



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN:

Scienze Mediche, Cliniche e Sperimentali

INDIRIZZO: Scienze Cardiovascolari

CICLO XXVIII

ARRESTO CARDIACO E CURE POST ARRESTO CARDIACO IN AMBITO CARDIOLOGICO

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Supervisore: Dott.ssa Luisa Cacciavillani

Dottorando: Dott. Nicola Gasparetto

*“If you always do what you always did,
you will always get what you always got”*

Albert Einstein

INDICE

ABBREVIAZIONI	7
RIASSUNTO	9
ABSTRACT	11
1. INTRODUZIONE	13
1.1 Arresto Cardiaco	13
1.1.1 Definizione e classificazione.....	13
1.1.2 Epidemiologia	14
1.1.3 Cause di arresto cardiaco.....	15
1.1.4 Fisiopatologia dell'arresto cardiaco	17
1.1.5 Terapia dell'arresto cardiaco	19
1.1.6 Prognosi dell'arresto cardiaco.....	25
1.1.7 Prevenzione dell'arresto cardiaco	28
1.2 Cure post arresto cardiaco e gestione della temperatura	30
1.2.1 Fisiopatologia della sindrome post arresto cardiaco.....	31
1.2.2 Cure post arresto cardiaco	31
1.2.3 Gestione della temperatura target.....	34
1.2.3.1 Storia dell'ipotermia terapeutica post arresto cardiaco ed evoluzione al concetto di TTM.....	35
1.2.3.2 Effetti protettivi cellulari e molecolari dell'ipotermia terapeutica lieve.....	38
1.2.3.3 Indicazioni e controindicazioni alla TTM.....	39
1.2.3.4 TTM: fasi e metodiche di attuazione.....	40
1.2.3.5 Effetti clinici della TTM e loro prevenzione/trattamento.....	47
1.2.3.6 Valutazione neurologica del paziente dopo TTM.....	53
1.2.3.7 Implementazione dell'ipotermia terapeutica in Italia e nel mondo	58
1.2.4 Angiografia coronarica e rivascolarizzazione miocardica dopo AC	59
2. SCOPO DELLO STUDIO	61
3. MATERIALI E METODI	63
3.1 Sezione di raccolta dati epidemiologici	63
3.2 Sezione di ricerca clinica	65
3.3 Analisi statistica	73

3.3.1 Statistica descrittiva.....	74
3.3.2 Analisi Univariata.....	74
3.3.3 Analisi Multivariata	74
4. RISULTATI	77
4.1 Sezione di ricerca epidemiologica.....	77
4.1.1 Epidemiologia dell'arresto cardiaco in Italia	77
4.1.2 Survey del TTM e delle cure post arresto cardiaco nelle terapie intensive italiane.....	79
4.1.3 Aggiornamento della survey della TTM in Veneto.....	83
4.1.4 Survey della TTM nel territorio	84
4.2 Sezione di ricerca clinica	85
4.2.1 Ricerca di predittori precoci di outcome clinico nel paziente post TTM	85
4.2.2 Valutazione della variazione del flusso coronarico durante ipotermia.....	87
4.2.3 Valutazione dei fattori prognostici nei pazienti rianimati con i massaggiatori meccanici.....	90
5. DISCUSSIONE	92
6. CONCLUSIONI	101
BIBLIOGRAFIA	103
RINGRAZIAMENTI	129

ABBREVIAZIONI

AC, arresto cardiaco

ACLS, advance cardiac life support (sistema avanzato di supporto alla vita)

ATP, adenosina trifosfato

CO, centrale operativa del 118

CPC, cerebral performance category (categoria di performance cerebrale)

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation (ossigenazione extracorporea a membrane)

FV, fibrillazione ventricolare

GCS, Glasgow coma scale (scala del coma di Glasgow)

IHCA, in-hospital cardiac arrest (arresto cardiaco intraospedaliero)

