

DERLEME / REVIEW

KARDİYAK ARREST SONRASI HEDEFE YÖNELİK SICAKLIK YÖNETİMİ**TARGETED TEMPERATURE MANAGEMENT AFTER CARDIAC ARREST****Pınar ERGENOĞLU****Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye**

Başkent University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Turkey

ÖZET

Hedefe yönelik sıcaklık yönetimi (HYSY) 100 yıldan fazla süredir aralıklarla kullanılmaktadır; klinik pratikteki ana rolünü ancak son yıllarda kazanmıştır. Nöroprotektif terapi olarak HYSY için klinik endikasyonlar erişkin hastalarda Post-kardiyak arrest sendromunu (PKAS) içermektedir. Sıcaklık kontrolü kullanılıyorsa hedef sıcaklığın 32-36 °C arasında sabit olarak sürdürülmesi önerilmektedir. Kardiyak arrest sonrası optimal hedef sıcaklık, başlangıç için optimal zamanlama ve tedavi için optimum tedavi süresi ile ilişkili randomize kontrollü çalışmalar halen devam etmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: Post-kardiyak arrest sendromu, Terapötik hipotermi, Hedefe yönelik sıcaklık yönetimi

SUMMARY

Targeted temperature management (TTM) has been used periodically for over the past 100 years. However, just recently it has gained its main power in clinical practice. Clinical indications for TTM for neuroprotective therapy includes postcardiac arrest syndrome in adult patients. It is suggested that the constant stable temperature should be between 32-36 °C in the use of TTM. Randomised controlled studies on optimal target temperature after the cardiac arrest, optimal timing for the start and optimum treatment time is still being continued.

KEY WORDS: Post-cardiac arrest syndrome, Therapeutic hypothermia, Targeted temperature management

GİRİŞ

Soğutma terapötik bir ajan olarak başlangıçta kafa yaralanmalarının tedavisinde kullanılmıştır ve ilk defa yaklaşık 5000 yıl önce Edwin Smith papirüsünde betimlenmiştir (1). Resüsitatif çabalar sırasında terapötik hipotermi (TH) kullanımıyla ilgili ilk bildirimler; hastaların resüsitasyonunu kolaylaştırmak amacı ile karla kaplanması 1803 yıllarına dayanmaktadır (2). TH'nin kardiyopulmoner arrest sonrası kullanımı 50 yıl önce hastane içi kardiyak arrest hastaları ile sınırlı şekilde vaka serilerinde tanımlanmıştır (3).

1930'ların sonu ve 1940'lı yıllarda hipotermi daha fazla araştırmaya yol açan klinik bir önem geliştirmiştir (4). 1950'lerde hipotermi fizyolojisi ve yeniden ısınmayı araştırmak için daha büyük bir teşvik kalp ve damar cerrahisinin gelişmesi olmuştur. Hipotermi oksijen tüketimini azaltır ve aynı zamanda cerrahi prosedür sırasında hipoksik hasara neden olmadan dolaşımın kesilmesine izin vermiştir (4). Hipotermi daha yeni kullanımı ise neonatal hipoksik ensefalopati ve kardiyak arrest sonrası iyileşmeye yardım amacıyla olmuştur (5,6).

Safar ve Leonov kardiyak arrest hayvan modellerinde TH'nin etkilerini deney serilerinde çalıştılar ve

indüklenmiş TH'nin nörolojik sonuç ve hayatta kalımı geliştirdiğini gösterdiler (7).

2002 yılında TH'nin hastane dışı kardiyak arrest sonrası anoksik beyin hasarı olan hastalarda çarpıcı nörolojik koruma gösterdiği iki prospektif randomize kontrollü klinik çalışma yayınlandı (8). Bu çalışmalar temelinde Amerikan Kalp Derneği ve Avrupa Resüsitasyon Konseyi, ILCOR (The International Liaison Committee on Resuscitation) ile birlikte TH kullanımını hastane dışı kardiyak arrest geçiren spontan dolaşımı geri dönen komatöz kurbanlarda bir tedavi olarak önermiştir (8).

Post-kardiyak Arrest Sendromu

Uzamış tüm vücut iskemisinden sonra; başarılı kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) sonucunda spontan dolaşım geri dönmesi (SDGD) doğal olmayan patofizyolojik bir durumdur.

