Targeted Temperature Management

รศ.นพ.สมบัติ มุ่งทวีพงษา
มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทนำ

Hypothermia คือภาวะที่อุณหภูมิของร่างกายต่ำกว่า 35 องศาเซลเซียส เมื่อพูดถึง therapeutic hypothermia จะหมายถึง การใช้ hypothermia เพื่อรักษาโรค ซึ่งแตกต่างจากภาวะ hypothermia ที่เกิดขึ้นจากความผิดปกติต่างๆทั้งจากภายนอกหรือภายในร่างกาย ไม่อยู่ในการควบคุม อาจเกี่ยวเนื่องกับตัวโรคหรือไม่ก็ได้ การทำให้เกิด hypothermia โดยอุปกรณ์ทางการแพทย์ ซึ่งจะอยู่ภายใต้การควบคุมดูแลให้มีระดับที่ต้องการ เพื่อใช้ในการรักษา, ป้องกัน หรือ บรรเทา ภยันตรายรูปแบบต่างๆที่เกิดกับเซลล์สมอง(1) เนื่องจากระดับของอุณหภูมิเป้าหมายที่ใช้ในการรักษายังมีความแตกต่างกันในแต่ละสภาวะโรค และยังเป็นข้อถกเถียงว่าระดับของการควบคุมอุณหภูมิที่เหมาะสมในแต่ละสภาวะควรเป็นเท่าไร จึงมีข้อเสนอให้ปรับเปลี่ยนชื่อเรียกการรักษาด้วย Therapeutic Hypothermia เป็น Targeted Temperature Management (2) เพื่อความถูกต้องและเหมาะสมมากยิ่งขึ้น

Hypoxic / Ischemic cascade

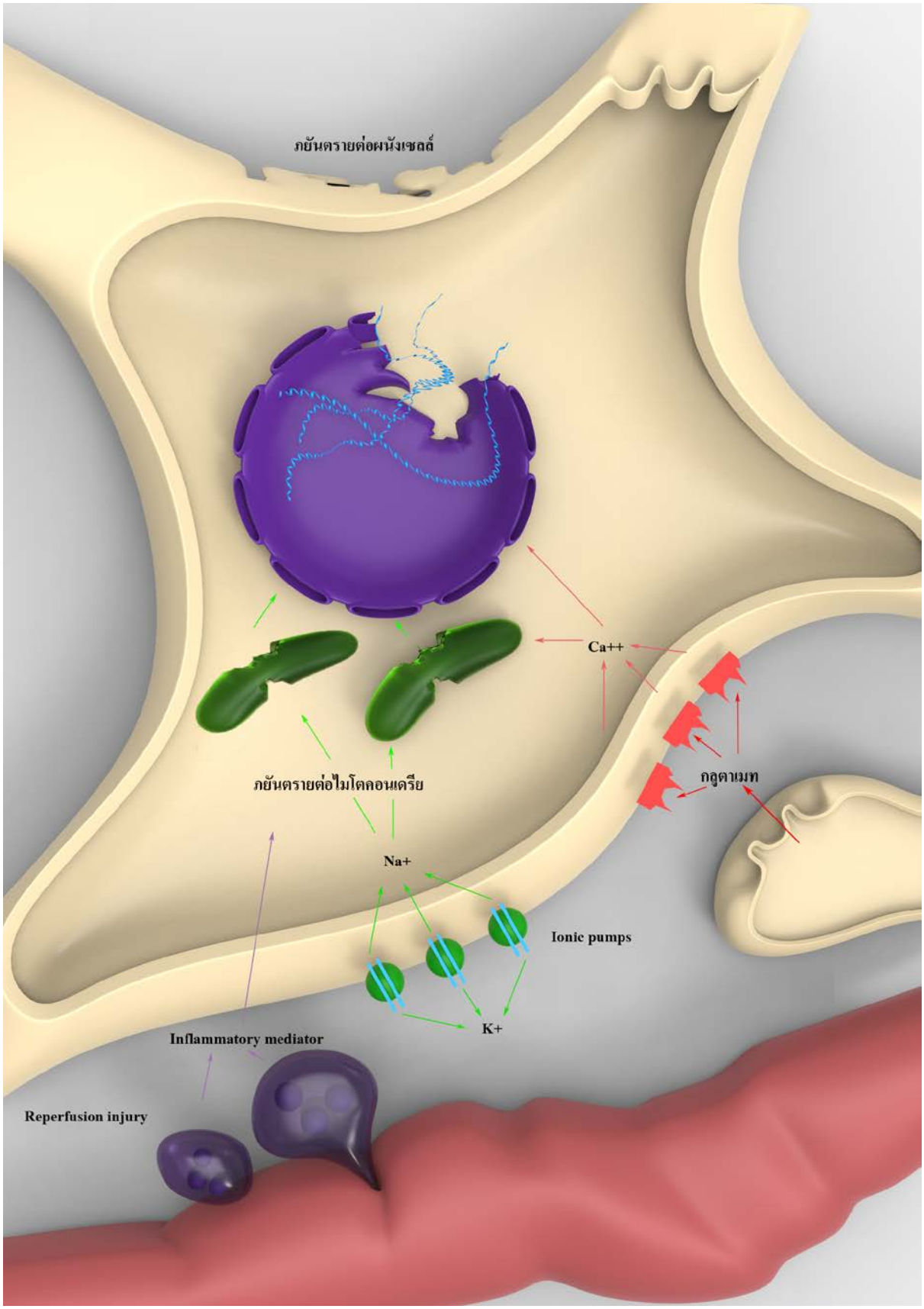
สมองเป็นอวัยวะที่ต้องการเลือดไปเลี้ยงมากที่สุดในร่างกาย ถึงแม้จะมีน้ำหนักเพียงร้อยละ 2 ของมวลรวมแต่ต้องการถึงร้อยละ 15-20 ของปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ เพื่อส่งออกซิเจนและกลูโคสให้ใช้ในกระบวนการเมตาโบลิซึ่ม ต่างๆ เมื่อใดก็ตามที่เกิดการอุดกั้นของหลอดเลือด การไหลเวียนเลือดจะไม่หยุดไปทั้งหมดอย่างสิ้นเชิงเนื่องจากมักจะมีการไหลเวียนเลือดจากข้างเคียงมาช่วยหล่อเลี้ยงไว้ได้บ้าง แต่การไหลเวียนเลือดจะลดลง แต่ก็ไม่พอเพียงที่จะทำให้เซลล์สมองทำงานได้ (3) และเมื่อเวลาผ่านไปการไหลเวียนเลือดจะลดลงเรื่อยๆ เมื่อการไหลเวียนเลือดลดลงจนการกำซาบของเลือดน้อยกว่า 18 มิลลิลิตรต่อ 100 มิลลิกรัมของเนื้อสมองต่อนาที เซลล์สมองในบริเวณดังกล่าวจะเกิดภาวะสูญเสียหรือตายไปอย่างถาวร (4) กระบวนการในระดับเซลล์ของสมองขาดเลือดเราเรียกว่า ischemic cascade (5) เริ่มจาก เซลล์ไม่สามารถผลิต adenosine triphosphate (ATP) (6) ทำให้สร้างพลังงานได้ลดลง ทำให้มีการสะสมของกรดแลกติก (lactic acid) (7) สูญเสียการแลกเปลี่ยน โซเดียม และ โปแทสเซียม ผ่านผนังเซลล์ ที่ต้องใช้ Na^{+}—K^{+} ATPase pumps ทำให้เกิดภาวะ depolarization (8) ตามด้วย การกระตุ้นตัวรับกลูตาเมท (overstimulation of neuronal glutamate receptors) หรือ excitotoxicity เกิดการสะสมของ ประจุโซเดียม ประจุคลอไรด์ และ ประจุแคลเซี่ยม ภายในเซลล์ (9) เกิดภยันตรายต่อไมโตคอนเดรีย (Mitochondrial Injury) และท้ายที่สุดคือเซลล์ตาย (10) ดังแสดงในรูปที่ 1 กลุตาเมท และ สารเคมีที่เป็นพิษอื่นๆกระจายออกจากเซลล์ เนื่องจากผนังเซลล์ถูกทำลาย ทำให้เกิดภยันตรายต่อเซลล์ข้างเคียง (11) และเมื่อมีการกลับเข้ามาของระบบไหลเวียนเลือด ก็จะก่อให้เกิดภยันตรายทุติยภูมิ (reperfusion injury) (12) เม็ดเลือดขาวจะมาเก็บกวาดชิ้นส่วนของเซลล์และสารพิษทางเคมี และหลั่งสาร cytokines ที่เป็นอันตรายเพิ่มเติมต่อเซลล์โดยรอบ (13) ภายในไม่กี่นาทีหลังจากที่เซลล์ประสาท ขาดออกซิเจนและกลูโคส, electrophysiologic function ของ neuron และ glail ก็หยุดทำงาน และภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมงก็จะเกิดการบวมของเซลล์เหล่านี้ การเกิดเส้นเลือดสมองอุดตันก่อให้เกิดภยันตรายในระดับต่างๆตาม territory ของ