IT, ipotermia terapeutica

NSE, neuron specific enolase (enolasi neurono-specifica)

OHCA, out-of-hospital cardiac arrest (arresto cardiaco extraospedaliero)

PAD, public access to defibrillation (pubblico accesso alla defibrillazione)

PEA, pulseless electrical activity (attività elettrica senza polso)

P.S., pronto soccorso

RCP, rianimazione cardiopolmonare

ROSC, return of spontaneous circulation (ritorno alla circolazione spontanea)

SCD, sudden cardiac death (morte cardiaca improvvisa)

STEMI, ST-elevation myocardial infarction (infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST)

SUEM, servizio di urgenza ed emergenza medica

TAC, tomografia assiale computerizzata

TTM, target temperature management (gestione della temperatura target)

TV, tachicardia ventricolare

UCIC, unità di cure intensive cardiologiche

RIASSUNTO

INTRODUZIONE: l'arresto cardiaco (AC) è una condizione clinica drammatica, caratterizzata dall'improvvisa assenza di attività meccanica del cuore. E' gravata da un'elevatissima mortalità e morbilità se non si interviene prontamente. Per poter garantire al paziente le maggiori possibilità di superare l'evento senza reliquati neurologici è fondamentale un'immediata rianimazione cardiopolmonare (RCP) di base di alta qualità seguita da una precoce defibrillazione. Le successive fasi di rianimazione avanzata comprendono diverse strategie che anch'esse possano aumentare la probabilità di recupero neurologico del paziente ma di secondaria importanza rispetto alle fasi iniziali.

SCOPO DELLO STUDIO: nella prima parte del dottorato di ricerca lo scopo è stato quello di indagare epidemiologicamente l'impatto dell'AC, l'organizzazione delle cure nel territorio, la diffusione delle cure post AC e conseguentemente la sopravvivenza globale in Italia e in Veneto. A seguire si sono voluti ricercare gli elementi precoci correlati ad un esito neurologico favorevole, indagare la fattibilità e l'utilità di utilizzo dei massaggiatori meccanici e infine valutare la risposta del miocardio alla riduzione della temperatura durante l'ipotermia terapeutica post arresto cardiaco.

METODI: la prima parte della ricerca (parte epidemiologica) è stata basata su una revisione della letteratura ricercando tutti gli studi epidemiologici con i dati di sopravvivenza italiani e i principali europei. In merito alla survey dell'ipotermia terapeutica nelle Terapie Intensive e nei Sistemi di Emergenza ed Urgenza, invece, la raccolta dati è avvenuta mediante un questionario. La seconda parte della ricerca (parte di ricerca clinica) sono stati analizzati i dati dei pazienti ricoverati in UCIC di Padova (per l'analisi sui predittori di outcome neurologico e la variazione della velocità del flusso coronarico) e di Treviso (per l'analisi sull'utilizzo dei massaggiatori meccanici).

RISULTATI: l'analisi epidemiologica ha messo in luce come l'AC sia ancora un evento clinico ad elevato impatto sociale e con percentuali di mortalità ancora molto elevate. A differenza degli altri paesi europei l'Italia si colloca come fanalino di coda in particolare quando si analizza la percentuale di RCP

da parte di astanti e la diffusione dei sistemi di accesso pubblico alla defibrillazione. Anche nell'ambito della implementazione delle cure post AC nelle ambulanze e nelle nostre Terapie Intensive il dato italiano è ancora i più bassi a livello europeo. L'analisi dei predittori di outcome neurologico ci ha permesso di descriverne alcuni precoci che già dopo 24 ore dall'evento danno preziose informazioni. All'analisi multivariata è emerso come valori di enolasi neurono-specifica (NSE) $>45.1 \mu\text{g/L}$ o NSE $<45.1 \mu\text{g/L}$ ma con età >78 anni erano indici di outcome neurologico sfavorevole (rispettivamente $p<0.001$ e $p=0.009$). Un buon recupero neurologico era invece correlato a valori di NSE $<45.1 \mu\text{g/L}$ in paziente con età <78 anni e valori di S-100B $<0.31 \mu\text{g/L}$ ($p=0.025$).