1970'lerin erken döneminde Dr. Vladimir Negovsky tarafından tanımlanan bir patolojidir. Uzamış tüm vücut iskemisi ve reperfüzyon bu patolojik prosesler topluluğunun tek açıklanabilir nedenidir (9). Bu durumu Negovsky "postresüsitasyon hastalığı" olarak adlandırmıştır. Aynı

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 28/12/2016

Kabul tarihi/Accepted: 04/01/2017

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Pınar ERGENOĞLU, Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yüreğir Hastanesi, Adana, Türkiye

E-posta (E-mail): pergenoglu@yahoo.com

zamanda kardiyak arrest sonrası spontan dolaşımın geri dönmesinin resüsitasyonun ikinci ve daha kompleks fazının başlangıcı olduğunu belirtmiştir (10).

Bu nedenlerle günümüzde yeni bir terim olan “Post-kardiyak arrest sendromu” kullanılmaktadır. Başlangıçta kardiyak arrest sonrası SDGD’nin başarıldığı hastaların yüksek mortalite oranları multiple organları tutan tek bir fizyopatolojik sürece dayandırılabilir. Uzun süreli tüm vücut iskemisi başlangıçta global doku ve organ hasarına neden olur; ek hasar reperfüzyon sırasında ve sonrasında ortaya çıkar (11,12). Post-kardiyak arrest sendromunun 4 anahtar komponenti mevcuttur: (1) Post-kardiyak arrest beyin hasarı, (2) Post-kardiyak arrest miyokardiyal disfonksiyon, (3) sistemik iskemi/reperfüzyon yanıtı, (4) persistan presipite eden patoloji (Tablo I). SDGD sonrası bu bozuklukların şiddeti üniform değildir ve bireysel olarak hastaların iskemik hasarının ciddiyeti, kardiyak arrestin nedeni, hastanın prearrest sağlık durumuna dayanmaktadır (9).

Beyin Hasarı

Post-kardiyak arrest beyin hasarı mortalite ve morbiditenin en yaygın nedenidir. Kardiyak arrest ve resüsitasyon tarafından tetiklenen beyin hasarı mekanizması komplekstir ve eksitotoksisite, kalsiyum homeostazının bozulması, serbest radikal formasyonu, patolojik proteaz kaskadı ve ölü hücre sinyal yollarının aktivasyonu içerir (13-15). Histolojik olarak hipokampus, korteks, serebellum, korpus striatum ve talamustaki nöron subpopulasyonlarında saatlerden günlere uzanan periyod zarfında dejenerasyon söz konusudur (9). Serebral mikroperfüzyon yetmezliğine rağmen; serebral perfüzyon basıncının artması ve serebrovasküler otonöregülasyonun bozulması nedeniyle kardiyak arrest sonrası makroskopik reperfüzyon sıklıkla hiperemiktir (16,17). Post-kardiyak arrest beyin hasarının klinik belirtileri koma, nöbetler, miyoklonus, değişen derecelerde nörokognitif disfonksiyon (hafıza defisiti ve persistan vejetatif durum arasında değişen) ve beyin ölümünü kapsamaktadır (9).

Tablo I. Post-kardiyak Arrest Sendromu: Patofizyoloji, Klinik Bulgular, Potansiyel Tedaviler (9)