เส้นเลือดนั้นๆ ขึ้นกับระดับของการไหลเวียนที่ยังเหลืออยู่ หรือการไหลเวียนที่มาจากหลอดเลือดข้างเคียง ส่วนของสมองที่ขาดเลือดอย่างสมบูรณ์เรียกว่า “core” เป็นส่วนที่จะมีการสูญเสียการทำงานของเซลล์โดยไม่สามารถกู้กลับคืนได้และน่าจะเกิดภาวะ cell death ภายในเวลาไม่กี่นาที ส่วนของสมองที่ขาดเลือดไปเลี้ยงเพียงบางส่วนซึ่งไม่สามารถทำงานได้ เซลล์อาจมีชีวิตอยู่ได้หลายชั่วโมง เรียกว่า “penumbra” ซึ่งมักจะอยู่รอบๆ core ดังแสดงในรูปที่ 2 เซลล์ในส่วนนี้อาจจะกลับคืนมาเป็นปกติถ้าได้รับการรักษาที่ถูกต้อง การรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดกั้นในปัจจุบันจึงมุ่งเน้นที่การกู้กลับคืน (salvaging) เซลล์ในส่วน penumbra ให้กลับคืนมาเป็นปกติให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้ (14, 15) *neuroprotective therapy คือการรักษาที่จะสนับสนุนการกู้ penumbra กลับคืน เพื่อลดขนาดของ infarct core ทำให้เซลล์มีชีวิตรอดในภาวะขาดเลือดได้นานขึ้น รวมทั้งปกป้องภยันตรายที่อาจเกิดขึ้นเมื่อมีเลือดกลับมาเลี้ยง (reperfusion injury) (16)*

กลไกในการออกฤทธิ์

หลักฐานกลไกการออกฤทธิ์ของ hypothermia ในการลดภยันตรายที่เกิดกับเซลล์สมองที่นำมาประยุกต์ใช้ทางคลินิก ได้มาจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ซึ่งมีแบบจำลองในการศึกษาทดลอง 2 ชนิดใหญ่ๆ แบบแรกคือแบบจำลองที่สมองของสัตว์ทดลองถูกทำให้ขาดเลือดไปเลี้ยงทั่วทั้งสมอง (global ischemic model) ซึ่งเทียบเคียงได้กับภาวะสมองขาดเลือดหลังหัวใจหยุดเต้น แบบที่สองคือแบบจำลองที่สมองของสัตว์ทดลองถูกทำให้ขาดเลือดไปเลี้ยงเฉพาะบางส่วน (focal ischemic model) ซึ่งเทียบเคียงได้กับภาวะสมองขาดเลือดในโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (1) โดยทั้งสองแบบสมองของสัตว์ทดลองจะเกิดพยาธิสภาพการขาดเลือด (ischemic cascade) (10) ดังแสดงในรูปที่ 1 โดย hypothermia แสดงให้เห็นถึง การลดภยันตรายจาก ischemic cascade ในทั้งสองแบบจำลองการศึกษาในสัตว์ทดลอง(17) โดยสามารถออกฤทธิ์ได้ในหลายระดับ ได้แก่ การป้องกันการเกิด apoptosis ตั้งแต่ช่วงต้นของ ischemic cascade(18) โดยผ่านทางการยับยั้งเอนไซม์ caspase(19) ซึ่งปกป้อง ไมโตคอนเดรีย(mitochondria) ไม่ให้เป็นอันตราย(20), ปรับสมดุลของสารโซเดียม โปแทสเซียม และ แคลเซียม บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ทำให้ neuroexcitotoxic process ลดลง(21), ลดการเกิด inflammatory process ที่มากับ cytokines ที่หลั่งออกมา(22), ลด oxidative stress ด้วยการลดการสร้าง free radical(23), ลดการบวมของเซลล์(24) และ ลด cerebral metabolic rate(25)

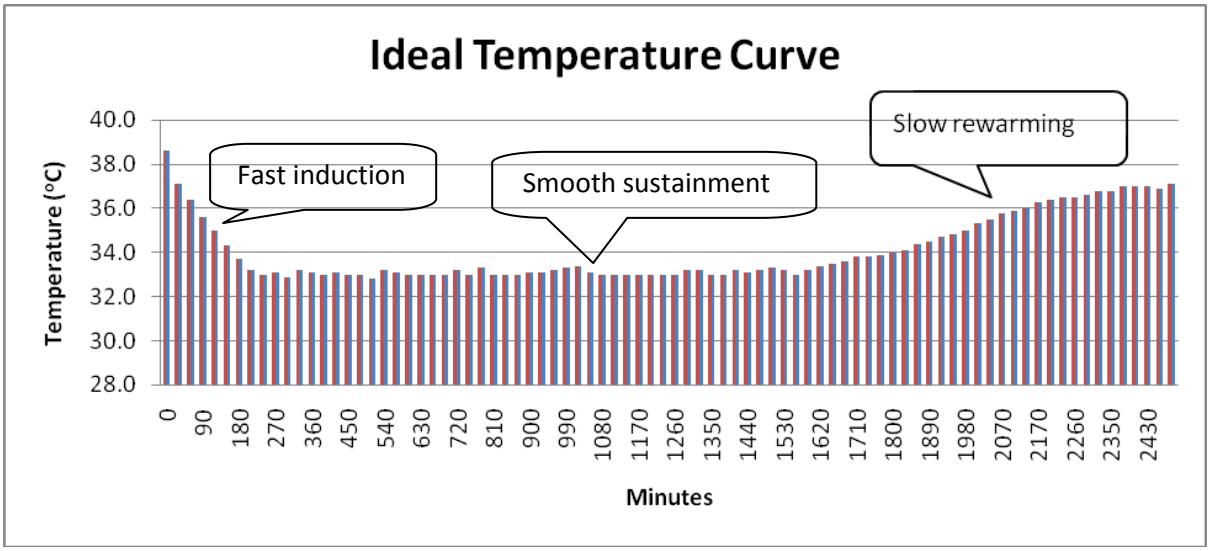
ด้วยการออกฤทธิ์ในหลายขั้นตอนของ hypothermia ทำให้ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองเป็นที่น่าพอใจเป็นอย่างมาก และเป็นที่เชื่อว่า hypothermia น่าจะเป็นวิธีการที่มีประสิทธิผลสูงสุดในการรักษาภาวะสมองขาดเลือด (brain ischemia) และ ยังสามารถนำไปใช้ลดภาวะสมองบวม เพื่อลดความดันในกะโหลกศีรษะได้ดีอีกด้วย


ภยันตรายต่อผนังเซลล์
Ca++
กลูตาเมท
ภยันตรายต่อไมโตคอนเดรีย
Na+
Ionic pumps
K+
Inflammatory mediator
Reperfusion injury

รูปที่ 1 กลไกตามลำดับขั้นของการขาดเลือด (Ischemic Cascade) ที่เกิดขึ้นในเซลล์สมองหลังจากเกิดภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute Cerebral Ischemia), การขาดเลือดไปเลี้ยงทำให้ ionic pumps ทำงานผิดปกติ, เกิดภยันตรายต่อไมโตคอนเดรีย (Mitochondrial Injury) ตามด้วยเม็ดเลือดขาวได้รับการกระตุ้น (Activation of Leukocytes) และการหลั่งของสารนำสื่อการอักเสบ (Inflammatory Mediators) ต่างๆ ทำให้เกิดการสร้าง oxygen free radicals และการหลั่งของสาร excitotoxins เพิ่มระดับของประจุโซเดียม ประจุคลอไรด์ และ ประจุแคลเซี่ยม (Intracellular sodium, chloride and calcium ions) ซึ่งจะไปกระตุ้นเอนไซม์ phospholipases และ proteases ทำให้เกิดสร้าง prostaglandins และ leukotrienes, DNA และ cytoskeleton เกิดการสูญสลายและท้ายที่สุดเกิดการสูญสลายของเยื่อหุ้มเซลล์ (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 10)(10)