L'analisi dei dati raccolti ci ha permesso inoltre di capire come durante riduzione della temperatura a 32°C nei pazienti post AC, la velocità del flusso coronarico, determinato con tecnica Doppler, mostrava una significativa riduzione, proporzionalmente alla riduzione del doppio prodotto, evidenza di una riduzione del consumo di ossigeno miocardico, potenziale meccanismo capace di ridurre il danno da ischemia-riperfusion.

Infine l'utilizzo dei massaggiatori meccanici per facilitare la RCP può permettere il trasporto del paziente durante AC con la possibilità di poter eseguire l'angioplastica o posizionare un sistema di assistenza tipo ECMO.

CONCLUSIONI: la diffusione della cultura della RCP e dei sistemi di accesso pubblico alla defibrillazione permettono di migliorare notevolmente le possibilità di sopravvivenza dei pazienti colpiti da AC nel territorio. Molti sono i progressi possibili in Italia che dovrebbero partire a livello istituzionale. E' molto importante, inoltre, attuare delle ottime cure post AC che si integrino perfettamente con quanto già attuato nel territorio e con ciò che è possibile attuare a livello ospedaliero (es. posizionamento di massaggiatore meccanico per angioplastica primaria o posizionamento di ECMO). L'integrazione di una buona cultura della defibrillazione, i sistemi di accesso pubblico alla defibrillazione, l'ACLS e le cure post arresto cardiaco rappresenta la catena essenziale per migliorare la prognosi dei pazienti colpiti.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cardiac arrest (CA) is a dramatic clinical event due to an absence of mechanical myocardial contraction. Without an emergency intervention it is characterized by high mortality and morbidity. High quality cardiopulmonary resuscitation (CPR) and early defibrillation are the only factors able to reduce neurological damage. The following phases of advanced resuscitation may include different strategies to improve neurological recovery but they are less important than the early phases.

AIM OF THE STUDY: the aim of this PhD was to examine, from an epidemiological point of view, the impact of CA, the organization of out-of-hospital care, the implementation of post CA care and, consequently, the survival rate of post CA patients in Italy and in Veneto region. One of the most important aims was to determine early parameters related with good neurological outcome in post CA patients. In addition to this we investigate the utility and feasibility of mechanical chest compression devices. Furthermore, in resuscitated patients, the effect of temperature changes on coronary flow velocity by transthoracic echocardiography was investigated.

METHODS: the first part of the research (epidemiological) was based on the revision of scientific studies published in PubMed. The survey of therapeutic hypothermia in Intensive Care Units and in Emergency Services was based on a questionnaire/telephonic interview. The second part (clinical research) was based on database analysis of CA patients admitted in Intensive Cardiac Care Units in University Hospital of Padua (for early neurological predictors and coronary blood flow velocity) and in the regional Hospital of Treviso (for mechanical chest compression devices).

RESULTS: epidemiological analysis has shown persistent high mortality rate of CA. Italy, compared with the other European countries, has low rate of CPR before emergency medical service arrival. In Italian ambulances and Intensive Care Units the implementation of post CA care is low compared to the other European countries. Our analyses have shown the possibility to determine neurological outcome only after 24 hours from the index event. NSE values more than 45.1 µg/L or NSE values less than 45.1 µg/L in a

patient older than 78 years old are index of unfavourable neurological outcome (respectively $p < 0.0001$ and $p = 0.009$). A good neurological outcome, was associated with NSE value at 24 hours less than $45.1 \mu\text{g/L}$ in a patient younger than 78 years old with S-100B value at 24 hours $< 0.31 \mu\text{g/L}$ ($p = 0.025$). During therapeutic hypothermia at 32°C coronary blood flow velocity showed significant reduction, proportional to rate-pressure product reduction ($p = 0.0001$) with a potential in reducing ischemia-reperfusion damage. Finally the use of mechanical chest compression devices is feasible during cardiac arrest, by allowing the transport of cardiac arrest patients with the possibility to perform emergent coronary angioplasty or ECMO implantation.