Sendrom	Patofizyoloji	Klinik Bulgular	Potansiyel Tedaviler
Post-kardiyak arrest beyin hasarı	- Bozulmuş serebrovasküler otonöregülasyon - Serebral ödem (sınırlı) - Postiskemik nörodejenerasyon	- Koma - Nöbetler - Miyoklonus - Kognitif disfonksiyon - Persistan vejetatif durum - Sekonder Parkinsonizm - Kortikal inme - Spinal inme - Beyin ölümü	- Terapötik hipotermi - Erken hemodinamik optimizasyon - Havayolu korunması ve mekanik ventilasyon - Nöbet kontrolü - Kontrollü reoksijenasyon (SaO₂ % 94-96) - Destekleyici bakım
Post-kardiyak arrest miyokardiyal disfonksiyon	- Global hipokinezi - Miyokardiyal afallama - Akut koroner sendrom	- Kardiyak debide düşüş - Hipotansiyon - Disritmiler - Kardiyovasküler kollaps	- AMI erken revaskülarizasyonu - Erken hemodinamik optimizasyon - İntravenöz sıvı - İnotroplar - İntraaortik balon pompası - Sol ventrikül destek cihazı - ECMO
Sistemik iskemi/reperfüzyon yanıtı	- Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu - Bozulmuş vazoregülasyon - Koagülasyon artışı - Adrenal supresyon - Dokuya oksijen taşınması ve utilizasyonunda bozulma - Enfeksiyona dirençte bozulma	- Devam eden doku hipoksi/iskemisi - Hipotansiyon - Kardiyovasküler kollaps - Ateş - Hiperglisemi - Multiorgan yetmezliği - Enfeksiyon	- Erken hemodinamik optimizasyon - İntravenöz sıvı - Vazopressörler - Yüksek volüm hemofiltrasyon - Sıcaklık kontrolü - Glukoz kontrolü - Dökümanente enfeksiyon için antibiyotikler
Kalıcı presipite eden patoloji	- Kardiyovasküler hastalık (AMI/AKS) - Kardiyomyopati - Pulmoner hastalık (KOA, Astım) - SSS hastalığı (SVO) - Tromboembolik hastalık (PE) - Toksikolojik (aşırı doz zehirlenme) - Enfeksiyon (sepsis, pnömoni) - Hipovolemi (hemoraji, dehidrasyon)	Nedene spesifik fakat eşlik eden PKAS ile komplike	Hastanın durumu ve eşlik eden PKAS rehberliğinde hastalık spesifik girişimler

Miyokard Hasarı

SDGD'den hemen sonra kalp hızı ve kan basıncı son derece değişkendir; lokal veya dolaşan katekolamin konsantrasyonlarında geçici artış bu durumun nedeni olabilir (18,19). Belirgin disfonksiyonun mevcut olduğu bu periyot süresince koroner kan akımı azalmamaktadır ki bu da kalıcı hasar veya enfarktın yerine gerçek afallama fenomenini göstermektedir. Bu global disfonksiyon geçicidir ve tam iyileşme görülebilir (20).

Sistemik İskemi/Reperfüzyon Yanıtı

SDGD sonrasında miyokard disfonksiyonu, presör-bağımlı hemodinamik instabilite ve mikrosirkülatuar yetmezlik nedeniyle yetersiz doku oksijen sunumu devam edebilir (9). Kardiyak arrest sonrası oksijen açığı ile ilişkili tüm vücut iske mi/reperfüzyonu çoklu organ yetersizliği ve enfeksiyon riskini arttıran immünolojik ve koagülasyon yollarının aktivasyonuna neden olur (21-23). Kardiyak arrest sonrası 3 saat kadar erken bir sürede çeşitli sitokinler, çözünebilir reseptörler ve endotoksinlerin kan konsantrasyonu artar ve bu değişikliklerin büyüklüğü sonuç ile ilişkilidir (24). KPR sırasında ve sonrasında lökosit aktivasyonuna ve endotelial hasara yol açan çözünebilir intersellüler adezyon moleküllü-1, çözünebilir vasküler hücre adezyon moleküllü-1, P ve E-selektinler artar (25,26). Yeterli endojen fibrinolizis aktivasyonu olmaksızın kan koagülasyon aktivasyonu mikrosirkülatuar reperfüzyon bozukluklarına katkıda bulunabilen önemli bir patofizyolojik mekanizmadır (9). İntravasküler fibrin formasyonu ve mikrotrombozlar tüm mikrosirkülasyon boyunca dağılırlar.

Sistemik iske mi/reperfüzyon yanıtının klinik belirtileri; intravasküler volüm deplesyonu, vazoregülasyon, oksijen sunumu ve utilizasyonunda bozulma ve enfeksiyona yatkınlık artışı içerir.

Kalıcı Presipite Eden Patoloji

Eş zamanlı Post-kardiyak arrest sendromunun patofizyolojisi nedeniyle; akut koroner sendrom, pulmoner hastalıklar (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, pnömoni), hemoraji, sepsis ve çeşitli toksidromlar gibi kalıcı presipite eden patolojilerin tanısı ve yönetimi çok daha karmaşık hale gelebilir (9).

