transnasal evaporative cooling. A randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness)”

En randomisert kontrollert studie. Multisenter-studie som involverte prehospital tjeneste og mottakende sykehus i 15 byer i 5 europeiske land.

Metode: Dette er en klinisk studie av TH induisert før ROSC. Studien vurderer effekten av transnasal evaporativ (spray-) kjøling. Pasienter i denne studien hadde hatt bevitnet stans, fått HLR innen 20 minutter, hadde kardial årsak til hjertestans, og alle typer initiale rytmer. Ved ankomst til åstedet for CA ble pasienten vurdert, randomisert og eventuell TH ble startet. Måltemperatur var 34° C. Varighet av TH var ifølge sykehusets protokoll. Primært endepunkt var komplikasjonsrate etter 24 timer og 7 dager. Andre endepunkter var hvor rask

kjøling, antall vellykkede ROSC, overlevelse til utskrivelse og med godt neurologisk utfall (CPC1-2).

Resultater: 194 pasienter ble inkludert i analysen, hvorav 93 fikk transnasal intra-arrest TH prehospitalt, og 101 var kontroller som fikk behandling med TH i sykehus. Studien hadde i utgangspunktet ikke nok styrke til å vise effekt av prehospital TH. Det var ikke signifikant bedre overlevelse ved tidlig TH (43,8% versus 31 % av pasienter som overlevde til innleggelse). Det var en tendens til flere ROSC og flere overlevende til sykehusinnleggelse i kontrollgruppen, men ikke signifikant. For overlevelse med godt neurologisk utfall var det ikke signifikant forskjell mellom gruppene (34,4% vs 21,4 % , $p=0,21$). En ikke planlagt subgruppe (76% av pasientene) som fikk HLR raskt (innen 10 minutter) viste seg å ha effekt av prehospital intraarrest TH (29% vs 56,5 % overlevelse, $p=0,04$), men i en subgruppe med VF ble det ikke vist signifikant effekt.

Oppsummering

Tre dyrestudier så på effekt av TH før ROSC. Sterz viste ikke bedre effekt av TH før ROSC sammenliknet med TH etter ROSC. Abella viste bedre effekt av TH før ROSC enn TH 20 minutter etter ROSC og normotermi. Zhao viste at en kort forsinkelse i HLR fortsatt ga bedre effekt av TH før ROSC i forhold til normotermi.

En klinisk studie viste en trend mot men ikke signifikant bedre effekt av TH før ROSC enn TH etter ROSC.

3.1.2 TH etter ROSC

Dyrestudier

Kuboyama et al, 1993 (43)

“Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study”

Metode: Hypotesen var at 15 minutters forsinkelse av TH ville utligne en forventet positiv effekt av TH. 18 hunder fikk VF i 12,5 minutter, reperfusjon med HLM (hjerne-lunge-maskin) og defibrillering i løpet av 5 minutter. Gruppe 1 var normotermie kontroller, gruppe 2 fikk

indusert TH umiddelbart etter ROSC og gruppe 3 15 min etter ROSC. Måltemperatur var 34°C. Endepunkter var OPC, NDS, histopatologisk hjerneskade og makroskopisk myokardskade etter 96 timer (for OPC og NDS både beste og endelig score).

Resultater: Gruppe 2 og 3 nådde måltemperatur ved henholdsvis 6 (+/-3) og 29 (+/-1) minutter etter ROSC. Mild TH umiddelbart etter ROSC ga signifikant bedre resultater enn normotermi og 15 minutter forsinket TH i alle kategorier. Forsinket TH ga derimot, som umiddelbar TH, signifikant bedre histopatologi enn normotermi, men ikke bedre OPC og NDS. Makroskopisk myokardskade var minimal i alle dyr.

Colbourne et al, 1994 (44)

“Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia is neuroprotective in the gerbil”

Metode: Studiens andre del er beskrevet i avsnitt 3.3. I første del så man på effekten av 1 times forsinket TH versus normotermi etter global iskemi. Iskemi ble påført 82 rotter i 3 og 5 minutter ved okklusjon av karotider. Man sammenliknet grupper som fikk indusert TH etter 1 times normotermi med grupper som forble normotermie og regulerte egen temperatur. Måltemperatur var 32°C i hjernen. TH varte i 12 timer. Endepunkter var Open Field Test (adferdstest som gjenspeiler hippocampus' funksjon) frem til 10 dager og histopatologisk hjerneskade (telling av nevroner i CA1) etter 10 og 30 dager.

Resultater: 1 times forsinket TH ga signifikant bedre resultat av Open Field Test både etter 3 og 5 minutters iskemi i forhold til normotermi. TH ga bedre beskyttelse mot celletap i CA1 ved 3 minutter versus 5 minutter iskemi, og ved langvarig iskemi (5 min) ble det observert et signifikant progredierende celletap fra dag 10-30 i deler av CA1, mens etter kortvarig iskemi og TH var nevroprotektiv effekt vedvarende til 30 dager. Alle kontrollgruppene utviklet hypertermi med flere timers varighet, med temperatur opp mot 38,2 °C.

Che et al, 2011 (45)

”Impact of therapeutic hypothermia onset and duration on survival, neurologic function, and neurodegeneration after cardiac arrest”

Metode: Målet med studien var å undersøke om effekten av TH etter hjertestans er avhengig av initieringstidspunkt og varighet, i en rottemodell med 268 individer.

Andre del av forsøket er beskrevet under avsnitt 3.3. I første del av forsøket ble det gitt asfyksiell hjertestans i 10 minutter. En normoterm kontrollgruppe ble sammenliknet med terapeutisk hypotermi initiert ved 0, 1, 4 og 8 timer etter ROSC. Måltemperatur for TH var $33 \pm 1^\circ\text{C}$. Man skilte mellom TH av 24 timer og 48 timers varighet. Endepunkter var overlevelse, overlevelse med god nevrologi og celledelling i CA1 etter 7 dager.

Resultater: Både overlevelse og godt nevrologisk resultat var bedre i rotter behandlet med TH enn normotermie rotter. Det var ingen signifikant forskjell mellom forsinkelse på 0,1 og 4 timer. Ved forsinkelse på 8 timer var det ikke lenger signifikant forskjell i forhold til normotermi. Derimot var antall CA1 nevroner signifikant økt uansett forsinkelse i forhold til normotermi.

Kliniske studier

Bernard et al, 2010 (46)

“Induction of Therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital Ventricular fibrillation Cardiac arrest. A randomized controlled trial ”

En randomisert kontrollert studie. Multisenter-studie som involverte prehospital tjeneste og mottakende sykehus i Melbourne, Australia.

Metode: Hypotesen var at prehospital TH gir bedre resultat enn standard post-hjertestans-behandling i sykehus med initial rytme VF etter hjertestans utenfor sykehus. Av 234 registrerte pasienter ble 118 randomisert til prehospital kjøling og 116 til standard post-hjertestans-behandling. Måltemperatur ved TH var 33°C og varighet var 24 timer. Primært endepunkt var funksjonell status ved utskrivelse med godt resultat definert som utskrivelse til

hjemmet eller rehabilitering. En foreløpig analyse etter 200 pasienter førte til at studien ble avbrutt da man så svært liten sannsynlighet for å finne effekt av intervensjonen.

Resultater: Det var ingen signifikant forskjell på godt resultat mellom gruppene (prehospital TH 47,5% versus standard behandling 52,6%). Prehospital gruppe hadde ved ankomst til sykehus 0,8 grader lavere temperatur enn gruppen med standard behandling ($p=0,01$); i løpet av 30-60 minutter var temperaturen i gruppene den samme ($p=0,70$).

Bernard et al, 2011 (47)

“Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation non-ventricular fibrillation cardiac arrest”

En randomisert kontrollert studie. Multisenter-studie som involverte prehospital tjeneste og mottakende sykehus i Melbourne, Australia. Pågikk parallelt med Bernard et al 2010.