CONCLUSION: high quality CPR and early defibrillation are able to improve survival in out-of-hospital CA patients. For this reason it is crucial to spread the resuscitation culture from an institutional level. To increase the prognosis of these patients it is also important to integrate high quality CPR with early defibrillation and advance post CA care. Our data demonstrate the possibility to determine neurological outcome after 24 hours only with biochemical values and the beneficial effect of temperature reduction for myocardial ischemic-reperfusion damage.

1. INTRODUZIONE

1.1 Arresto Cardiaco

L'arresto cardiaco (AC) rappresenta un importante problema di salute pubblica nei paesi industrializzati. Può presentarsi come un evento acuto oppure come l'ultimo stadio di una patologia cronica (cardiaca o non).

1.1.1 Definizione e classificazione

L'arresto cardiaco, secondo la definizione "Utstein", è la cessazione dell'attività meccanica cardiaca confermata dall'assenza di polso palpabile, di responsività e dalla presenza di apnea o respiro agonico [1].

L'arresto cardiaco si può dividere, secondo la sede di insorgenza, in *extraospedaliero* e *intraospedaliero*. Quest'ultimo comprende tutti i pazienti ricoverati in ospedale (occupanti un posto letto) ed esclude quindi i soggetti giunti in ospedale con Rianimazione CardioPolmonare (RCP) in corso, i pazienti ambulatoriali, il personale sanitario e i visitatori [2]. Tale distinzione, un tempo non così valorizzata, è stata particolarmente enfatizzata dalle ultime linee guida per la RCP che hanno proposto due distinte catene della sopravvivenza per l'AC intra ed extraospedaliero [vedi paragrafo 1.1.5 Terapia dell'arresto cardiaco]. Tale necessità nasce dalla considerazione di come le due popolazioni di pazienti siano completamente diverse in merito alle cause sottostanti e alla prognosi.

Molti degli arresti cardiaci avvengono improvvisamente, spesso per causa cardiaca naturale e se l'intervallo di tempo dall'inizio dei sintomi alla perdita di coscienza avviene entro un'ora si parla di *morte cardiaca improvvisa* (SCD Sudden Cardiac Death) [3]. Ciò non esclude una patologia cardiaca preesistente, ma i tempi e la modalità della morte la fanno apparire inattesa e tipicamente avviene fuori dell'ospedale. In altri casi l'AC rappresenta l'esito finale di un progressivo peggioramento delle condizioni generali del paziente da cause secondarie tipicamente non cardiache [vedi paragrafo 1.1.3 Cause dell'arresto cardiaco].

L'arresto cardiaco può presentarsi con due tipologie di ritmi: *defibrillabile* e *non defibrillabile* a seconda della possibilità di essere interrotto mediante defibrillazione elettrica. Tale suddivisione è fondamentale per l'approccio terapeutico al paziente ed ha dei risvolti prognostici importanti [vedi paragrafo 1.1.6 Prognosi dell'arresto cardiaco] [4]. I ritmi defibrillabili sono rappresentati dalla Fibrillazione Ventricolare (FV) e dalla Tachicardia Ventricolare (TV) senza polso (spesso determinati da circuiti di rientro o precoce 'trigger activity'), i non defibrillabili sono l'asistolia (assenza di attività elettrica e meccanica) e l'attività elettrica senza polso (PEA, Pulseless Electrical Activity) (presenza di attività elettrica senza attività meccanica).