หลักการและวิธีการรักษาด้วย Targeted Temperature Management

หลักการของการรักษาด้วย Targeted Temperature Management แบ่งเป็น 3 ช่วงคือ ช่วงที่ 1 เป็นช่วงการชักนำสู่อุณหภูมิเป้าหมาย เรียกว่า induction phase จำเป็นต้องทำให้อุณหภูมิแกนกลางของผู้ป่วยลดลงถึงเป้าหมายอย่างรวดเร็ว เพื่อให้เกิดกลไกของ neuroprotection ซึ่งไม่ควรใช้เวลาเกินกว่า 4 ชั่วโมงในการชักนำอุณหภูมิแกนกลางสู่เป้าหมาย ช่วงที่ 2 เรียกว่า sustainment phase เป็นช่วงที่ต้องประคับประคองให้อุณหภูมิแกนกลางอยู่ที่เป้าหมายให้นิ่งที่สุดในช่วงเวลาที่ต้องการ อุณหภูมิแกนกลางไม่ควรขึ้นหรือลงจากอุณหภูมิเป้าหมายเกิน 0.5 องศาเซลเซียส ช่วงที่ 3 เรียกว่า rewarming phase คือช่วงที่ชักนำอุณหภูมิแกนกลางกลับสู่ปกติ ซึ่งต้องทำให้อุณหภูมิสูงขึ้นอย่างช้าๆ เพื่อลดผลแทรกซ้อนต่างๆ โดยทั่วไปอัตราการปรับขึ้นของอุณหภูมิแกนกลางควรอยู่ระหว่าง 0.1 ถึง 0.5 องศาเซลเซียส(26) ดังแสดงในแผนภูมิ



แผนภูมิที่ 1 แสดง Ideal Temoerature Curve ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Targeted Temperature Management (27, 28)

มีวิธีการในการให้การรักษาด้วย Targeted Temperature Management มีให้เลือกได้หลายวิธี แต่วิธีการที่เป็นที่นิยมมากที่สุดและใช้กันแพร่หลายคือ วิธีการ surface หรือ endovascular cooling ที่มีระบบ Feedback-controlled เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพใน

การควบคุมอุณหภูมิ(29-31) วิธีการอื่นๆที่มีประสิทธิภาพต่ำกว่าอาจจะสามารถนำมาใช้รักษาได้แต่อาจต้องเฝ้าระวังและติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดมากขึ้น และอาจจะต้องใช้หลายวิธีการช่วยกันเพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพ(31, 32)

การใช้ Targeted Temperature Management หลัง cardiac arrest

Sudden cardiac arrest เป็นภาวะที่พบบ่อย มีอัตราการรอดชีวิตต่ำ ผู้รวดชีวิตมักจะมีภาวะทุพลภาพซึ่งเป็นผลจากภาวะสมองขาดเลือด (hypoxic/ischemic encephalopathy)(33) ด้วยประสิทธิภาพของการ CPR ที่สูงขึ้น ทำให้โอกาสของความสำเร็จในการทำ CPR สูงขึ้นไปด้วย แต่ผู้ป่วยยังคงต้องเผชิญกับปัญหาสมองขาดเลือด(34) ประสิทธิผลของ Targeted Temperature Management ในการรักษาภาวะสมองขาดเลือด หลัง cardiac arrest ได้รับการยืนยันจากสอง randomized control trial ในมนุษย์ตั้งแต่ปี 2002

การศึกษาแรกทำในยุโรป มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 275 ราย สรุปผลได้ว่า ผู้ป่วย post-cardiac arrest ที่ได้รับการรักษาด้วย Targeted Temperature Management มีโอกาสที่จะมี good neurological outcomes มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย hypothermia ประมาณ 1.4 เท่า หรือ number needed to treat (NNT) = 6 ที่ 6 เดือน และ โอกาสที่ผู้ป่วย post-cardiac arrest ที่ได้รับการรักษาด้วย Targeted Temperature Management จะเสียชีวิตจะมีน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย hypothermia ที่ 0.74 เท่า หรือ number needed to treat (NNT) = 7 ที่ 6 เดือน(35) การศึกษาที่สองทำในออสเตรเลีย มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 77 ราย สรุปผลได้ว่า ผู้ป่วย post-cardiac arrest ที่ได้รับการรักษาด้วย Targeted Temperature Management มีโอกาสที่จะมี good neurological outcomes มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย hypothermia ประมาณ 1.85 เท่า เท่า หรือ number needed to treat (NNT) = 4 เมื่อผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล และ โอกาสที่ผู้ป่วยหลัง cardiac arrest ที่ได้รับการรักษาด้วย Targeted Temperature Management จะเสียชีวิตจะมีน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย Targeted Temperature Management เมื่อออกจากโรงพยาบาลที่ 0.76 เท่า หรือ number needed to treat (NNT) = 6(36) โดยเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้ารับการรักษาด้วย Targeted Temperature Management ของทั้งสองการศึกษามีหลักเกณฑ์ใกล้เคียงกัน โดยสรุปได้ดังตารางที่ 1 ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่เข้มข้น ทำให้มากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยหลัง cardiac arrest ไม่เข้าเกณฑ์ และยังเป็นปัจจัยสำคัญที่จะทำให้การรักษาความสำเร็จ ในการรักษาด้วย Targeted Temperature Management ถึงแม้จะมีผู้ป่วยน้อยรายที่จะเข้าเกณฑ์ดังกล่าว มีการศึกษาในเยอรมันพบว่า มีผู้ป่วยหลัง cardiac arrest น้อยกว่า 20% ที่เข้าเกณฑ์ดังกล่าว(37) อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาที่ให้การรักษาด้วย Targeted Temperature Management หลัง cardiac arrest ที่มิได้มีการคัดกรองผู้ป่วยอย่างเข้มข้นตามเกณฑ์ข้างต้นก็ยังพบว่าได้ประโยชน์(38) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาย่อยๆอีกหลายการศึกษาที่ยืนยันถึงประโยชน์ของ Targeted Temperature Management ในผู้ป่วยกลุ่มนี้(32)

ในปีค.ศ. 2003 ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) Recommendations จึงจัดให้ระดับคำแนะนำ และ ความน่าเชื่อถือ ของการรักษาด้วย Targeted Temperature Management ในภาวะสมองขาดเลือดหลัง cardiac arrest เป็นระดับสูงสุด (class A, level 1)(39) โดยให้ลดอุณหภูมิแกนกลาง (core temperature) ของร่างกายอยู่ที่ 32-34 องศา

เซลเซียส นาน 12-24 ชั่วโมง ในผู้ใหญ่ที่หมดสติไม่รู้สึกตัวหลัง cardiac arrest โดยผู้ป่วยมีระดับการรู้สึกตัวต่ำไม่สามารถทำตามคำบอก (not response to verbal command) ,มีลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็น ventricular fibrillation หรือ ventricular tachycardia ที่ได้รับการ CPR ภายใน 15 นาที โดยใช้เวลาในการ CPR ไม่เกิน 60 นาที, มีการคืนกลับของระบบไหลเวียนโลหิตแล้ว (return of spontaneous circulation, ROSC) และไม่มีการขาดออกซิเจนเป็นเวลานาน โดยต้องเริ่ม Targeted Temperature Management ให้เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้(39) ล่าสุด ในเดือนตุลาคม ค.ศ.2010 American Heart Association (AHA) ได้แนะนำให้รักษาด้วย Targeted Temperature Management โดยให้ลดอุณหภูมิแกนกลางของร่างกายอยู่ที่ 32-34 องศาเซลเซียส นาน 12-24 ชั่วโมง ในผู้ป่วยหลัง cardiac arrest ที่ยังไม่รู้สติ จาก ventricular fibrillation ที่เกิดนอกโรงพยาบาล และได้รับการช่วยเหลือจนมีการไหลเวียนโลหิตกลับคืนมาแล้ว (ROSC) โดยให้ระดับคำแนะนำที่สูงสุดคือระดับ 1 และให้ระดับความหนักแน่นของหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่ระดับ B(40)

อย่างไรก็ตามยังมีข้อขัดแย้งเกี่ยวกับอุณหภูมิเป้าหมาย (target temperature) ที่ใช้ในการรักษาในผู้ป่วยภาวะหลังหัวใจหยุดเต้น โดยมีการศึกษาที่สำคัญระบุว่าการกำหนดอุณหภูมิเป้าหมายที่ 36 องศาเซลเซียสได้ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ 6 เดือนไม่แตกต่างจากกลุ่มที่กำหนดอุณหภูมิเป้าหมายที่ 33 องศาเซลเซียส(41) โดยไม่พบผลแทรกซ้อนที่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่มเช่นเดียวกัน(41, 42) การศึกษานี้ยังติดตามผลลัพธ์ทางคลินิกต่อที่ 2 ปี หวังว่าจะพบภาวะทางพุทธิปัญญา (cognitive function) ที่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม

ส่วนการใช้การรักษาด้วยการลดอุณหภูมิหลังภาวะหัวใจหยุดเต้นในผู้ป่วยเด็กซึ่งมีสาเหตุหลากหลายมากกว่าในผู้ใหญ่ มีการศึกษาระบุว่าการกำหนดอุณหภูมิเป้าหมายที่ 36.5 องศาเซลเซียสได้ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ 1 ปีไม่แตกต่างจากกลุ่มที่กำหนดอุณหภูมิเป้าหมายที่ 33 องศาเซลเซียส(43)