Metode: Hypotesen var at prehospital TH gir bedre resultat enn standard post-hjertestans-behandling i sykehus hos pasienter med asystole eller PEA som initial rytme etter hjertestans utenfor sykehus. Måltemperatur var 32-34°C ved TH og varighet var 24 timer. Av totalt 163 pasienter ble 82 randomisert til prehospital TH og 81 til standard post-CA-behandling i sykehus. Primært endepunkt var som i Bernard et al, 2010. Studien ble stoppet samtidig med den parallele studien.

Resultater: En stor del av pasientene i denne studien hadde ikke-kardial årsak til CA (43% og 46% i gruppene). Ved prehospital kjøling sank temperaturen signifikant i forhold til kjøling ved ankomst i sykehus (1,2 grader vs 0,2 grader, $p=0,001$) Antall pasienter med godt resultat var 12 % i den prehospital gruppen og 9% i gruppen med standard behandling ($p=0,5$). I en subgruppe-analyse fant man at i pasienter med kardial årsak til CA var forskjellen større, men fortsatt ikke signifikant ($p=0,146$).

Wolff et al, 2009 (48)

“Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest.”

En prospektiv observasjonell studie ved et sykehus i Tyskland.

Metode: Hypotesen var at kortere tid til TH gir bedre resultater hos pasienter etter hjertestans. Man inkluderte 49 pasienter med hjertestans i eller utenfor sykehuset, alle typer initial rytme, hvor det ble startet HLR innen 20 minutter, oppnådd ROSC innen 60 minutter, og pasienten ble behandlet med TH i sykehus med måltemperatur på 33° C av 24 timers varighet. Man registrerte tid til oppstart av TH, «time to target temperature», TTT, og «time to coldest temperature», TCT. Primært endepunkt var godt neurologisk resultat (CPC1-2, ved utskrivelse fra intensivavdeling og sykehus). Sekundært endepunkt var NSE-verdier (nevronspesifikk enolase) 24,78 og 72 timer etter hjertestans.

Resultater: 28 pasienter hadde godt neurologisk resultat ved utskrivelse fra sykehus; 21 hadde dårlig resultat. Median tid til start av kjøling var 150 min i begge gruppene. TCT var signifikant kortere blant pasienter med godt versus dårlig resultat, med median på henholdsvis 443 og 555 minutter (p=0,035). TTT var også kortere i den første gruppen, men ikke signifikant (p=0,07). Temperatur målt før TH ble initiert var lavere i pasienter med godt resultat (35,3 vs 36). Det samme gjaldt etter 1time.

Nielsen et al, 2009 (33)

“Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest”

En registerstudie. Inkluderte 34 sykehus i The Hypothermia Network, Europa og USA.

Metode: I denne studien brukte man data fra The Hypothermia Network Registry til å studere variabler, deriblant tid til TH, og deres sammenheng med mortalitet og neurologisk utfall i pasienter med hjertestans utenfor sykehus. Pasientene ble behandlet i henhold til sykehusenes egen protokoll for post-hjertestans-behandling. Alle hadde måltemperatur på 32°-34° C. Alle årsaker til hjertestans og initiale rytmer ble inkludert. Endepunkter var godt (CPC1-2) og

dårlig (CPC 3-5) resultat ved utskrivelse fra intensivavdeling, fra sykehus, etter 6 og 12 måneder.

Resultater: 986 pasienter ble inkludert og av disse ble 99% fulgt opp på lang sikt. Tid til initiering av TH ($p=0,48$) og tid til oppnådd måltemperatur ($p=0,91$) så ikke ut til å være prediktorer for godt resultat hos pasientene, i motsetning til enkelte andre variabler, blant dem tid til ROSC. TH ble initiert etter en median tid på 90 min (60-165) og måltemperaturen nådd etter 260 min (178-400); 85% av pasientene ble behandlet med TH ved 33 grader C, og TH ble opprettholdt i 24 timer i 93% av pasientene.

ICE study group, 2011 (49)

“Early- versus late-initiation of therapeutic hypothermia after cardiac arrest: Preliminary observations from the experience of 17 Italian intensive care units”

En prospektiv observasjonell studie. Multisenterstudie ved 17 sykehus i Italia.

Metode: I denne studien samlet man data fra pasienter som ble behandlet med TH etter hjertestans ved de aktuelle sykehusene, både pasienter med hjertestans utenfor og på sykehus, alle initiale rytmer. Måltemperatur ved TH var 32°-34° C og varighet 24 timer. Man ønsket å se på forholdet mellom tid til initiering av TH og overlevelse /nevrologisk funksjon. En pre-definert grense på 2 timer delte pasientmaterialet i to; tidlig og sen oppstart av TH. Primære endepunkter var overlevelse og CPC ved utskrivelse fra intensivavdeling, sykehus, 1 måned og 6 måneder etter hjertestans.

Resultater: 122 pasienter ble behandlet med TH: 79 i tidlig gruppe, 42 i sen gruppe. 1 pasient manglet data. I tidlig gruppe ble TH startet opp etter median tid 60 (34-90) minutter. I sen gruppe var tid til oppstart av TH 191,5 (160-255) minutter. Måltemperatur ble nådd etter henholdsvis 180 og 410 minutter. Pasienter med hjertestans utenfor sykehus utgjorde 100 av 122 pasienter og andelen var omlag den samme i begge grupper.

Mortaliteten var signifikant høyere på kort og lang sikt i den tidlige mot den sene gruppen ($p=0,007$ og $0,04$). CPC var derimot ikke signifikant forskjellig mellom gruppene, men tenderte mot en bedre median CPC for den tidlige gruppen.

Haugk et al, 2011 (50)

“Relationship between time to target temperature and outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest”

En retrospektiv kohortstudie. Pasienter fra et sykehus i Wien, Østerrike.

Metode: Forfatterne så retrospektivt på sammenhengen mellom tid til måltemperatur, overlevelse og neurologisk funksjon. Pasienter med ROSC etter hjertestans i og utenfor sykehus ble inkludert dersom de ble behandlet med TH etter en standardisert protokoll. Måltemperatur var $<34^{\circ}\text{C}$ og temperatur ble målt tympanisk, i blære og øsofagus.. Endepunkter var overlevelse og neurologisk funksjon (CPC 1-2 og 3-4).

Resultater: 588 pasienter ble inkludert. Det ble brukt logistisk regresjonsanalyse og man fant at det var en signifikant og sterk sammenheng mellom tid til måltemperatur og resultat hos pasientene; kortere tid til $<34^{\circ}\text{C}$ var assosiert med dårlig utfall.

Oppsummering

Tre dyrestudier så på effekt av TH etter ROSC. Kuboyama viste at TH umiddelbart etter ROSC ga bedre effekt enn 15 minutters forsinket TH, som bare ga bedre histopatologisk resultat enn normotermi. Colbourne og Che viste at opptil 4 timers forsinket TH ga bedre resultat enn normotermi, og at 8 timers forsinkelse ga bedre histopatologisk resultat enn normotermi.

Seks kliniske studier så på effekt av TH etter ROSC. To randomiserte kontrollerte studier viste ikke effekt av TH prehospitalt i forhold til TH initiert i sykehus. Fire observasjonelle studier viste motstridende resultater.

3.2 Hvor dypt

Her har jeg sett på studier som ser på forskjellige grader av hypotermi, altså utelatt studier som kun sammenligner med normotermi. De internasjonale retningslinjene baserer seg på de to randomiserte studiene (22) (23) samt en rekke senere observasjonsstudier og registerdata, og alle disse har måltemperatur $32^{\circ}\text{-}34^{\circ}\text{C}$.

Dyrestudier:

Leonov et al, 1990 (51)

“Moderate hypothermia after cardiac arrest of 17 minutes in dogs. Effect on cerebral and cardiac outcome”

Metode: I denne studien sammenliknes normotermi, dyp TH og moderat TH induisert etter ROSC. 18 hunder ble randomisert til tre grupper og fikk induisert VF i 17 minutter, reperfusjon med CBP og defibrillering etter 2 minutter. Fra ROSC ble det induisert TH med måltemperatur 28° C eller 30°C, eller opprettholdt normotermi ved 37,5°C. TH ble opprettholdt i 3 timer. Endepunkter var OPC, NDS, histologisk hjerneskade og myokardiell skade frem til 96 timer etter hjertestans.