Terapötik Stratejiler

Hem hastane içi hem de hastane dışı post-kardiyak arrest hastalarının bakımı zaman duyarlıdır ve sağlık hizmeti sunucularının çok çeşitli ekipleri tarafından sıralı olarak sağlanmaktadır. Bütün vakalarda tedavi; doğru önceliklendirme ve zamanında düzenleme ile Post-kardiyak arrest sendromunun patofizyolojik bulgularını ter-

sine çevirmeye odaklanmalıdır (9). Monitörizasyon, erken hemodinamik optimizasyon, oksijenizasyon ve ventilasyon, dolaşım desteği, akut koroner sendromun yönetimi, terapötik hipotermi standart tedavi stratejilerinin ana başlıklarıdır.

Hedefe Yönelik Sıcaklık Yönetimi

Hedefe yönelik sıcaklık yönetimi (HYSY) 100 yıldan fazla süredir aralıklarla kullanılmaktadır; klinik pratikteki ana rolünü ancak son yıllarda kazanmıştır (27). Peter Safar tarafından 1964 yılında yayınlanan kılavuzda; kalp akciğer resüsitasyonu için arrestten sonraki 30 dakika içinde nörolojik düzelme işareti olmayan durumlarda hipoterminin başlatılması önerilmiştir (28). Nöroprotektif terapi olarak HYSY için klinik endikasyonlar erişkin hastalarda Post-kardiyak arrest sendromu ve yenidoğanlarda hipoksi iskemik ensefalopatide içermektedir. Aynı zamanda erişkin travmatik beyin hasarı, iskemik inme, kardiyak korunma, sepsis, akut respiratuvar distres sendromu, hepatik ensefalopati, pediatrik kardiyak arrestlerde de uygulanmaktadır (27).

HSYS Nörolojik Korunma Mekanizması

Kardiyak arrestte hasarın üç belirgin fazı mevcuttur: akımın olmadığı evreden kaynaklanan intraarrest iskemik hasar, hemen sonrasında reperfüzyon hasarı (SDGD'nin geri dönmesiyle başlar ve yaklaşık 20 dakikada sonlanır) ve gecikmiş postperfüzyon hasarı (SDGD'den birkaç saat sonra başlar ve birkaç gün devam eder).

Hasarın ilk fazı; enerji yetersizliği, hücre membranlarının iskemik depolarizasyonu, eksitator aminoasitlerin salınımı ve hücre içi kalsiyumun aşırı yüklenmesi ile karakterizedir. SDGD ile birlikte iske mi sırasında başlatılan hasar kaskadı genişler. Oksidatif fosforilasyonun yeniden başlaması reaktif oksijen türlerinin üretimi, mitokondriyal kalsiyum aşırı yüklenmesi, hücre ölümü sinyalinin tetiklediği mitokondriyal permeabilite değişikliği ile ilişkilidir. Reperfüzyonun daha sonraki aşamaları; sekonder nöronal aşırı kalsiyum yüklenmesi, patolojik proteazların aktivasyonu ve değişmiş gen ekspresyonu, inflamasyon ile karakterizedir (29). Hasar sürecinin bu üç aşaması da HYSY'nin potansiyel hedefleridir. Hipotermi ısıda her 1°C azalma serebral metabolik hızı % 6-7 oranında azaltır (27). Hipotermi apoptotik hücre ölümü için iki majör yolu etkiler: mitokondriyal kontrol altındaki intrinsik yolak ve ekstrasellüler reseptör tarafından sinyallenerek ekstrinsik yolak (30). Ayrıca inflamasyon ve serbest radikal üretimi hipotermi tarafından zayıflatılır. Reperfüzyon hasarının oluşturduğu kan-beyin bariyerinin bütünlüğünde azalma ve vasküler permeabilite artışı HYSY ile tedavi edilebilir durumlardır (27). Erişkin hastalarda 33-36°C

aralığındaki sıcaklıklarda inflamatuvar sitokin yanıtında fark bulunmamıştır (31). Bu konudaki en önemli çalışmalardan birisi olan TTM Trial'da (Hedefe Yönelik Sıcaklık Yönetimi çalışması) tüm kardiyak arrest ritimlerinde hastane dışında kardiyak arrest gelişen 939 hasta çalışma kapsamına alınmış; 33°C ya da 36°C'de 36 saat ısı kontrolü (28 saat hedef sıcaklıkta kalınmasını takiben yavaş yeniden ısınma) sağlanmıştır. Prognoz değerlendirilmesi ve hayat destekleyici tedavilerin çekilmesinde çok sıkı protokoller izlenmiş ve birincil sonuçlar açısından (mortalite ve 6 aylık nörolojik sonuçlar) 33°C ya da 36°C arasında fark bulunmamıştır (31).