1.1.2 Epidemiologia

L'incidenza dell'AC e della SCD sono molto variabili dipendentemente della fonte dei dati (certificati di morte, servizio di emergenza medica), della definizione adottata (nel caso di SCD) e della popolazione o area geografica analizzata. Dai dati che emergono dalla letteratura si osserva un'evoluzione nella frequenza e nella modalità di presentazione dell'AC. L'incidenza media di arresto cardiaco extraospedaliero, nei paesi industrializzati e nella popolazione adulta, si attesta sotto i 100/100000/anno e l'incidenza della SCD nella stessa popolazione è di 55/100000/anno [5]. I dati Europei [6] e Italiani [7] [8] si avvicinano molto a quelli mondiali. In Italia l'incidenza su scala nazionale non è nota, ma due studi epidemiologici condotti nella regione Friuli Venezia Giulia hanno riportato un'incidenza di AC extraospedaliero tra i 95 e gli 87 casi/100000/anno e un'incidenza della SCD

di 67/100000/anno [7] [9]. Pertanto mediamente un arresto cardiaco extraospedaliero ritrova una causa cardiaca in circa il 70% dei casi. A livello nazionale risultano carenti i dati in merito alla sensibilizzazione alla rianimazione precoce da parte di astanti, la diffusione dei programmi di pubblico accesso alla defibrillazione (PAD) e la prognosi.

Riguardo l'incidenza di arresti intraospedalieri i dati sono scarsi; il National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation riporta un'incidenza di 0,175 eventi/posto letto/anno [10], altri studi riportano un'incidenza di circa 1,25 arresti/1000 ricoveri [11]. Tipicamente gli arresti cardiaci intraospedalieri esordiscono con ritmi non defibrillabili [11] [12].

Rispetto ad alcuni studi originali che riportavano percentuali anche dell'85-90% di FV come primo ritmo di presentazione dell'AC extraospedaliero, si è registrato negli ultimi anni una progressiva riduzione dei ritmi defibrillabili [Figura 1.1] con percentuali che variano dal 12 al 30% circa [7]. Tali dati rappresentano verosimilmente lo specchio dei programmi di prevenzione della morte cardiaca improvvisa, in particolare nei pazienti ad alto rischio [13].

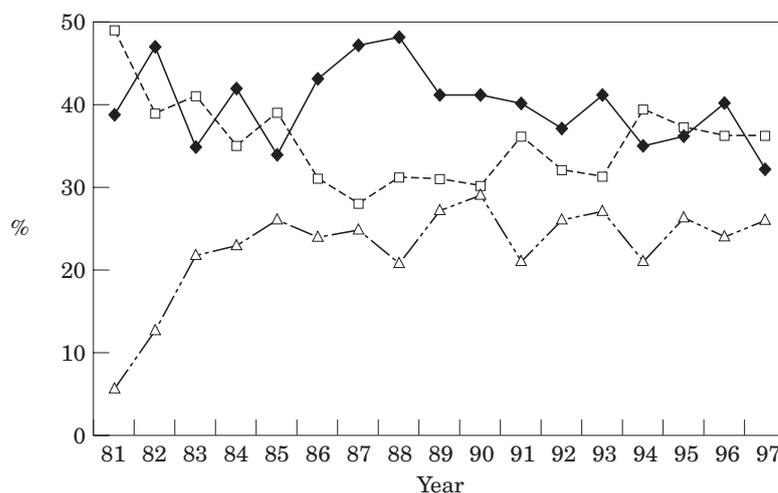


Figura 1.1: Andamento negli anni dell'incidenza del primo ritmo riscontrato al monitor dal sistema di emergenza territoriale. Fibrillazione ventricolare=◆ (dal 39% del 1980 al 32% del 1997); asistolia=□ (da 49% nel 1980 al 36% nel 1997); attività elettrica senza polso=Δ (dal 6% nel 1980 al 26% nel 1997). Da Herlitz J, Andersson E, Bång A, et al. Experience from treatment of out-of-hospital cardiac arrest during 17 years in Göteborg. *Eur Heart J* 2000; 21; 1251-8