Resultater: Måltemperatur ved TH ble oppnådd innen 15 minutter etter hjertestans. Alle 18 hunder overlevde. Det var ikke signifikant forskjell i OPC og NDS mellom de tre gruppene. Histologisk hjerneskade var signifikant bedre ved TH enn ved normotermi. Alle gruppene hadde makroskopisk og mikroskopisk myokardskade, som tenderte til å være større ved behandling med TH og var signifikant økt i høyre ventrikkel isolert sett ved TH ved 28°C versus normotermi.

Weinrauch et al, 1992 (52)

“Beneficial effect of mild hypothermia and detrimental effect of deep hypothermia after cardiac arrest in dogs.”

Metode: Denne studien sammenlikner effekten av TH ved ulike måltemperaturer. I en hundemodell ble det induisert VF i 12,5 minutter, reperfusjon med HLM (hjerne-lunge-maskin) og defibrillering etter 2-3 minutter. 33 hunder ble randomisert til 5 grupper behandlet med 1) normotermi (37,5 ° C), 2) dyp hypotermi (15 ° C), 3) moderat hypotermi (30° C), 4) mild hypotermi (34° C), og 5) mild hypotermi (34 ° C) med ekstern kjøling av hodet umiddelbart fra hjertestans. TH ble induisert fra reperfusjon. Varighet av TH var 1 time. Endepunkter var OPC, NDS, histopatologisk hjerneskade og myokardiell skade frem til 72 timer etter hjertestans.

Resultater: Ved dyp hypotermi så man vedvarende svak VF til tross for defibrillering, og det trengtes HLM til oppvarming til 32° C. 2 hunder døde av arytmier. Dyp hypotermi krevde også mer adrenalin etter reperfusjon og det var mild hypotensjon. OPC og NDS var signifikant bedre i gruppe 3,4 og 5 enn i 1 og 2. I normotermie og dypt hypotermie hunder hadde alle individene dårlig funksjon (OPC3 eller 4). Det var ingen forskjell i OPC mellom moderat og mild TH. Det var liknende resultater for makroskopisk og histopatologisk hjerneskade. I hippocampusregionen var det en trend mot, men ikke signifikant, mindre skade i gruppe 3,4 og 5 sammenliknet med 1 og 2. Myokardiell makroskopisk skade ble sett i 13 av 30 hunder, hvorav signifikant økt i gruppene med dyp og moderat TH hvor 4 og 3 hunder hadde skade, og denne var relativt sett stor i forhold til de andre individene med myokardiell skade.

Kliniske studier:

Nielsen et al, 2009 (33)

“Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest.”

Studien er også beskrevet under 3.1

Resultater: Dybde av TH var en av faktorene som ikke viser sammenheng med godt resultat hos pasienten (P=0,50).

Nielsen et al, 2013* (53)

“Target Temperature Management After Cardiac Arrest (TTM)”

*Pågående studie, ingen publiserte resultater; estimert å være ferdig i 2013.

Randomisert kontrollert studie. Multisenterstudie, internasjonal, 36 sykehus.

Metode: Pasienter randomiseres til to grupper som får TH med måltemperatur henholdsvis 33 °C og 36°C, dvs. at begge er termoregulert. Alle pasienter får behandlingen i sykehus.

Varighet av TH er 24 timer. Studien er planlagt med 850 deltakere. Det inkluderes voksne pasienter med kardial årsak til hjertestans utenfor sykehus som har ROSC og er komatøse.

Endepunkter man vil se på er mortalitet, nevrologisk resultat og komplikasjoner.

Oppsummering

To dyrestudier så på optimal temperaturdybde ved TH etter hjertestans. Det ses kardiovaskulære bivirkninger som er alvorlige i temperaturer fra 30° og lavere. Dette er også bekreftet tidligere i eldre studier som jeg har utelatt.

Det finnes ingen randomiserte kliniske studier som ser på dybde av TH i pasienter med tanke på effekt. Nielsen et al vil se nærmere på dette i TTM studien, som sammenligner 33 versus 36°C.

3.3 Hvor lenge

Her har jeg sett på studier som sammenligner forskjellige lengde på kjølingen, og dette vil jo variere avhengig av modell brukt. Jo mindre dyr, jo kortere total kjøletid.

Dyrestudier

Ye et al, 2012 (54)

“Comparison of the durations of mild therapeutic hypothermia on outcome after cardiopulmonary resuscitation in the rat”

Metode: 24 rotter fikk induert VF i 8 minutter, HLR i 8 minutter og ble så defibrillert til ROSC i løpet av noen minutter. 7 minutter etter ROSC ble dyrene randomisert til 4 grupper; en normoterm gruppe og 3 grupper med TH av 2, 5 og 8 timers varighet, og hypotermi ble induert. Måltemperatur var 33° C. Endepunkter var mikrosirkulasjon målt buccalt og måling av myokardiell funksjon frem til 8 timer etter hjertestans og NDS frem til 72 timer etter hjertestans.

Resultat: Det ble oppnådd signifikant temperaturforskjell mellom normo- og hypoterme rotter. Gruppene med TH hadde samlet signifikant bedre myokardfunksjon, neurologisk utfall og overlevelse etter 2 timer. TH av 5 og 8 timers varighet fikk signifikant redusert hjertefrekvens fra 2 timer etter ROSC sammenliknet med normoterme dyr og dyr med TH av 2 timers varighet. Det var signifikant bedre mikrosirkulasjon i gruppen med 2 timers TH sammenliknet med de 3 andre gruppene etter 4 timer. Det var signifikant bedre myokardiell funksjon i alle dyr med TH uansett varighet. Det var signifikant bedre ejsjonsfraksjon for 2-

timers TH-gruppen etter 5 timer. NDS var også generelt signifikant bedre i alle dyr med TH enn normoterme. TH i 2 timer ga signifikant bedre NDS etter 72 timer enn TH i 8 timer, ellers ingen signifikante forskjeller.

Colbourne et al, 1994 (44)

"Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia is neuroprotective in the gerbil"

Første del av forsøket er beskrevet under 3.1

Metode: I andre del av denne studien så man på effektiviteten av 24 timers varighet av TH versus 12 timer. 2 grupper dyr ble utsatt for 5 min iskemi og henholdsvis TH etter 1 time med 24 timers varighet, eller normotermi. En tredje gruppe var kontrollen uten iskemi. Man sammenliknet disse gruppene med en gruppe fra første del av forsøket som fikk TH av 12 timers varighet. Effekt ble vurdert ved telling av nevroner i CA1-området i hjernen etter 30 dager.

Resultater: Det var en overbevisende økt neuroprotektiv effekt av 24 timer versus 12 timer TH (90% versus 15% av cellene var bevart).

Che et al, 2011(45)

"Impact of therapeutic hypothermia onset and duration on survival, neurologic function, and neurodegeneration after cardiac arrest"

Studien er beskrevet under 3.1

Resultater: Det var ingen forskjell i overlevelse med god neurologisk funksjon mellom rottene som fikk TH i 24 og 48 timer (17%, 17%) etter 7 dager. Imidlertid var det signifikant mindre neurodegenerasjon sett ved telling av nevroner i CA1 etter 7 dager i gruppen med TH i 48 timer (68 +/-15% versus 48 +/-22 %, $p < 0,0001$).

Kliniske studier:

HACA study group, 2002 (22)

“Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest”

Randomisert kontrollert studie. Europeisk multisenterstudie.

Metode: Man sammenliknet mild TH med normotermi som en del av behandling etter hjertestans utenfor sykehus med initial rytme VF. Pasientene måtte ha fått HLR av helsepersonell 5-15 minutter etter hjertestans og ROSC innen 60 minutter etter hjertestans. 275 pasienter ble randomisert til TH med måltemperatur 32°-34°C eller normoterm standard behandling. TH ble initiert etter ROSC i sykehus. Varighet av TH var 24 timer. Primært endepunkt var godt nevrologisk resultat (CPC 1-2) inntil 6 måneder etter hjertestans. Sekundære endepunkter var mortalitet og komplikasjonsrate de første 7 dagene etter hjertestans. Vurderende lege var blindet.