ILCOR İleri Yaşam Desteği Özel Görev Timi HYSY ile ilgili bir takım önerilerde bulunmuştur ve bunlar Avrupa Resüsitasyon Konseyi 2015 kılavuzunda yer almıştır. Bu öneriler (32):

- Sıcaklık kontrolü kullanılacaksa hedef sıcaklığını 32-36°C arasında sabit olarak sürdürünüz (Güçlü öneri, orta nitelikte kanıt).
- Düşük (32-34°C) veya yüksek (36°C) sıcaklıkların hangisinin daha yararlı olduğu henüz bilinmemekte olup yeni çalışmalar gerekmektedir.
- HYSY, hastane dışı kardiyak arrest geçiren şok uygulanabilen bir başlangıç ritmi olan erişkin hastalarda SDGD'den sonra yanıtızsız önerilmektedir (Güçlü öneri, düşük nitelikte kanıt).
- HYSY, hastane dışı kardiyak arrest geçiren şok uygulanamayan bir başlangıç ritmi olan erişkin hastalarda SDGD'den sonra yanıtızsız önerilmektedir (Zayıf öneri, çok düşük nitelikte kanıt).
- HYSY HİKA geçiren herhangi bir başlangıç ritmi olan erişkin hastalarda SDGD'den sonra yanıtızsız önerilmektedir (Zayıf öneri, çok düşük nitelikte kanıt).
- HYSY uygulanıyorsa sürenin en az 24 saat olması önerilmektedir (Zayıf öneri, çok düşük nitelikte kanıt).

Kardiyak arrest sonrası hedef sıcaklık bilinmemektedir ve daha fazla yüksek kalitede geniş çalışmalar gerekmektedir (32).

HYSY İndüksiyon ve İdame Yöntemleri

- 4°C, 30 ml kg⁻¹ salin veya Hartmann solüsyon infüzyonu
- Basit buz paketleri ve/veya ıslak havlular
- Soğutma battaniyeleri veya pedler
- Su veya hava dolaşan battaniyeler
- Su dolaşan jel-kaplı pedler
- Transnazal evaporatif soğutma
- İntravasküler ısı değiştiriciler (sıklıkla femoral ve/veya subklaviyen vene yerleştirilmiş)
- Ekstrakorporeal dolaşım (kardiyopulmoner bypass, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu)

Çok iyi anlaşılmış olan hipotermi fizyolojik etkilerinin dikkatlice yönetilmesi gerekmektedir (32):

- Titreme metabolik ve ısı üretimini artırır bu nedenle bir sedasyon protokolü gereklidir.
- Orta derecede indüklenmiş hipotermi (ODİH) sistemik vasküler rezistansı artırır ve aritmilere neden olur.
- ODİH diürezis ve hipofosfatem, hipokalemi, hipomagnazemi ve hipokalsemi gibi elektrolit anormalliklerine neden olur.
- Hipotermi, insülin duyarlılığı ve insülin sekresyonunu azaltır.
- ODİH koagülasyonu bozar ve kanamayı artırabilir.
- Hipotermi immün sistemi bozabilir ve enfeksiyon oranlarını artırabilir.
- Kor sıcaklık 34°C'de sedatif ilaçlar ve nöromusküler blokerlerin klirensi yaklaşık %30 oranında azalır.

HYSY'nin kontrendikasyonları ise ciddi sistemik enfeksiyon ve daha önceden varolan koagülopatidir, ancak evrensel olarak uygulanmamaktadır. Fibrinolitik tedavi ODİH için kontrendikasyon değildir.