1.1.3 Cause di arresto cardiaco

La maggior parte degli arresti cardiaci ritrovano una causa cardiaca primitiva e tra questa la malattia coronarica è la più importante, essendo responsabile dell'80% delle SCD [3] [14]. Quando la SCD si verifica in assenza di malattia coronarica le più frequenti alterazioni riscontrate a carico del cuore sono le cardiomiopatie ipertrofica e dilatativa, la displasia aritmogena del ventricolo destro e le miocarditi. Tuttavia l'esame anatomopatologico può essere negativo fino al 60% dei casi [15] facendo sospettare anomalie primitive elettrofisiologiche (canalopatie) come la sindrome di Brugada o la sindrome del QT lungo [Tabella 1.1].

Cause Cardiache	Cause non Cardiache
Infarto miocardico	Interne
Cardiomiopatie	Malattia polmonare
Ipertrofica	Embolia polmonare
Dilatativa	Malattie cerebrovascolari
Aritmogena	Malattie neoplastiche
Malattia valvolare	Emorragia gastrointestinale
Cardiopatie congenite	Esterne
Anomalie primarie elettrofisiologiche	Traumi
Sdr di Brugada	Asfissia
QT lungo	Overdose da droghe
QT corto	Annegamento
TV polimorfa catecolaminergica	Elettrocuzione

Tabella 1.1: Principali cause cardiache primitive e non cardiache di AC. Da 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: 839-42

Le eziologie non primitivamente cardiache di AC possono essere suddivise in interne ed esterne dove, nel primo caso consideriamo le patologie di specifici organi che portano come esito finale all'arresto cardiaco e nel secondo caso la presenza di un fattore esterno che agisce sul corpo

portando all'AC. Le principali cause di AC ad eziologia non cardiaca interna sono le malattie polmonari e l'embolia polmonare. Gli AC da cause primitivamente non cardiache sono associati ad un outcome peggiore rispetto agli arresti da cause cardiache [16].

Le notevoli comorbidità dei pazienti ricoverati in ospedale rendono a volte difficile il riconoscimento dell'evento causale ma, nella maggior parte dei casi, l'arresto intraospedaliero avviene in pazienti con insufficienza respiratoria, recente infarto miocardico acuto o scompenso cardiaco congestizio [17].

E' inoltre importante precisare come un arresto cardiaco esordito con ritmo non defibrillabile spesso sottende una patologia non primitivamente cardiaca o può essere segno di un AC prolungato. I ritmi defibrillabili, invece, rappresentano più frequentemente l'esordio di una patologia cardiaca primitiva riconosciuto entro tempi relativamente brevi.

1.1.4 Fisiopatologia dell'arresto cardiaco

Dopo l'arresto cardiaco si possono individuare tre fasi in ordine temporale:

- Fase elettrica
- Fase circolatoria
- Fase metabolica

La *fase elettrica* è la prima in ordine temporale quando non è ancora avvenuta una deplezione dei metaboliti energetici (glicogeno) a livello cardiaco e la risposta alla defibrillazione è molto buona. Progressivamente si ha un rapido declino della pressione arteriosa e quindi del flusso anterogrado. La completa sospensione del flusso avviene entro pochi minuti, quando la pressione venosa e arteriosa si equilibrano. La fornitura tissutale di ossigeno e di altri substrati si interrompe e si entra nella *fase metabolica* dove i prodotti del metabolismo anaerobio, quali lattati e idrogenioni, non vengono smaltiti dai tessuti. Anche l'eliminazione di anidride carbonica viene meno a causa della cessazione della respirazione [18].