Resultater: Median tid fra ROSC til initiering av TH var 105 minutter, og median tid til oppnådd måltemperatur var 8 timer. 19 pasienter nådde ikke måltemperaturen. Signifikant flere av pasientene behandlet med TH 32°-34°C hadde godt nevrologisk resultat, sammenliknet med normotermi gruppe (55 % mot 39%). Man fant en NNT på 6 (4-25 med 95% KI) ved behandling med TH for å oppnå godt nevrologisk resultat. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt komplikasjoner, men blant pasienter behandlet med TH var det flere som fikk infeksjoner og sepsis.

Bernard et al, 2002 (23)

“Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia”

Randomisert kontrollert studie . 4 sykehus i Melbourne, Australia.

Metode: Man sammenliknet mild TH med normotermi som en del av behandling etter hjertestans utenfor sykehus med initial rytme VF. 77 pasienter ble pseudo-randomisert etter dato til normotermi eller TH etter ROSC. Måltemperatur var 33 °C og varighet av TH var 12

timer. Primært endepunkt var funksjon ved utskrivelse, der utskrivelse til hjemmet eller rehabilitering var definert som godt resultat, mens død eller utskrivelse til langtidspleie var dårlig resultat. Vurderende lege var blindet.

Resultater: Man oppnådde temperatur 33,5 2 timer etter ROSC i TH-gruppen. Signifikant flere av pasientene med TH oppnådde godt resultat sammenliknet med normoterm gruppe (49% mot 26%). Det var ikke alvorlige bivirkninger assosiert med TH-behandlingen.

Nielsen et al., 2009 (33)

“Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest.”

Studien er beskrevet under 3.1

Resultater: TH ble opprettholdt i 12 (5%), 24 (93%) og 48 (2%) timer (% av pasientene). Varighet ble ikke funnet å være assosiert med resultat hos pasientene ($p=0.19$).

Oppsummering

Tre dyrestudier på varighet av TH som bruker rottemodeller kjølte individene fra 2 til 48 timer. En studie viser bedre resultat ved kortere kjøling, mens to viser bedre effekt ved lengre. Metoder og hvordan utkomme er definert kan eventuelt forklare disse forskjellene

De randomiserte studiene kjølte både i 24 og 12 timer. Det finnes ingen evidens for hva som er optimalt, men de fleste kjøler i dag i 24 timer. I en registerstudie finner Nielsen et al ingen effekt av varighet på enderesultat hos den kjølte hjertestanspasienten.

4 Diskusjon

Behandling med TH ser ut til å gi bedre overlevelse og nevrologisk resultat hos voksne pasienter etter hjertestans. Det er også derfor anbefalt i internasjonale retningslinjer. (13,34, 35). Ut fra denne litteraturstudien er det imidlertid ikke entydige svar på hvor tidlig, hvor dypt og hvor lenge TH bør anbefales. Selv om dyreeksperimentelle funn tyder på at kortere tid til initiering av TH gir bedre resultat, er dette per dags dato ikke bekreftet i kliniske studier. For optimal dybde ser det ut til at temperaturer innenfor mild TH (over 32 °C) er tryggest å utforske i kliniske studier, da lavere temperaturer gir betydelige komplikasjoner uten ekstra gevinst. Når det gjelder optimal varighet av TH peker funnene i flere retninger, og man trenger helt klart flere studier for å konkludere klarere.

4.1 Hvor tidlig

Studier på initieringstidspunkt av TH etter hjertestans utenfor sykehus dreier seg om spørsmålet: Hvor tidlig TH kan gi økt effekt, og hvor tidlig må man starte for ikke å miste effekt? Hva er det terapeutiske tidsvinduet?

Dersom TH initieres før eller under resuscitering får man en virkning på iskemisk skade og reperfusjonsskade. Dersom TH initieres post-ROSC får man hovedsakelig virkning på reperfusjonsskade.

Som denne gjennomgangen gjenspeiler finnes det mange dyrestudier som ser på optimalt initieringstidspunkt for TH etter hjertestans utenfor sykehus. Studiene inkluderer forsøk med TH initiert i et bredt tidsvindu før og ikke minst lengre tid etter ROSC. De kliniske studiene jeg har gjennomgått gir en pekepinn om at nye utfordringer tilkommer når man forkorter tid til TH ved å initiere kjøling prehospitalt.

TH initiert før ROSC

Sterz et al lyktes ikke i å vise signifikant forskjell mellom TH initiert før og etter ROSC. Det ses en tendens til bedre resultat ved TH under HLR, spesielt i antall dyr med normal OPC, men TH startet etter ROSC gir fortsatt god effekt i forhold til normotermi. I en slik

eksperimentell setting klarer man å initiere TH umiddelbart fra ROSC og får en effektiv post-ROSC kjøling; kan hende er resultatet et uttrykk for at tidlig post-ROSC-kjøling gir stor effekt. Abella et al har gjort tidsforskjellen større. TH initiert under HLR ga et signifikant bedre resultat enn normotermi og TH initiert 20 minutter etter ROSC. Sen kjøling og normotermi ga ikke signifikant forskjellige resultater. Dersom forskjellen mellom disse ikke var så stor, kan dyrestudien ha vært for liten til å oppdage den, fra 18 timer var det bare 1 overlevende individ i hver av disse to gruppene. I den tidlige gruppen har man startet TH og oppnådd måltemperatur allerede før HLR, ved rask kjøling på 2-3 minutter. Dette gir en optimal kjøling gjennom pre-og post-ROSC-perioden, og det er ikke uventet at dette gir effekt.

Zhao et al. tok det kliniske resonnementet videre og imiterte en situasjon der initiering av TH ga en kort forsinkelse til ROSC. TH før ROSC med forsinket HLR ga fortsatt bedre resultat enn normotermi . Dersom HLR ikke ble forsinket, var dette allikevel optimalt. Ved prehospital TH er dette et relevant funn. Det er et spørsmål om det er verdt å prioritere TH på et prehospitalt stadium, i en allerede kaotisk situasjon. God organisering og menneskelige faktorer er vist å ha betydning for kvaliteten på HLR. (55) Man kan se for seg at mange og kompliserte elementer under tidlig HLR står i fare for å senke kvalitet eller gi forsinkelser. Hvis prehospital kjøling innføres i en behandlingsprotokoll burde dette utforskes i en modell nærmere klinisk situasjon.

Selv om den bakenforliggende patofysiologiske mekanismen kan være den samme i dyr og mennesker, kan den være relativt sett mer eller mindre viktig i mennesker. Dette kan bidra til at resultater ikke blir som forventet når dyreforsøk som har vist effekt overføres til kliniske forsøk. (56)

Castren et al klarte ikke å vise signifikant forskjell mellom overlevelse ved pre-ROSC kjøling versus standard behandling, men studien var ikke designet primært for å se på effekt. Flere liknende aktuelle studier ser på prehospital post-ROSC kjøling (57, 58), og denne typen studier kan være interessante å ta i betraktning på veien mot større randomiserte studier. TH startes relativt sent før ROSC (median tid fra stans til ROSC 32 min; tid fra stans til ankomst ambulanse 12 min; tid fra TH til ROSC 7 min) og dette kan tenkes å bidra til resultatet. Studien viser at kjølemetoden, transnasal kjøling ved hjelp av spray, er effektiv og gir en median tid fra hjertestans til måltemperatur på 102 minutter i prehospital gruppe mot 291 minutter i gruppen med standard behandling. Metoden fremstår som et mulig fremskritt innen