นอกจากนี้ การรักษาด้วยการลดอุณหภูมิสามารถใช้ร่วมกับผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้นที่จำเป็นต้องใช้ Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) ในการรักษาระดับการไหลเวียนเลือด ได้เป็นอย่างดีอีกด้วย(44)

Inclusion and exclusion criteria for Targeted Temperature Management **after cardiac arrest**
Inclusion Criteria 1. Witnessed arrest 2. Any initial rhythm, However initial rhythm VF or pulseless VT is the first priority 3. Time to ACLS was less than 15 minutes and total of ACLS time less than 60 minutes 4. GCS of 8 or below

5. SBP of > 90 with or without vasopressors 6. Less than 8 hours have elapsed since return of spontaneous circulation (ROSC)
Exclusion Criteria 1. Pregnancy 2. GCS 10 and improving 3. Down time of > 30 minutes 4. ACLS preformed for > 60 minutes 5. Known terminal illness 6. Comatose state prior to cardiac arrest 7. Prolonged hypotension (ie MAP < 60 for >30 minutes) 8. Evidence of hypoxemia for > 15 min following ROSC 9. Known coagulopathy that cannot be reversed

ตารางที่ 1 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยหลังหัวใจหยุดเต้นเพื่อรับการรักษาด้วย Targeted Temperature Management ของโรงพยาบาลธรรมศาสตร์ เฉลิมพระเกียรติ

ในเดือนพฤศจิกายน ค.ศ.2015 American Heart Association (AHA)ได้เพิ่มคำแนะนำให้ทำการรักษาด้วย Targeted Temperature Management ในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น ที่ไม่มีข้อห้ามในการรักษา ลงไปที่อุณหภูมิ 32-36 องศาเซลเซียส (Class I, LOE B-R) เป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง (Class IIa, LOE C-EO) ทั้งในผู้ป่วยที่ภาวะหัวใจหยุดเต้นนอกโรงพยาบาลจาก shockable rhythm (Class I, LOE B-R) และ non-shockable rhythm (Class I, LOE C-EO) และ ผู้ป่วยภาวะหัวใจหยุดเต้นในโรงพยาบาลทั้งแบบ shockable และ non-shockable rhythm (Class I, LOE C-EO) (45)

การตรวจติดตามทางระบบประสาทภายหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น เพื่อการพยากรณ์โรค ประกอบด้วย

1. Neurological examination
2. Neurophysiologic studies
3. Neuroimaging studies
4. Biochemical markers

Neurological examination

จากการศึกษาพบว่าการตรวจร่างกายทางระบบประสาทของผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น หากตรวจไม่พบ brainstem reflexes (pupillary light reflexes และ corneal reflexes) ในวันที่ 1 ถึงวันที่ 3 หลังการช่วยฟื้นคืนชีพ บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี การตรวจ Glasgow Coma Scale (GCS) ส่วนของ motor ได้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 ในวันที่ 3 หลังการช่วยฟื้นคืนชีพ บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเช่นเดียวกัน (0% False Positive Rate/FPR, 95% Confidential Interval/CI: 0% to 3%) (46) นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มี myoclonic status epilepticus ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้นบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (0% FPR, 95% CI: 0% to 8.8%) (47) อย่างไรก็ตามมีปัจจัยหลายอย่าง เช่น ภาวะความดันโลหิตต่ำ ความผิดปกติทางเมตาบอลิก ภาวะไตวาย การใช้ยา sedative และ paralytic agent อาจมีผลต่อการแปลผลตรวจร่างกายทางระบบประสาท

ปัจจุบันการรักษาด้วย TTM ถือเป็นมาตรฐานในการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจหยุดเต้น (40) มีหลักฐานพบว่าช่วยลดอัตราการเสียชีวิต (36) และช่วยให้ neurological outcome ดีขึ้น (48) ซึ่งการทำ TTM ทำให้เกณฑ์การตัดสินเดิมที่ใช้บ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดีไม่แม่นยำเหมือนเดิม (49) และอาจจะยังไม่มีเกณฑ์การตัดสินทางคลินิกใดๆที่สามารถใช้พยากรณ์ผลลัพธ์ได้อย่างแม่นยำ (50) อย่างไรก็ตามจากข้อมูลที่มี ณ ปัจจุบัน หากตรวจไม่พบ pupillary light reflexes และ corneal reflexes ในวันที่ 3 หลังจาก rewarming จนอุณหภูมิปกติแล้ว หรือผู้ป่วยมีภาวะ myoclonic status epilepticus ในวันแรก ยังแสดงถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (FPR 0%) การตรวจร่างกาย poor motor response (no movement หรือ decelebrate response ใน Gasglow Coma Scale) ณ วันที่ 3 หลังภาวะหัวใจหยุดเต้น บ่งบอกถึงผลลัพธ์ทางคลินิกที่ไม่ดี (FPR 0%) แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ TTM พบว่ามีผู้ป่วยหลายรายที่กลับมีผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดี โดยมี FPR สูงถึง 14% (51) โดยผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดีมักจะเสียชีวิตภายในสองสัปดาห์หลังเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น (52) เนื่องจากหลักฐานทางคลินิกของการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการรักษาด้วย TTM ยังไม่ชัดเจน จึงแนะนำให้เลื่อนการใช้เกณฑ์ประเมินการพยากรณ์โรคออกไปอย่างน้อย 5 – 7 วันหลังเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น หรือ 3 – 5 วันหลังเสร็จสิ้นการรักษาด้วย TTM (45, 50, 53, 54)

Neurophysiologic studies

ในปัจจุบันการตรวจทาง neurophysiologic studies ที่นำมาใช้ติดตามอาการของผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น ได้แก่ Somatosensory evoked potentials (SSEPs) และ Electroencephalography (EEG) เมื่อเปรียบเทียบการส่งตรวจทั้งสองพบว่าความผิดปกติทางเมตาบอลิกและการใช้ยา sedative หรือ paralytic agent มีผลกระทบต่อการตรวจและแปลผล SSEPs น้อยกว่า จึงทำให้การตรวจ SSEPs มีความน่าเชื่อถือมากกว่า EEG ซึ่งหากตรวจไม่พบการตอบสนองของผิวสมองทั้งสองข้างที่ตำแหน่ง N20 จากการกระตุ้น median nerve ภายในวันที่1ถึง 3 บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (0.7% FPR, 95% CI: 0.1 to 3.7) (46)

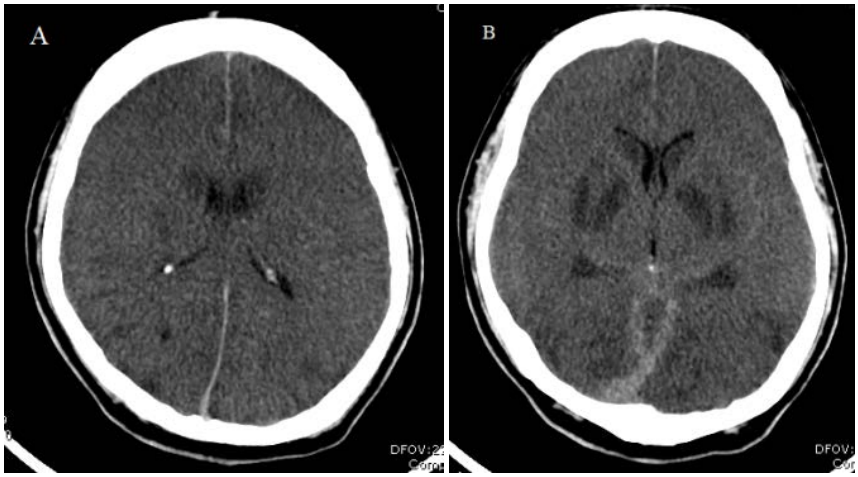
มีการศึกษาพบว่าตรวจพบ latency ที่ยาวผิดปกติของ SSEPs (N20) บ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี แสดงถึงcorticocortical connections ที่ลดลง ซึ่งทำหน้าที่ด้านสติปัญญา (intellectual functions) อย่างไรก็ตามการตรวจพบการตอบสนองของ SSEPs ก็ไม่ได้บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ดีอย่างชัดเจน (55) นอกจากนี้พบว่าการทำ TTM มีผลทำให้ conduction velocities เพิ่มขึ้นและมีผลต่อamplitudes ของ SSEPs response (56) พบมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TTM และตรวจ SSEPs ไม่พบ N20 responseใน 24 ชั่วโมง แต่หลังจากนั้นผู้ป่วยสามารถกลับมารู้ตัวเป็นปกติ ดังนั้นจึงไม่ควรอาศัยการตรวจ SSEPs เพียงอย่างเดียวในการพิจารณาหยุดการรักษาผู้ป่วย (57)