Sonuç

Terapötik Hipotermi-HYSY'nin hayatta kalma oranlarını arttırdığı gösterilmiştir, uluslararası bilimsel otoriteler tarafından önerilmektedir. HYSY tüm kardiyak arrest ritimlerinde spontan dolaşım geri döndükten sonra ilk 6 saat içinde uygulanmaya başlanmalı, vücut sıcaklığı 12-24 saat süresince 32-36°C sabit sıcaklık korunacak şekilde düzenlenmelidir. Olası yan etkiler açısından hastaların yakın takibi önemlidir. Kardiyak arrest sonrası optimal hedef sıcaklık, başlangıç için optimal zamanlama ve tedavi için optimum tedavi süresi ile ilişkili randomize kontrollü çalışmalar halen devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wang H, Olivero W, Wang D, Lanzino G. Cold as a therapeutic agent. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 565-570.
2. Varon J, Acosta P. Therapeutic hypothermia: past, present, and future. *Chest* 2008; 13:1267-1274.
3. Schenone AL, Cohen A, Patarroyo G et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: A systematic review/meta-analysis exploring the impact of expanded criteria and targeted temperature. *Resuscitation* 2016; 108: 102-110.
4. Guly H. History of accidental hypothermia. *Resuscitation* 2011; 82: 122-125.
5. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008; 79: 350-379.

6. Shankaran S. Neonatal encephalopathy: treatment with hypothermia. *J Neurotrauma* 2009; 26: 437-443.
7. Smith TL, Bleck TP. Hypothermia and neurologic outcome in patients following cardiac arrest: should we be hot to cool off our patients? *Crit Care* 2002; 6:377-380.
8. Alzaga AG, Cerdan M, Varon J. Therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2006; 70: 369-380.
9. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, Inter American 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: 2452-2483.
10. Negovsky VA. The second step in resuscitation: the treatment of the "post-resuscitation disease". *Resuscitation* 1972; 1: 1-7.
11. Opie LH. Reperfusion injury and its pharmacologic modification. *Circulation* 1989; 80: 1049-1062.
12. White BC, Grossman LI, Krause GS. Brain injury by global ischemia and reperfusion: a theoretical perspective on membrane damage and repair. *Neurology* 1993; 43: 1656-1665.
13. Neumar RW. Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 483-506.
14. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev* 1999; 79: 1431-1568.
15. Bano D, Nicotera P. Ca^{2+} signals and neuronal death in brain ischemia. *Stroke* 2007; 38: 674-676.
16. Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 2001; 32: 128-132.
17. Nishizawa H, Kudoh I. Cerebral autoregulation is impaired in patients resuscitated after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 1149-1153.
18. Rivers EP, Wortsman J, Rady MY, Blake HC, McGeorge FT, Buderer NM. The effect of the total cumulative epinephrine administered during human CPR on hemodynamic, oxygen transport, and utilization variables in the postresuscitation period. *Chest* 1994; 106: 1499-1507.
19. Prengel AW, Lindner KH, Ensinger H, Grünert A. Plasma catecholamine concentrations after successful resuscitation in patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 609-614.
20. Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, Berg RA. Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 232-240.
21. Cerchiari EL, Safar P, Klein E, Diven W. Visceral, hematologic and bacteriologic changes and neurologic outcome after cardiac arrest in dogs: the visceral post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 1993; 25: 119-136.
22. Adams JA. Endothelium and cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2006; 34: 458-465.
23. Esmon CT. Coagulation and inflammation. *J Endotoxin Res* 2003; 9: 192-198.
24. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation* 2002; 106: 562-568.
25. Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Kobayashi S, Kemmotsu O. Out-of-hospital cardiac arrest increases soluble vascular endothelial adhesion molecules and neutrophil elastase associated with endothelial injury. *Intensive Care Med* 2000; 26: 38-44.
26. Geppert A, Zorn G, Karth GD, Haumer M, Gwechenberger M, Koller-Strametz J, Heinz G, Huber K, Siostrzonek P. Soluble selectins and the systemic inflammatory response syndrome after successful cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2000; 28: 2360-2365.
27. Perman SM, Goyal M, Neumar RW, Topjian AA, Gaieski DF. Clinical applications of targeted temperature management. *Chest* 2014; 145: 386-393.
28. Safar P. Community-wide cardiopulmonary resuscitation. *J Iowa Med Soc* 1964; 54: 629-635.
29. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009; 37: 186-202.
30. Yenari MA, Han HS. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 267-278.
31. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013; 369: 2197-2206.
32. Nolan JP, Soar J, Cariou A et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015; 95: 202-222.