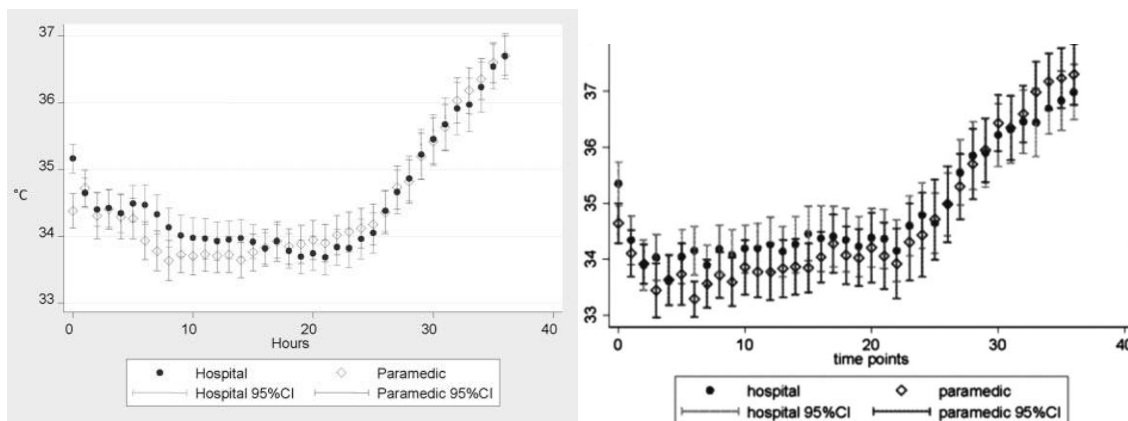
prehospital kjøling da den i tillegg ikke er invasiv, er enkel å bruke og også fungerer godt under transport. De retrospektive subgruppeanalysene gir lite grunnlag for å trekke konklusjoner, selv om man har funnet grupper som har økt overlevelse her. Gruppen med kort tid til HLR, hvor det er signifikant bedret overlevelse i forhold til kontrollgruppen, har påfallende lav overlevelse i kontrollgruppen (29% , til sammenlikning 31% ved alle tider til HLR); dette er grunnlaget for den signifikante forskjellen som påvises. Det motsatte er tilfellet for subgruppeanalysen av pasienter med initial VF. Det må et større datamateriale til for å trekke konklusjoner om effekt. En stor randomisert kontrollert oppfølgingsstudie til denne studien pågår nå.(59)

Om lag 20% av pasienter med hjertestans utenfor sykehus er våkne ved ankomst til sykehus. (60) Ved innføring av behandling med TH før ROSC vil alle pasienter forbli komatøse. Man skaper i tillegg en større gruppe som innlegges ved intensivavdeling etter hjertestans. Effekt av behandlingen må veies mot disse faktorene.

TH initiert etter ROSC

Kuboyama et al, Colbourne et al og Che et al utforsker hvor sent man kan starte TH etter ROSC uten å miste effekt. I Kuboyamas hundemodell var effekten av TH på funksjon borte med en 15 minutters forsinkelse. Histopatologisk hjerneskade var imidlertid fortsatt redusert i forhold til normotermi. Et spørsmål blir om en mulig klinisk effekt kunne vært vist med lengre oppfølgingstid enn 96 timer, da man vet at nevrologisk resultat kan endre seg en tid etter hjertestans. (61) Che viste signifikant effekt av TH og ingen forskjell mellom 0,1 og 4 timers forsinkelse; effekten var borte ved 8 timers forsinkelse. Histopatologisk signifikant bedring, også etter 8 timers forsinket TH, demonstrerer igjen at lang oppfølgingstid betyr mye for å se endelig effekt. Colbourne viste effekt av TH etter 1 times forsinkelse i en rottemodell. I kontrollgruppen utviklet alle dyrene hypertermi som ikke ble regulert, dette kunne tenkes å bidra til nevrologisk skade og overdrive resultatet. (62) Her var det også mulig forsinket celledød i gruppen med alvorligst iskemi, som TH bare beskyttet delvis mot. Det kan utifra disse studiene se ut til at ved post-ROSC-TH kan effekten være større jo tidligere man starter TH, men at tidsviduet kan være stort. Selv om HACA- studien og Bernard et al fra 2002 ikke sammenlikner tid til TH etter ROSC, demonstrerte de effekt av TH hos mennesker etter henholdsvis 2 og 8 timers forsinkelse til måltemperatur etter ROSC (14, 22).

I Australia har Bernard et al i 2010-2011 gjennomført to større randomiserte, kontrollerte kliniske studier på effekt ved prehospitalt industert TH etter ROSC, på pasienter med VF og non-VF initial rytme. I tillegg til designet er det andre sterke sider ved studiene, som prospektivt beregnet styrke, inkluderte blinding av lege som vurderer effekt, og 100% oppfølging av pasienter til endepunkt. Da studiene ble avbrutt mistet man styrke til å vise effekt. (46, 47) Det ble ikke vist signifikant effekt av TH industert prehospitalt sammenliknet med TH initiert i sykehus. Gjennomføringen av TH i disse studiene har ikke vært optimal. Kjølemetoden var i.v. iskald Ringers væske. Temperaturforskjellen mellom gruppene ved ankomst til sykehuset var signifikant, men liten; I VF-studien 0,8 grader lavere i prehospital gruppe, i non-VF-studien 1,0 grader lavere. Allikevel er det i sykehus TH ikke synes å bli gjennomført på en effektiv måte. Innen 1 time har prehospitalt kjølt gruppe samme temperatur som gruppen som startet kjøling i sykehus (se figur); deretter tar det i non-VF-studien 3,2 timer for prehospital og 4,5 timer for kontrollgruppe å nå temperatur <math><34\text{ }^{\circ}\text{C}</math>, i VF-studien enda lenger tid, tall er ikke oppgitt men grafisk ser det ut til å ta mellom 5 og 10 timer.



Figur: Temperatur hos alle pasienter. CI= konfidensintervall. Bernard et al, 2010 (venstre) og 2011 (høyre)

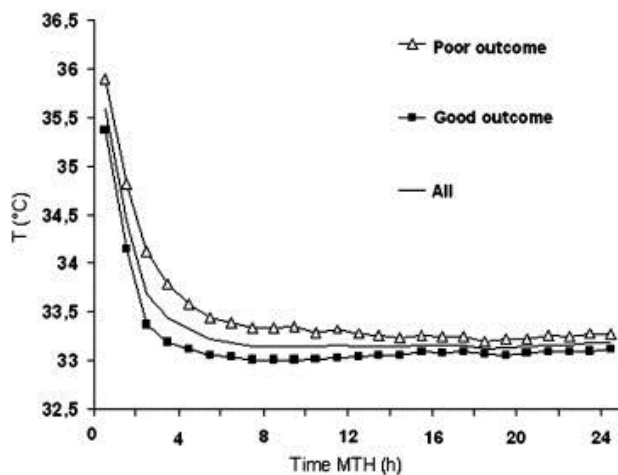
I begge studiene ble utfallet målt ved utskrivelse. Også her ville det vært en sikkerhet med tanke på utfall om også langtidsresultater ble vurdert. (61)

I VF-studien ble 41% av pasientene som ble vurdert passende for inklusjon, ikke inkludert. Man kan ikke redegjøre for årsak til dette, og kan ikke være sikker på at det ikke forekommer seleksjonsbias.

Gjennomføring av langt raskere kjøling er vist i mange kliniske studier. (63, 64) Det kan spekuleres i om fokus på protokollen for TH i sykehus har kommet i bakgrunnen for den krevende randomiserte prehospitale studien.

Nielsen et al fant det ingen sammenheng mellom tid til initiering av TH/måltemperatur og effekt. Denne observasjonelle studien er stor (986 pasienter) og kommer fra et av de mest etablerte forskningsmiljøene innenfor terapeutisk hypotermi. Studien ser bare på hjertestans utenfor sykehus, i motsetning til noen av de andre studiene i min gjennomgang. I observasjonelle studier må man regne med confoundere.

Hos Wolff et al har man klart å vise sammenheng mellom kortere tid til kaldeste temperatur og godt resultat, en konklusjon som kan støtte seg til resultater i dyrestudier dersom den stemmer. Flere svakheter må påpekes. Studien er liten, følger pasientene opp over kort tid og har en heterogen pasientkohort. Ser man på temperatur/tid-kurven er forskjellen i temperatur allerede tilstede ved initieringstidspunkt, og man kan mistenke en seleksjonsbias (se figur).