สำหรับการตรวจ EEG ในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น หากตรวจพบลักษณะ Generalized suppression to ≤ 20 μV, burst-suppression pattern with generalized epileptiform activity, หรือgeneralized periodic complexes on a flat background จะช่วยบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดีแม้ยังไม่มีหลักฐานจากการศึกษาที่ชัดเจนนัก (3% FPR, 95% CI: 0.9 to 11) (46) นอกจากนี้พบว่าการติดตามแบบ Serial หรือ continuous EEGs จะทำให้ได้ความถูกต้องและแม่นยำเพิ่มขึ้นกว่า single EEGs (58) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TTM ซึ่งมักได้รับยาในกลุ่ม sedative หรือ paralytic agent ทำให้บดบังอาการชักของผู้ป่วย หรืออาจเกิดภาวะ nonconvulsive status epilepticus การตรวจแบบ serial หรือ continuous EEGs ช่วยวินิจฉัยภาวะชักและให้การรักษาที่เหมาะสมได้ ล่าสุดมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า continuous EEGs monitoring ระหว่างการรักษาด้วย TTM หลังภาวะหัวใจหยุดเต้น ช่วยบอกการพยากรณ์โรคได้ โดยลักษณะของ EEGs ที่บ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีคือ ลักษณะ nonreactive background และ epileptiform discharge (59, 60)

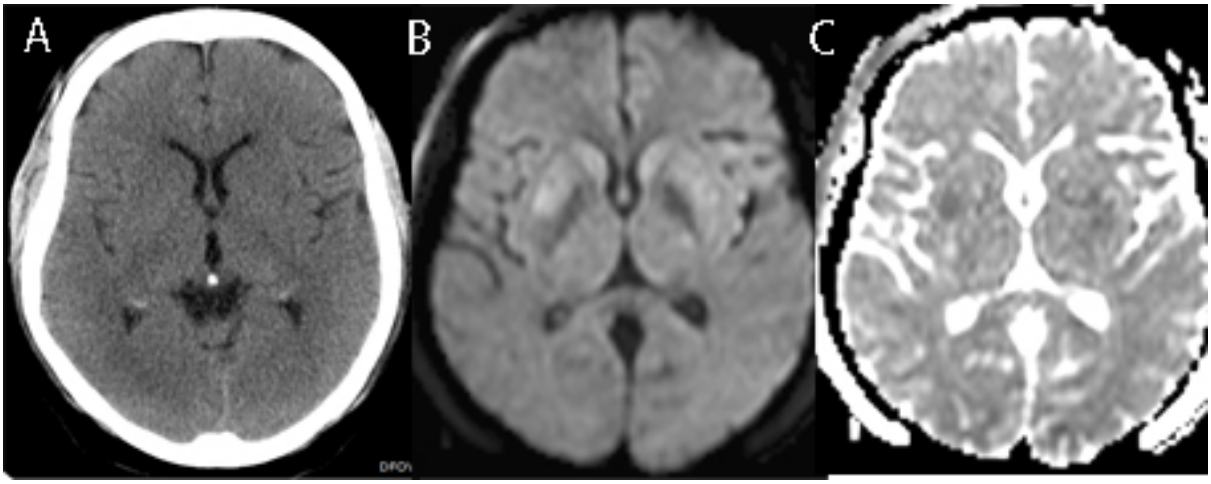
Neuroimaging studies

การเอกซเรย์สมองมีความสำคัญเพื่อช่วยหาสาเหตุของการเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น เช่น ภาวะเลือดออกในสมอง นอกจากนี้ยังช่วยบอกตำแหน่งและความรุนแรงของสมองจากการขาดเลือดและขาดออกซิเจนหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น โดยพบว่าการทำ CT จะแสดงให้เห็นความผิดปกติได้หลายลักษณะ ได้แก่ diffuse cerebral edema with effacement of the basal cisterns and sulci, loss of cortical gray-white differentiation, bilateral hypodensities involving the deep gray nuclei or the arterial border zones (61) ซึ่งมักตรวจไม่พบความผิดปกติดังกล่าวทันทีหลังเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น จะเริ่มเห็นความผิดปกติประมาณวันที่ 3 (ดังแสดงในรูปที่ 2) มีการศึกษาพบว่าถ้าอัตราส่วนระหว่าง gray matter ต่อ white matter signal intensity วัดโดยหน่วย Hounsfield มีค่าต่ำ จะบ่งบอกถึงโอกาสที่ผู้ป่วยจะเสียชีวิต (62) และเมื่อใช้ร่วมกับตัวชี้วัดอื่นๆทางคลินิก พบว่ามี 100% positive predictive valueในการเกิดภาวะทุพพลภาพและเสียชีวิต (63) ลักษณะที่สำคัญอย่างหนึ่งที่มักจะตรวจพบด้วย CT ในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้นที่มี cerebral edema รุนแรง คือ pseudo-subarachnoid hemorrhage ซึ่งอาจจะทำให้แปรผลผิดเป็น subarachnoid hemorrhage ได้ (64-66)

ส่วนการตรวจวินิจฉัยด้วย MRI brain หลังเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น มีการทำน้อยกว่า CT brain เนื่องจากข้อจำกัดหลายอย่าง เช่น ระยะเวลาในการตรวจ MRI ใช้เวลานาน, ไม่สะดวกในผู้ป่วยมีอาการหนักต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ และเป็นข้อห้ามในผู้ป่วยใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ เป็นต้น อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าการตรวจวินิจฉัยด้วย MRI โดยเฉพาะ diffusion weighted imaging (DWI) (67) และ fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images ซึ่งจะตรวจพบ hyperintensity ที่มักจะเริ่มต้นที่ basal ganglia, caudate, striatum และ thalamus ตามด้วย cortex, subcortical white matter, cerebellum และ hippocampus โดย MRI จะมีความไวในการตรวจพบสิ่งผิดปกติมากกว่า CT (ดังแสดงในรูปที่ 3) (50, 68, 69) การตรวจพบลักษณะดังกล่าวจะบ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรคไม่ดีในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น (68) แต่ก็มีรายงานผู้ป่วย 4 รายจาก 20 รายที่ตรวจพบลักษณะดังกล่าวหลังการรักษาด้วย TTM กลับมีผลลัพธ์ทางคลินิกดี (70) นอกจากนี้มีการตรวจ MR spectroscopy และ PET scan เพื่อช่วยพยากรณ์โรค แต่ยังเป็นเพียงการศึกษาจำนวนไม่มาก ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนถึงเกณฑ์การใช้ในทางคลินิก (71, 72)



รูปที่ 2. Axial CT images demonstrating diffuse cerebral edema with sulcal effacement and loss of gray-white matter differentiation (A) and bilateral hypodensities of the deep gray nuclei (B).



รูปที่ 3 CT brain ในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น 5 วัน ยังไม่พบสิ่งผิดปกติที่ชัดเจน (A) แต่ MRI เริ่มพบ DWI hyperintensity ที่บริเวณ putamen ทั้งสองฝั่ง (B) ยืนยันด้วยการพบ ADC hypointensity ที่ตำแหน่งเดียวกัน