Figur: Tidsforløp av temperatur hos pasienter med godt og dårlig resultat, og i hele pasientgruppen. Wolff et al. (48) s. 226

Man har heller ikke kontrollert for en viktig confounder som tid til ROSC (33, 60)

I to observasjonelle studier ble det vist assosiasjon mellom kort tid til TH og dårlig resultat. Haugk et al viste at kort tid til måltemperatur, men ikke kort tid til initiering av TH, ga signifikant lavere overlevelse. Det er her nærliggende å tenke på spontan hypotermi og dårlig temperaturkontroll i pasienter med dårlig prognose. (65) Spontan hypotermi kan oppstå ved alvorlig vevsskade og svikt i temperaturregulering mekanismer. Pasienter som er tydeligere «i live» med kraftige reaksjoner som skjelving, kan være vanskeligere å kjøle og bruke lenger

tid til TH. En slik confounder kan også tenkes å ha gjort seg gjeldende i Nielsen et al. (33) ICE-gruppen fra Italia viste at kort tid til initiering av TH var assosiert med lavere overlevelse. Hva kan forklare en slik sammenheng? Denne observasjonelle studien lot lokale sykehus følge egen protokoll for TH-behandling. Noen pasienter kan ha fått behandling som f.eks. PCI, som har gitt forsinket initiering av TH. En må ta høyde for at dette kan ha vært en pasientgruppe med bedre prognose; behandling med tidlig angiografi og PCI er assosiert med godt resultat. (33)

Oppsummert er det ingen av de randomiserte kliniske studiene som lykkes i å vise at kortere tid til kjøling gir bedre effekt. Dersom dette skal vises trengs fortrinnsvis en randomisert kontrollert studie, en rask kjølemetode, og en god protokoll for sammenhengende effektiv kjøling prehospitalt og i sykehus. De observasjonelle studiene viser sprikende resultater og man kan trekke frem mulige confoundere.

Når det gjelder kjøling før eller etter ROSC kan en tenke seg at det eksisterer et tidsvindu for hver av disse. TH initiert før ROSC har egne utfordringer og et kort og hektisk tidsvindu hvor effekt må veies opp mot andre elementer av tidlig resuscitering. Ved TH initiert før ROSC oppnår man både delvis beskyttelse mot iskemi og en fullstendig post-ROSC-kjøling og «kald reperfusjon». Tidligere TH er sannsynligvis bedre, men det er vanskelig å si *hvor stort* utslag det gir klinisk å kjøle før ROSC. Ved TH initiert etter ROSC tyder noen dyrestudier og flere kliniske studier på at tidsvinduet kan være bredt, slik at det også nytter å kjøle etter kortere og lengre forsinkelse. Histopatologisk effekt av forsinket TH også ved manglende utslag på kliniske tester taler for dette, og for en lang oppfølgingstid for å være sikker på endelig effekt.

4.2 Hvor dypt

For dyp hypotermi er tydeligvis ikke bra; TH ved 15 °C viste seg å ha negativ effekt på nevrologisk resultat og svært ødeleggende kardiovaskulære bivirkninger. Eldre studier som ikke er med i dette utvalget støtter dette. (66) (67) Weinrauchs forsøk er gjort i 1994, etter mange tiår hvor dyp og moderat TH ble studert fordi nedsatt metabolisme ble fremholdt som den viktigste positive effekten ved TH.

Ved 28 °C TH ble det hos Leonov vist histopatologisk, men ikke klinisk nevroprotektiv virkning. Leonov utsatte dyrene for alvorligere iskemi (17 minutters varighet mot 12,5 og 10 i de to andre studiene) og det kan ha bidratt til at det er vanskeligere å vise klinisk bedring. Ved 28 °C var myokardskaden signifikant i høyre ventrikel i forhold til mildere temperatur og normotermi.

Ved 30 °C TH viste Leonov nevroprotektiv effekt som ved 28 °C, men mulig myokardiell skade. Weinrauch viste nevroprotektiv effekt klinisk og histopatologisk, og signifikant økning i myokardiell skade.

Ved 32-34 °C viste HACA-studien (22), støttet av Bernard et al (23), en slående bedring av overlevelse og funksjon ved TH sammenliknet med normotermi. Det ble ikke vist noen kardiovaskulære sideeffekter. Andre bivirkninger ved denne måltemperaturen er som tidligere beskrevet ikke vist å være hyppigere enn ved normotermi.

Nielsen et al sin observasjonelle studie tar også for seg dybden av TH og sammenhengen med effekt, men viser ingen assosiasjon. Det er som forventet, da det er liten spredning i studien temperaturmessig og over 80% av TH- pasientene ble behandlet med måltemperatur på 33°C.

Den planlagte TTM-studien vil sammenlikne effekt ved måltemperatur 33°C og 36°C. Studien er randomisert og kontrollert, er stor (850 pasienter) og vil se på en rekke endepunkter. Formålet med å sammenlikne 33°C og 36°C er at man mener normoterm kontrollgruppe i studier av TH ofte ikke kontrolleres og behandles for feber – deriblant i studiene fra HACA og Bernard et al i 2002. Skadelig hypertermi (37) i kontrollgruppene ville være grunnlag for å stille spørsmål ved den viste effekten av TH ved 32°C-34 °C, i forhold til en sammenlikning med kontrollert normotermi. TTM- studien er kontroversiell idet den vil behandle en gruppe pasienter i strid med gjeldende retningslinjer. Sammenholdt med studiene som er gjennomgått her kan man allikevel si at det ikke er vist hvor den øvre grensen går for temperatur som gir effekt av TH.

Oppsummert tyder studiene på at TH med måltemperatur mellom 32°C og 34° C har signifikant nevroprotektiv effekt og er trygt i forhold til komplikasjoner som arytmi og infeksjoner. Det gjenstår å se om TH med høyere måltemperatur vil være like effektivt.

4.3 Hvor lenge

Ye et al konkluderte med at dyr som ble behandlet med TH hadde signifikant bedre overlevelse, nevrologisk resultat og myokardfunksjon enn ved normoterm behandling. Forfatterne ønsket å vise at kort varighet av TH gir bedre resultater. Man begrunnet dette med økonomiske hensyn og muligheten for enklere implementering av TH med kortere varighet. Men man kan stille spørsmål ved den økte effekten av TH med 2 timers varighet versus normotermi eller TH med lenger varighet som fremholdes i studien. Ye et al målte mikrosirkulasjon, hjertefrekvens og myokardial funksjon (herunder ejeksjonsfraksjon) bare i tidsrommet frem til 8 timer etter ROSC. Siden man ikke har mål utover 8 timer, sammenliknes gruppene med pågående TH med gruppen (2 timer varighet av TH) som allerede har avsluttet TH. Mikrosirkulasjon ble vist å være signifikant bedre i dyr med 2 timer TH fra 3-8 timer etter ROSC, men som tydelig vist ved induksjon av TH i alle grupper sank verdien i sammenheng med indusert TH, sannsynligvis grunnet vasokonstriksjon. Mikrosirkulasjonen er for øvrig bedre allerede etter 1 time i dyrene som fikk TH i 2 timer. Overlevelse er ikke vist å være signifikant ulik mellom gruppene. NDS er signifikant bedre i gruppen med TH i 2 timer enn med TH i 8 timer. Da det var en forsinkelse på 6 timer mellom gruppene i forhold til avslutning av TH, kunne det innvendes at det er noe tidlig å vurdere NDS. Det er en del spørsmål å stille til effekten av kortere varighet av TH, som forfatterne har hatt som mål å vise.

På den annen side viste Che ingen klinisk forskjell mellom 24 og 48 timers varighet av TH i en rottemodell. Derimot ble det sett en signifikant og tydelig histopatologisk effekt av 48 timer versus 24 timers kjøling. Her var det lang oppfølgingstid; hippocampusfunksjon vil være knyttet til adferd klinisk og vil kanskje ikke komme til syne i en grovere nevrologisk funksjonstest, uansett oppfølgingstid.

Sirkulasjonsstans ble indusert med asfyksi hos Che et al, som gir non-VF initial rytme, og med dette skiller man seg noe fra modeller som bruker VF.

Colbourne viste at 24 timers TH har bedre effekt enn 12 timer etter en alvorlig iskemisk episode på 5 min. Resultatet er bare målt histopatologisk, men er overbevisende med 90 % mot 15 % nevroproteksjon i CA1-celler. I samme forsøk ga 12 timer TH god effekt ved

iskemi av 3 minutters varighet, mindre ved 5 minutter. Det kan se ut som om lenger varighet av TH gir god effekt ved mer alvorlig iskemi. 30 dagers oppfølgingstid er langsiktig oppfølging og styrker resultatets troverdighet.

Oppsummert er det vanskelig å overføre varighet i dyremodellene til en klinisk modell, og å forholde seg til nøyaktig tid. 2 av de tre dyrestudiene i min litteraturgjennomgang antyder økt effekt av kjøling av lenger varighet. En studie tyder på at man oppnår bedre resultater ved lengre kjøling av alvorlige iskemiske skader. Til sammenligning, hypoksisk-iskemisk hjerneskade hos nyfødte behandles i dag med kjøling i 72 timer. En systematisk gjennomgang viste effekt på overlevelse og moderat til alvorlig hjerneskade ved mild TH av 72 timers varighet. (68) Det er viktig å presisere at nyfødte med hypoksisk-iskemisk hjerneskade skiller seg fra voksne med hjertestans.

Det er til denne gjennomgangen ikke funnet kliniske studier som direkte sammenlikner varighet av TH. HACA-studien og Bernard et al fra 2002 benytter henholdsvis 24 og 12 timers varighet. Med deres resultater har 12-24 timer blitt stående som det kliniske tidsvinduet med best evidens for varighet av TH. Nielsen et al vurderte varighet av TH i sin observasjonelle studie og fant ingen assosiasjon med effekt, dette er som forventet i og med den manglende spredningen i pasientmaterialet for denne variabelen.

Dersom en mulig økt effekt av lenger kjøling skulle tenkes overført til klinisk virksomhet, måtte man også ta i betraktning eventuelle bivirkninger av økt tid på respirator og intensivavdeling hos pasienten ved relativt sett lenger kjøling. Først og fremst kan man tenke seg økt risiko for å påføre et økt antall pasienter pneumoni og andre infeksjoner, og sepsis. Det er også et kostbart tiltak som burde være evidensbasert for å prioriteres. Det kan tenkes at man kunne velge å ta tankegangen til følge i enkeltpasienter, men som retningslinje for en stor pasientgruppe måtte man legge kliniske resultater til grunn for dette. Studier mangler for å vise om det ville være aktuelt å kjøle lenger enn dagens anbefalte varighet opp til 24 timer.

5 Konklusjon

Denne litteraturgjennomgangen redegjør for i alt 20 studier, og gir et overblikk over dagens kunnskapsstatus om TH hos voksne etter hjertestans utenfor sykehus, med vekt på hvor tidlig, hvor dypt og hvor lenge. Litteraturgjennomgangen er ment å belyse problemstillingen og dekker ikke all tilgjengelig kunnskap.

Det er ikke mulig å trekke en entydig konklusjon når det gjelder optimal tid for initiering. Mange av dyrestudiene viser best effekt av TH initiert på tidligste tidspunkt. Dette gjelder både TH initiert før og etter ROSC. Forsinkelse av TH er vist å dempe effekt, men dyrestudier gir sprikende svar på hvor sent er for sent å initiere TH. Sammenholdt med at det er vist effekt klinisk av kjøling initiert flere timer etter ROSC, må det antydes et lengre tidsvindu for effekt av TH etter ROSC. Ingen av de randomiserte kliniske studiene lykkes i å vise at kortere tid til kjøling gir bedre effekt. En effektiv og rask kjølemetode og en protokoll for sammenhengende kjøling prehospitalt og i sykehus kan være med på å gi bedre betingelser. Observasjonelle studier viser sprikende resultater og gir ikke grunnlag for å anslå optimalt initieringstidspunkt, og resultatene forstyrres av confoundere.

Dyrestudier og kliniske studier tyder på at optimal temperaturdybde er over 32 °C. Moderat og dyp TH medfører alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, mens mild TH synes å være rimelig trygg og gi god effekt. Det gjenstår å avgjøre optimal temperaturdybde ved mild TH. TH etter hjertestans utenfor sykehus med måltemperatur 32°- 34 °C er vist å ha en overbevisende effekt i kliniske studier. En ny studie som sammenlikner TH ved 33°C og 36 °C vil kunne gi flere svar.

Retningslinjer anbefaler at TH etter hjertestans utenfor sykehus bør opprettholdes 12-24 timer på bakgrunn av to randomiserte kontrollerte kliniske studier fra 2002. Det ble funnet få dyrestudier og ingen randomiserte kliniske studier som sammenlikner varighet av TH etter hjertestans utenfor sykehus. Langvarig TH vil kunne føre til økte komplikasjonsrater. Det trengs flere studier for å fastslå optimal varighet.

Takk

Jeg vil gjerne takke professor Kjetil Sunde for inspirerende og svært lærerik veiledning i arbeidet med prosjektoppgaven.

Referanser

1. Lund-Kordahl I, Olasveengen TM, Lorem T, Samdal M, Wik L, Sunde K. Improving outcome after out-of-hospital cardiac arrest by strengthening weak links of the local Chain of Survival; quality of advanced life support and post-resuscitation care. *Resuscitation*. 2010;81(4):422-6. Epub 2010/02/04.
2. Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM. Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart*. 2003;89(8):839-42. Epub 2003/07/16.
3. Hazinski MF, Nolan JP, Billi JE, Bottiger BW, Bossaert L, de Caen AR, et al. Part 1: Executive summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122(16 Suppl 2):S250-75. Epub 2010/10/22.
4. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2010;81(10):1219-76. Epub 2010/10/20.
5. Langhelle A, Nolan J, Herlitz J, Castren M, Wenzel V, Soreide E, et al. Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on post-resuscitation care: the Utstein style. *Resuscitation*. 2005;66(3):271-83. Epub 2005/09/01.
6. Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, Hapnes SA, Sunde K, Steen PA. In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. *Resuscitation*. 2003;56(3):247-63. Epub 2003/03/12.
7. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007;73(1):29-39. Epub 2007/01/30.
8. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois B, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(12):2110-6. Epub 2002/12/31.
9. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet*. 1994;343(8905):1055-9. Epub 1994/04/30.
10. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intensive care medicine*. 2004;30(4):556-75. Epub 2004/02/10.
11. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Bottiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation*. 2008;118(23):2452-83. Epub 2008/10/25.
12. Kelly FE, Nolan JP. The effects of mild induced hypothermia on the myocardium: a systematic review. *Anaesthesia*. 2010;65(5):505-15. Epub 2010/02/16.

13. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2010;81(10):1305-52. Epub 2010/10/20.
14. Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on in-hospital resuscitation: the in-hospital "Utstein style". A statement for health care professionals from the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Australian Resuscitation Council, and the Resuscitation Councils of Southern Africa. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 1997;4(6):603-27. Epub 1997/06/01.
15. Arrich J, Holzer M, Herkner H, Mullner M. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD004128. Epub 2009/10/13.
16. Gilbert M, Busund R, Skagseth A, Nilsen PA, Solbo JP. Resuscitation from accidental hypothermia of 13.7 degrees C with circulatory arrest. *Lancet*. 2000;355(9201):375-6. Epub 2000/02/09.
17. Benson DW, Williams GR, Jr., Spencer FC, Yates AJ. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesthesia and analgesia*. 1959;38:423-8. Epub 1959/11/01.
18. Safar P. Resuscitation from clinical death: pathophysiologic limits and therapeutic potentials. *Critical care medicine*. 1988;16(10):923-41. Epub 1988/10/01.
19. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Behringer W, Schorkhuber W, Mullner M, et al. Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(1):86-94. Epub 2000/01/08.
20. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Annals of emergency medicine*. 1997;30(2):146-53. Epub 1997/08/01.
21. Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H, Takino M, Kawakami M, Takasu A, et al. Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation*. 1998;39(1-2):61-6. Epub 1999/01/26.
22. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *The New England journal of medicine*. 2002;346(8):549-56. Epub 2002/02/22.
23. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *The New England journal of medicine*. 2002;346(8):557-63. Epub 2002/02/22.
24. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, Hickey RW. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation*. 2003;57(3):231-5. Epub 2003/07/16.
25. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Bottiger BW, Smith G. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2005;67 Suppl 1:S39-86. Epub 2005/12/03.
26. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2005;112(24 Suppl):IV1-203. Epub 2005/11/30.
27. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Mullner M. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Critical care medicine*. 2005;33(2):414-8. Epub 2005/02/09.
28. Sterz F, Safar P, Tisherman S, Radovsky A, Kuboyama K, Oku K. Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. *Critical care medicine*. 1991;19(3):379-89. Epub 1991/03/01.

29. Post H, Schmitto JD, Steendijk P, Christoph J, Holland R, Wachter R, et al. Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;199(1):43-52. Epub 2010/01/28.
30. Morrison LJ, Deakin CD, Morley PT, Callaway CW, Kerber RE, Kronick SL, et al. Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122(16 Suppl 2):S345-421. Epub 2010/10/22.
31. Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L, Haugaa H, Bugge JF. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2007;51(2):137-42. Epub 2006/12/22.
32. Skulec R, Kovarnik T, Dostalova G, Kolar J, Linhart A. Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2008;52(2):188-94. Epub 2007/11/17.
33. Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, Rubertsson S, Stammet P, Sunde K, et al. Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2009;53(7):926-34. Epub 2009/06/25.
34. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S768-86. Epub 2010/10/22.
35. www.nrr.org
36. Sunde K, Soreide E. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: where are we now? *Current opinion in critical care*. 2011;17(3):247-53. Epub 2011/04/05.
37. Nielsen N, Friberg H, Gluud C, Herlitz J, Wetterslev J. Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated--a systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *International journal of cardiology*. 2011;151(3):333-41. Epub 2010/07/02.
38. Holzer M. Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest. *The New England journal of medicine*. 2010;363(13):1256-64. Epub 2010/09/24.
39. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, Riker RR, Rubertsson S, Stammet P, et al. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Critical care medicine*. 2011;39(1):57-64. Epub 2010/10/21.
40. Abella BS, Zhao D, Alvarado J, Hamann K, Vanden Hoek TL, Becker LB. Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model. *Circulation*. 2004;109(22):2786-91. Epub 2004/05/26.
41. Zhao D, Abella BS, Beiser DG, Alvarado JP, Wang H, Hamann KJ, et al. Intra-arrest cooling with delayed reperfusion yields higher survival than earlier normothermic resuscitation in a mouse model of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2008;77(2):242-9. Epub 2007/12/22.
42. Castren M, Nordberg P, Svensson L, Taccone F, Vincent JL, Desruelles D, et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation*. 2010;122(7):729-36. Epub 2010/08/04.
43. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Critical care medicine*. 1993;21(9):1348-58. Epub 1993/09/01.
44. Colbourne F, Corbett D. Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia is neuroprotective in the gerbil. *Brain research*. 1994;654(2):265-72. Epub 1994/08/22.

45. Che D, Li L, Kopil CM, Liu Z, Guo W, Neumar RW. Impact of therapeutic hypothermia onset and duration on survival, neurologic function, and neurodegeneration after cardiac arrest. *Critical care medicine*. 2011;39(6):1423-30. Epub 2011/05/26.
46. Bernard SA, Smith K, Cameron P, Masci K, Taylor DM, Cooper DJ, et al. Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2010;122(7):737-42. Epub 2010/08/04.
47. Bernard SA, Smith K, Cameron P, Masci K, Taylor DM, Cooper DJ, et al. Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest*. *Critical care medicine*. 2012;40(3):747-53. Epub 2011/10/25.
48. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *International journal of cardiology*. 2009;133(2):223-8. Epub 2008/03/21.
49. Early- versus late-initiation of therapeutic hypothermia after cardiac arrest: Preliminary observations from the experience of 17 Italian intensive care units. *Resuscitation*. 2011. Epub 2011/12/14.
50. Haugk M, Testori C, Sterz F, Uranitsch M, Holzer M, Behringer W, et al. Relationship between time to target temperature and outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care*. 2011;15(2):R101. Epub 2011/03/29.
51. Leonov Y, Sterz F, Safar P, Radovsky A. Moderate hypothermia after cardiac arrest of 17 minutes in dogs. Effect on cerebral and cardiac outcome. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1990;21(11):1600-6. Epub 1990/11/01.
52. Weinrauch V, Safar P, Tisherman S, Kuboyama K, Radovsky A. Beneficial effect of mild hypothermia and detrimental effect of deep hypothermia after cardiac arrest in dogs. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1992;23(10):1454-62. Epub 1992/10/01.
53. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01020916>
54. Ye S, Weng Y, Sun S, Chen W, Wu X, Li Z, et al. Comparison of the durations of mild therapeutic hypothermia on outcome after cardiopulmonary resuscitation in the rat. *Circulation*. 2012;125(1):123-9. Epub 2011/11/17.
55. Marsch SC, Muller C, Marquardt K, Conrad G, Tschan F, Hunziker PR. Human factors affect the quality of cardiopulmonary resuscitation in simulated cardiac arrests. *Resuscitation*. 2004;60(1):51-6. Epub 2004/02/28.
56. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Critical care medicine*. 2009;37(7 Suppl):S186-202. Epub 2009/06/26.
57. Kamarainen A, Virkkunen I, Tenhunen J, Yli-Hankala A, Silfvast T. Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2009;53(7):900-7. Epub 2009/06/06.
58. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT, Jr., Maynard C, Carlbom D, Deem S, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation*. 2007;115(24):3064-70. Epub 2007/06/06.
59. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01400373>
60. Tomte O, Andersen GO, Jacobsen D, Draegni T, Auestad B, Sunde K. Strong and weak aspects of an established post-resuscitation treatment protocol-A five-year observational study. *Resuscitation*. 2011;82(9):1186-93. Epub 2011/06/04.
61. Arrich J, Zeiner A, Sterz F, Janata A, Uray T, Richling N, et al. Factors associated with a change in functional outcome between one month and six months after cardiac arrest: a retrospective cohort study. *Resuscitation*. 2009;80(8):876-80. Epub 2009/06/16.
62. Takino M, Okada Y. Hyperthermia following cardiopulmonary resuscitation. *Intensive care medicine*. 1991;17(7):419-20. Epub 1991/01/01.

63. Arrich J. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Critical care medicine*. 2007;35(4):1041-7.
64. Haugk M, Sterz F, Grassberger M, Uray T, Kliegel A, Janata A, et al. Feasibility and efficacy of a new non-invasive surface cooling device in post-resuscitation intensive care medicine. *Resuscitation*. 2007;75(1):76-81. Epub 2007/04/28.
65. Lyon RM, Richardson SE, Hay AW, Andrews PJ, Robertson CE, Clegg GR. Esophageal temperature after out-of-hospital cardiac arrest: an observational study. *Resuscitation*. 2010;81(7):867-71. Epub 2010/04/24.
66. Steen PA, Milde JH, Michenfelder JD. The detrimental effects of prolonged hypothermia and rewarming in the dog. *Anesthesiology*. 1980;52(3):224-30. Epub 1980/03/01.
67. Michenfelder JD, Milde JH. Failure of prolonged hypocapnia, hypothermia, or hypertension to favorably alter acute stroke in primates. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1977;8(1):87-91. Epub 1977/01/01.
68. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2007;161(10):951-8. Epub 2007/10/03.