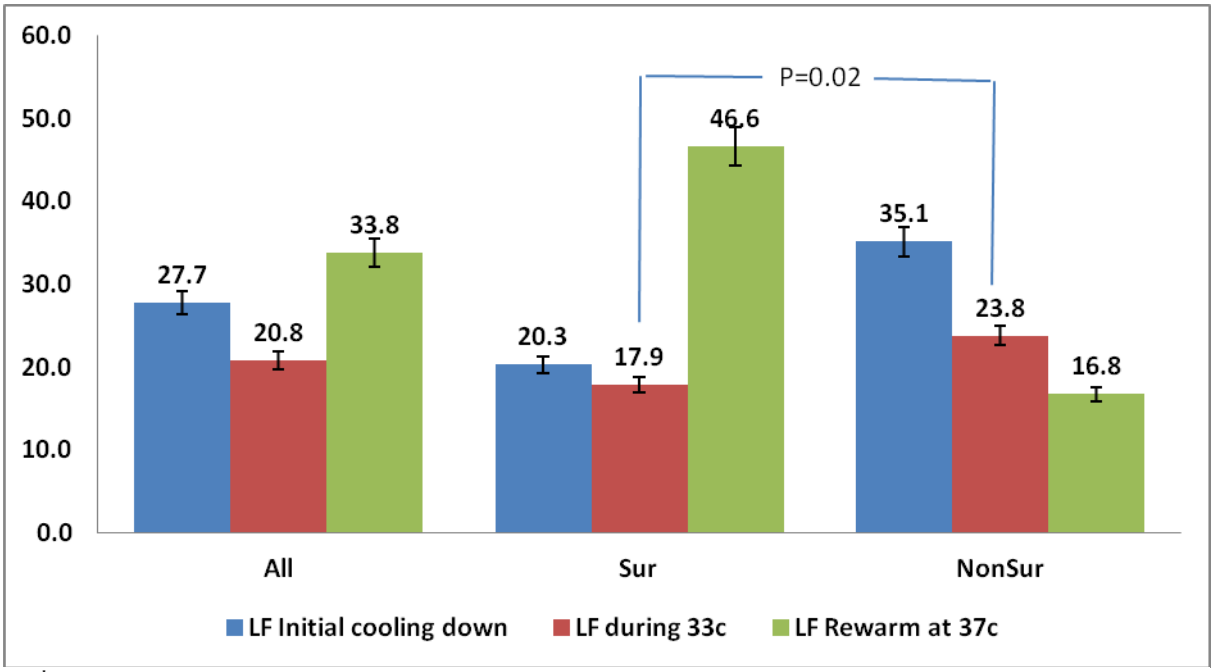
Biochemical markers

จากการศึกษาพบว่ามีสารเคมีหลายชนิดหลั่งจากสมองเข้าสู่กระแสเลือดและน้ำเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (Cerebrospinal fluid, CSF) ภายหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น เช่น neuron-specific enolase (NSE), S100, Creatine kinase brain isoenzyme (CKBB) และ neurofilament protein โดย NSE เป็น isoenzyme ของ the glycolytic pathway พบได้ทั้งใน central และ peripheral neurons ซึ่งระดับ serum NSE มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการบาดเจ็บของสมอง (73) ในกรณีผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจหยุดเต้น ค่า serum NSE สามารถนำมาใช้ในการพยากรณ์โรคได้ โดยหากค่า serum NSE มากกว่า 33 µg/L เมื่อเจาะตรวจเลือดที่เวลา 24 และ 72 ชั่วโมงหลังหัวใจหยุดเต้น จะบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (0% FPR , 95%CI: 0% to 3%) (47) อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในปัจจุบันพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TTM ต้องใช้ระดับ serum NSE ที่สูงขึ้นโดยอาจสูงมากกว่า 80 µg/L เพื่อให้ค่า FPR เท่ากับศูนย์ (74) สำหรับ serum S100 ซึ่งเป็น calcium-binding astroglial protein มีการศึกษาพบว่าใช้ในการพยากรณ์โรคหลังภาวะหัวใจหยุดเต้นได้ไม่ดี (median FPR = 2% : range 0%

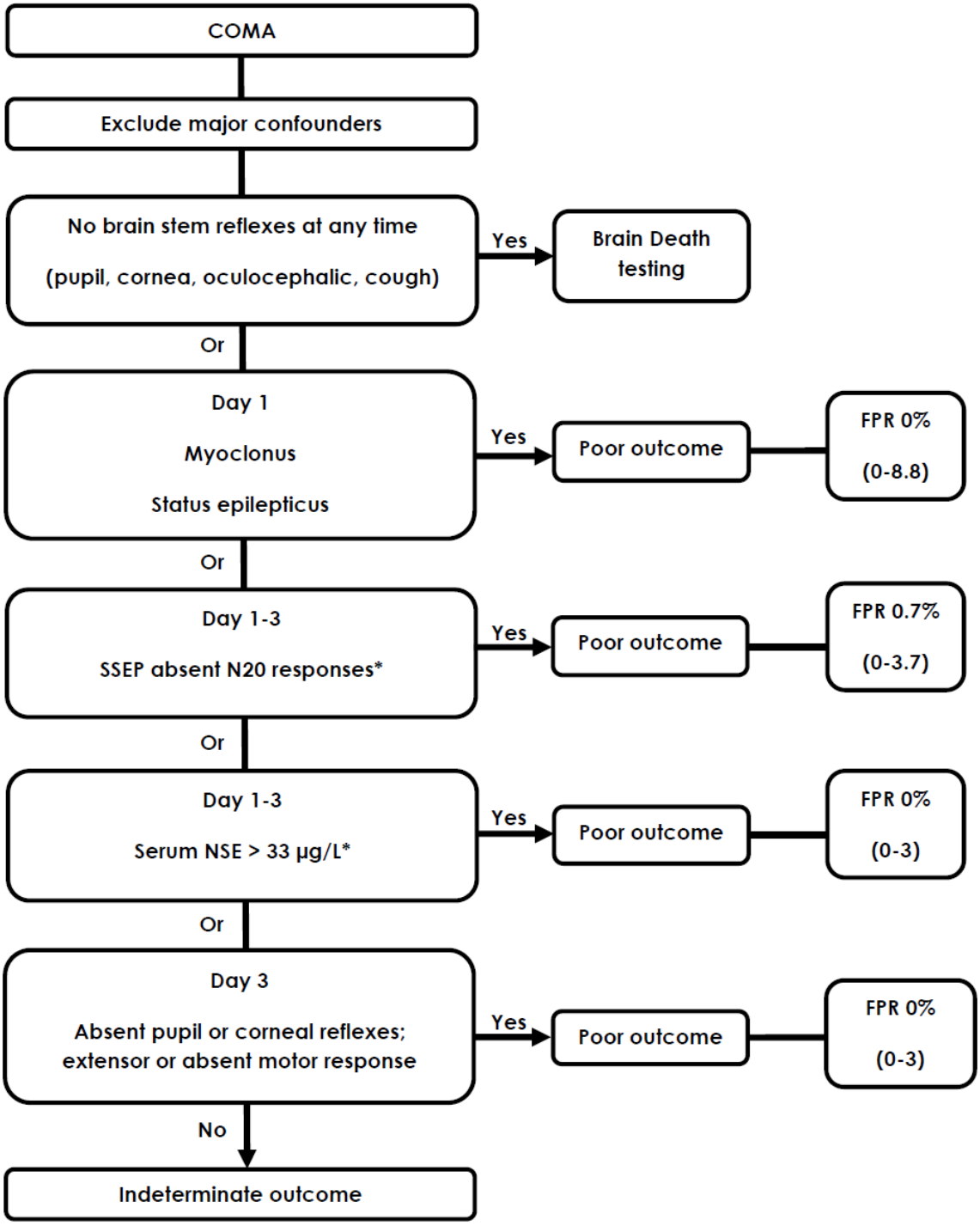
to 54%) (75-78) ยังมี biomarkers อีกหลายชนิดที่มีรายงานเบื้องต้นว่าอาจจะมีประโยชน์ในการพยากรณ์โรคหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น เช่น Creatine kinase brain isoenzyme(CKBB), matrix metallo-proteinase-9 (MMP-9), Procalcitonin, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) และ neurofilament protein อย่างไรก็ตาม ต้องมีการศึกษาถึงประโยชน์ในกลุ่มประชาการที่ใหญ่ขึ้น เพื่อยืนยันการนำมาใช้ติดตามเพื่อพยากรณ์โรคในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้นต่อไป (79-83)

นอกจากที่กล่าวมาแล้ว มีการตรวจติดตามทางระบบประสาทภายหลังภาวะหัวใจหยุดเต้นอย่างอื่นอีก ได้แก่ การติดตามความดันในกะโหลกศีรษะ (intracranial pressure, ICP) หลังภาวะหัวใจหยุดเต้น สมองจะเกิด cytotoxic edema ทำให้ ICP สูงขึ้น ผลที่ตามมาคือแรงดันกำซาบเลือดของสมอง (cerebral perfusion pressure-CPP) ลดลง สมองเกิดการตายเพิ่มขึ้น พบว่าเมื่อ ICP มากกว่า 20 mmHg สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่สูงขึ้น (84) แต่ปัจจุบันยังไม่มีการทำในผู้ป่วยหลังหัวใจหยุดเต้นทุกรายเนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในการบ่งบอกพยากรณ์โรค

การเปลี่ยนแปลงของ autonomic nervous system ที่ประเมินด้วย Heart rate variability (HRV) ระหว่างการรักษาด้วย TTM อาจนำมาใช้ในการพยากรณ์ผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วย post-cardiac arrest ได้ โดยผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของ HRV ที่ชัดเจนและมีนัยสำคัญทางสถิติจะมีผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ HRV หรือมีการเปลี่ยนแปลงของ HRV ที่ไม่ชัดเจนและไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (85, 86) ดังแสดงในรูปที่ 4 เช่นเดียวกับการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจ (Heart rate, HR) ที่อัตราการเต้นจะลดลงอย่างชัดเจนในผู้ป่วยที่มีผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีระหว่างการรักษาด้วย TTM (87, 88) อย่างไรก็ตามการจะนำทั้ง HRV หรือ HR มาใช้ในการพยากรณ์ผลลัพธ์ทางคลินิกอย่างเป็นมาตรฐานยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่หนักแน่นกว่าที่มีในปัจจุบัน



รูปที่ 4 แสดงความแตกต่างของ Low Frequency (LF) components ของ Heart rate variability (HRV) ระหว่างผู้รอดชีวิตและผู้เสียชีวิต ในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการรักษาด้วย TTM (86)



รูปที่ 5 Decision algorithm for use in prognostication of comatose survivors after CPR ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย Targeted Temperature Management (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3)(46)

บทสรุป

Targeted Temperature Management มีประโยชน์ในการใช้รักษาโรคที่มีภาวะวิกฤติทางสมอง ด้วยการลดภยันตรายที่เกิดจากการขาดเลือดไปเลี้ยงสมอง (ischemic insults) และ ลดความดันในกะโหลกศีรษะ (intracranial pressure) ภาวะวิกฤติทางสมองที่มีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนที่สุดทางคลินิกคือ ภาวะสมองขาดเลือดหลังหัวใจหยุดเต้น ซึ่งมีหลักฐานทางคลินิกที่ชัดเจน อีกทั้งสถาบันวิชาชีพหลักทางการแพทย์ แนะนำให้ใช้การรักษาด้วย Targeted Temperature Management ในทุกกรณีของผู้ป่วยหลังหัวใจหยุดเต้น ถ้าไม่มีข้อห้าม

การตรวจติดตามผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้นมีหลายวิธีซึ่งควรใช้ประกอบกัน เพื่อช่วยในการรักษาที่เหมาะสมและช่วยพยากรณ์โรคได้อย่างถูกต้อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในปัจจุบันมีการรักษาด้วย Targeted Temperature Management ให้แก่ผู้ป่วย ทำให้การพยากรณ์โรคเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้น จึงควรเลื่อนกำหนดเวลาที่ใช้กำหนดการพยากรณ์โรคออกไป และใช้เกณฑ์การพยากรณ์โรคอย่างระมัดระวังมากยิ่งขึ้น

Acknowledgement

บทความนี้ได้รับการสนับสนุนจากโครงการมหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติของสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา และศูนย์เชี่ยวชาญหลอดเลือดสมอง มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ขอขอบคุณ เจนณรงค์ มุ่งทวีพงษา สำหรับการออกแบบภาพสามมิติในรูปที่ 1

References

1. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. Intensive Care Med. 2004;30(4):556-75.

2. Nunnally ME, Jaeschke R, Bellingan GJ, Lacroix J, Mourvillier B, Rodriguez-Vega GM, et al. Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies. Crit Care Med. 2011;39(5):1113-25.

3. Miller LP, editor. Stroke Therapy: Basic, Preclinical, and Clinical Directions. New York, NY: John Wiley & Sons Ltd.; 1999.

4. Back T, Zhao W, Ginsberg MD. Three-dimensional image analysis of brain glucose metabolism-blood flow uncoupling and its electrophysiological correlates in the acute ischemic penumbra following middle cerebral artery occlusion. J Cereb Blood Flow Metab. 1995;15(4):566-77.

5. Gusev EISVI. Brain ischemia. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2003.

6. GUTIERREZ G. Cellular energy metabolism during hypoxia. Critical care medicine. 1991;19(5):619-26.

7. Xing C, Arai K, Lo EH, Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. Int J Stroke. 2012;7(5):378-85.

8. Hinkle JL, Bowman L. Neuroprotection for ischemic stroke. The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses. 2003;35(2):114-8.

9. Labiche LA, Grotta JC. Clinical trials for cytoprotection in stroke. NeuroRx. 2004;1(1):46-70.

10. Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2000;343(10):710-22.

11. Hazell AS. Excitotoxic mechanisms in stroke: an update of concepts and treatment strategies. Neurochemistry international. 2007;50(7-8):941-53.

12. Aronowski J, Strong R, Grotta JC. Reperfusion injury: demonstration of brain damage produced by reperfusion after transient focal ischemia in rats. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 1997;17(10):1048-56.

13. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. Nature medicine. 2011;17(7):796-808.

14. Kaufmann AM, Firlik AD, Fukui MB, Wechsler LR, Jungries CA, Yonas H. Ischemic core and penumbra in human stroke. Stroke. 1999;30(1):93-9.

15. Touzani O, Roussel S, MacKenzie ET. The ischaemic penumbra. Curr Opin Neurol. 2001;14(1):83-8.

16. Gladstone DJ, Black SE, Hakim AM, Recovery HaSFoOCoEiS. Toward wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trials and new therapeutic directions. Stroke. 2002;33(8):2123-36.

17. Auer RN. Non-pharmacologic (physiologic) neuroprotection in the treatment of brain ischemia. Ann N Y Acad Sci. 2001;939:271-82.

18. Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard RG. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. J Cereb Blood Flow Metab. 2002;22(1):21-8.

19. Adachi M, Sohma O, Tsuneishi S, Takada S, Nakamura H. Combination effect of systemic hypothermia and caspase inhibitor administration against hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. Pediatr Res. 2001;50(5):590-5.

20. Ning XH, Chen SH, Xu CS, Li L, Yao LY, Qian K, et al. Hypothermic protection of the ischemic heart via alterations in apoptotic pathways as assessed by gene array analysis. J Appl Physiol. 2002;92(5):2200-7.

21. Siesjo BK, Bengtsson F, Grampp W, Theander S. Calcium, excitotoxins, and neuronal death in the brain. Ann N Y Acad Sci. 1989;568:234-51.

22. Kimura A, Sakurada S, Ohkuni H, Todome Y, Kurata K. Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. Crit Care Med. 2002;30(7):1499-502.

23. Globus MY, Alonso O, Dietrich WD, Busto R, Ginsberg MD. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. J Neurochem. 1995;65(4):1704-11.

24. Kinoshita K, Chatzipanteli K, Alonso OF, Howard M, Dietrich WD. The effect of brain temperature on hemoglobin extravasation after traumatic brain injury. J Neurosurg. 2002;97(4):945-53.

25. Lanier WL. Cerebral metabolic rate and hypothermia: their relationship with ischemic neurologic injury. J Neurosurg Anesthesiol. 1995;7(3):216-21.

26. Steiner T, Meisel F, Mayer SA, editors. Therapeutic hypothermia. New York: Marcel Dekker; 2005.

27. Suwannakin A, Muengtaweepongsa S. Initial experience of therapeutic hypothermia after cardiac arrest with surface cooling method in Thammasat Chalerm Prakiat Hospital: Two cases report. . J Med Assoc Thai 2011;94(Suppl. 7):S190-2.

28. Muengtaweepongsa S, Thamrongwang T, Hampromrach S. Clinical benefits of therapeutic hypothermia after in-hospital cardiac arrest with surface cooling method in Phyathai 2 Hospital: Two cases report. The Bangkok Medical Journal. 2012;4:4.

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

30. Heard KJ, Peberdy MA, Sayre MR, Sanders A, Geocadin RG, Dixon SR, et al. A randomized controlled trial comparing the Arctic Sun to standard cooling for induction of hypothermia after cardiac arrest. Resuscitation. 2010;81(1):9-14.

31. Flint AC, Hemphill JC, Bonovich DC. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: performance characteristics and safety of surface cooling with or without endovascular cooling. Neurocrit Care. 2007;7(2):109-18.

32. Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. Resuscitation. 2003;56(1):9-13.

33. Eisenberg MS, Horwood BT, Cummins RO, Reynolds-Haertle R, Hearne TR. Cardiac arrest and resuscitation: a tale of 29 cities. Ann Emerg Med. 1990;19(2):179-86.

34. 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.

35. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med. 2002;346(8):549-56.

36. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med. 2002;346(8):557-63.

37. Bottiger BW, Grabner C, Bauer H, Bode C, Weber T, Motsch J, et al. Long term outcome after out-of-hospital cardiac arrest with physician staffed emergency medical services: the Utstein style applied to a midsized urban/suburban area. Heart. 1999;82(6):674-9.

38. Oddo M, Schaller MD, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. Crit Care Med. 2006;34(7):1865-73.

39. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WG, Billi J, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation. 2003;108(1):118-21.

40. 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.

41. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. New England Journal of Medicine. 2013;369(23):2197-206.

42. Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, Østergaard M, Nielsen N, Erlinge D, et al. Targeted Temperature Management at 33°C Versus 36°C and Impact on Systemic Vascular Resistance and Myocardial Function After Out-of-

Hospital Cardiac Arrest: A Sub-Study of the Target Temperature Management Trial. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2014;7(5):663-72.

43. Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, Slomine BS, Christensen JR, Nadkarni VM, et al. Therapeutic Hypothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Children. New England Journal of Medicine.0(0):null.

44. Pinichjindasup A, Homvises B, Muengtaweepongsa S. Therapeutic Hypothermia with Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) and Surface Cooling in Post-Cardiac Arrest Patients: 4 Case Reports. Journal of the Medical Association of Thailand. 2014;97(8):223.

45. Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, Geocadin RG, Golan E, Kern KB, et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2015;132(18 Suppl 2):S465-82.

46. Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice Parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review). Neurology. 2006;67(2):203-10.

47. Zandbergen EGJ, Hijdra A, Koelman JHTM, Hart AAM, Vos PE, Verbeek MM, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. Neurology. 2006;66(1):62-8.

48. Hypothermia after Cardiac Arrest Study G. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med. 2002;346(8):549-56.

49. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. Annals of neurology. 2010;67(3):301-7.

50. De Georgia M, Raad B. Prognosis of coma after cardiac arrest in the era of hypothermia. Continuum. 2012;18(3):515-31.

51. Al Thenayan E, Savard M, Sharpe M, Norton L, Young B. Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. Neurology. 2008;71(19):1535-7.

52. Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H, Cronberg T. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. Resuscitation. (0).

53. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VR, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine 2015 guidelines for post-resuscitation care. Intensive Care Med. 2015.

54. Matthews E, Magid-Bernstein J, Velazquez A, Falo C, Park S, Claassen J, et al. Prognostic Value of the Neurological Exam in Cardiac Arrest Patients Treated with Therapeutic Hypothermia (S46. 008). Neurology. 2016;86(16 Supplement):S46. 008.

55. Zandbergen EG, Koelman JH, de Haan RJ, Hijdra A. SSEPs and prognosis in postanoxic coma: only short or also long latency responses? Neurology. 2006;67(4):583-6.

56. Tiainen M, Kovala TT, Takkunen OS, Roine RO. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia *. Critical care medicine. 2005;33(8):1736-40 10.097/01.CCM.0000171536.63641.D9.

57. Leithner C, Ploner CJ, Hasper D, Storm C. Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest? Neurology. 2010;74(12):965-9.

58. Young GB. The EEG in Coma. Journal of Clinical Neurophysiology. 2000;17(5):473-85.

59. Crepeau AZ, Rabinstein AA, Fugate JE, Mandrekar J, Wijdicks EF, White RD, et al. Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: Prognostic and clinical value. Neurology. 2013;80(4):339-44.

60. Lamartine Monteiro M, Taccone FS, Depondt C, Lamanna I, Gaspard N, Ligot N, et al. The Prognostic Value of 48-h Continuous EEG During Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. Neurocritical Care. 2016;24(2):153-62.

61. Kjos BO, Brant-Zawadzki M, Young RG. Early CT findings of global central nervous system hypoperfusion. AJR American journal of roentgenology. 1983;141(6):1227-32.

62. Torbey MT, Selim M, Knorr J, Bigelow C, Recht L. Quantitative analysis of the loss of distinction between gray and white matter in comatose patients after cardiac arrest. Stroke. 2000;31(9):2163-7.

63. Torbey MT, Geocadin R, Bhardwaj A. Brain arrest neurological outcome scale (BrANOS): predicting mortality and severe disability following cardiac arrest. Resuscitation. 2004;63(1):55-63.

64. You JS, Park S, Park YS, Chung SP. Pseudo-subarachnoid hemorrhage. The American journal of emergency medicine. 2008;26(4):521 e1-2.

65. Phan TG, Wijdicks EF, Worrell GA, Fulgham JR. False subarachnoid hemorrhage in anoxic encephalopathy with brain swelling. J Neuroimaging. 2000;10(4):236-8.

66. Given CA, Burdette JH, Elster AD, Williams DW. Pseudo-Subarachnoid Hemorrhage: A Potential Imaging Pitfall Associated with Diffuse Cerebral Edema. American Journal of Neuroradiology. 2003;24(2):254-6.

67. Hirsch KG, Mlynash M, Eyngorn I, Pirsaheli R, Okada A, Komshian S, et al. Multi-Center Study of Diffusion-Weighted Imaging in Coma After Cardiac Arrest. Neurocritical Care. 2016;24(1):82-9.

68. Wijdicks EFM, Campeau NG, Miller GM. MR Imaging in Comatose Survivors of Cardiac Resuscitation. American Journal of Neuroradiology. 2001;22(8):1561-5.

69. Howard RS, Holmes PA, Koutroumanidis MA. Hypoxic-ischaemic brain injury. Practical neurology. 2011;11(1):4-18.

70. Jarnum H, Knutsson L, Rundgren M, Siemund R, Englund E, Friberg H, et al. Diffusion and perfusion MRI of the brain in comatose patients treated with mild hypothermia after cardiac arrest: a prospective observational study. Resuscitation. 2009;80(4):425-30.

71. Martin GB, Paradis NA, Helpern JA, Nowak RM, Welch KM. Nuclear magnetic resonance spectroscopy study of human brain after cardiac resuscitation. Stroke. 1991;22(4):462-8.

72. Schaafsma A, de Jong BM, Bams JL, Haaxma-Reiche H, Pruim J, Zijlstra JG. Cerebral perfusion and metabolism in resuscitated patients with severe post-hypoxic encephalopathy. J Neurol Sci. 2003;210(1-2):23-30.

73. Almaraz AC, Bobrow BJ, Wingerchuk DM, Wellik KE, Demaerschalk BM. Serum Neuron Specific Enolase to Predict Neurological Outcome After Cardiopulmonary Resuscitation: A Critically Appraised Topic. The Neurologist. 2009;15(1):44-8 10.1097/NRL.0b013e318191f810.

74. Reisinger J, Hollinger K, Lang W, Steiner C, Winter T, Zeindlhofer E, et al. Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase. European heart journal. 2007;28(1):52-8.

75. Tiainen M, Roine RO, Pettila V, Takkunen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. Stroke. 2003;34(12):2881-6.

76. Pfeifer R, Borner A, Krack A, Sigusch HH, Surber R, Figulla HR. Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. Resuscitation. 2005;65(1):49-55.

77. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Abe R, et al. S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: a systematic review. Crit Care. 2009;13(4):R121.

78. Wojtczak-Soska K, Lelonek M. S-100B protein: An early prognostic marker after cardiac arrest. Cardiology journal. 2010;17(5):532-6.

79. Tirschwell DL, Longstreth WT, Jr., Rauch-Matthews ME, Chandler WL, Rothstein T, Wray L, et al. Cerebrospinal fluid creatine kinase BB isoenzyme activity and neurologic prognosis after cardiac arrest. Neurology. 1997;48(2):352-7.

80. Rosen H, Karlsson JE, Rosengren L. CSF levels of neurofilament is a valuable predictor of long-term outcome after cardiac arrest. J Neurol Sci. 2004;221(1-2):19-24.

81. Chaturvedi M, Kaczmarek L. MMP-9 Inhibition: a Therapeutic Strategy in Ischemic Stroke. Molecular neurobiology. 2013.

82. Stammet P, Devaux Y, Azuaje F, Werer C, Lorang C, Gilson G, et al. Assessment of procalcitonin to predict outcome in hypothermia-treated patients after cardiac arrest. Critical care research and practice. 2011;2011:631062.

83. Myhre PL, Tiainen M, Pettilä V, Vaahersalo J, Hagve T-A, Kurola J, et al. NT-proBNP in patients with out-of-hospital cardiac arrest: Results from the FINNRESUSCI Study. Resuscitation. 2016;104:12-8.

84. Gueugniaud PY, Garcia-Darennes F, Gaussorgues P, Bancalari G, Petit P, Robert D. Prognostic significance of early intracranial and cerebral perfusion pressures in post-cardiac arrest anoxic coma. Intensive Care Med. 1991;17(7):392-8.

85. Jantanukul A, Muengtaweepongsa S, Suwanprasert K, editors. Suppression of autonomic drive determined by nonlinear HRV analysis in therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Biomedical Engineering International Conference (BMEiCON), 2013 6th; 2013 23-25 Oct. 2013.

86. Muengtaweepongsa S, Jantanukul A, Suwanprasert K. Should the heart rate including the heart rate variability be important prognostigators in cardiac arrest? Resuscitation. 2016;98:E15-E.

87. Thomsen JH, Hassager C, Bro-Jeppesen J, Soholm H, Nielsen N, Wanscher M, et al. Sinus bradycardia during hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest - a new early marker of favorable outcome? Resuscitation. 2015;89:36-42.

88. Cardiology ESo. Heart rate may predict survival, brain function in comatose cardiac arrest survivors.: ScienceDaily; [Available from: www.sciencedaily.com/releases/2014/10/141020090318.htm.