Il tessuto neuronale è particolarmente sensibile all'ischemia. Dopo 5-6 secondi dall'arresto circolatorio il paziente perde coscienza e, in circa 2

minuti la tensione di ossigeno tissutale cerebrale si riduce progressivamente fino a zero [19]. La prima alterazione a livello cellulare neuronale è il blocco della fosforilazione ossidativa mitocondriale per la carenza di ossigeno, con passaggio da un metabolismo aerobio all'anaerobio e progressiva deplezione dell'ATP. La carenza di questo metabolita energetico porta all'accumulo di sostanze quali adenosina, lattati e idrogenioni [20]. La conseguente disfunzione delle pompe ioniche sulla membrana porta ad un'alterazione dell'omeostasi cellulare con accumulo di calcio intracitoplasmatico e conseguente rilascio di amminoacidi eccitatori quali glutammato ed aspartato (cascata eccitotossica). L'accumulo di calcio è considerato un fattore chiave della tossicità cellulare [21] [Figura 1.2]. La persistenza dell'ischemia porta, in ultima analisi, alla necrosi cellulare e tale catena di reazioni può essere interrotta a qualsiasi livello dal ripristino del flusso sanguigno (riperfusione) [vedi paragrafo 1.2.1 Fisiopatologia della sindrome post arresto cardiaco].

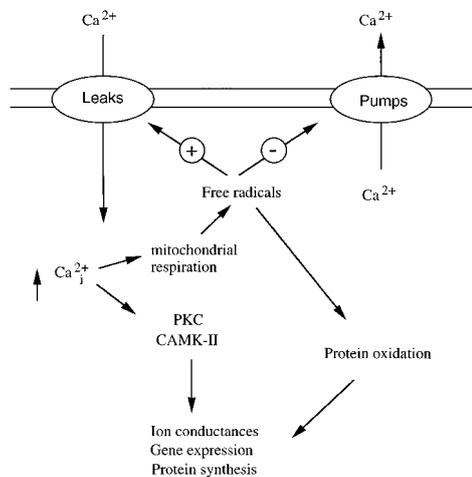


Figura 1.2: L'effetto a catena dell'aumento del calcio intracellulare nel neurone ischemico con i conseguenti meccanismi di danno cellulare. L'accumulo e il mancato smaltimento dei radicali liberi dell'ossigeno sono causa di danno cellulare e disfunzione dei canali per il calcio. Da: Kristián T, Siesjö BK. Calcium in ischemic cell death. *Stroke* 1998; 29: 705-18

Non solo il tessuto cerebrale ma anche quello miocardico risente pesantemente dell'arresto circolatorio [22] in quanto particolarmente

sensibile all'ischemia. Si nota infatti, dopo il ripristino della circolazione spontanea (ROSC Return Of Spontaneous Circulation), una riduzione sia della funzione sistolica che diastolica del miocardio che portano ad una instabilità emodinamica tipica della fase post arresto. Il meccanismo alla base è complesso e non ancora del tutto noto ma, probabilmente, la presenza di una cardiopatia quale causa dell'AC e gli interventi terapeutici durante rianimazione avanzata (massaggio cardiaco, defibrillazione, adrenalina etc...) contribuiscono in maniera variabile a tale disfunzione [23].

L'arresto cardiaco porta all'espressione di citochine quali interleuchina e fattore di necrosi tumorale sia a livello sistemico che locale (nel cervello). L'espressione locale di citochine porta al richiamo e all'infiltrazione di leucociti attraverso specifiche molecole di adesione endoteliale. Sembra che i leucociti contribuiscano al danno d'organo dopo arresto cardiaco, attraverso l'occlusione microvascolare o la liberazione di enzimi litici. Oltre al richiamo di leucociti vi è l'attivazione del complemento e l'aumento della permeabilità endoteliale. La maggior parte dei pazienti dopo un arresto cardiaco soddisfano i criteri della sindrome da risposta infiammatoria sistemica [24]. Sia la coagulazione che le piastrine risultano attivate durante l'arresto cardiaco e la riperfusione. Vi è parallelamente un incremento della fibrinolisi endogena ma insufficiente a controbilanciare lo stato di ipercoagulabilità. Questi disordini potrebbero giocare un ruolo importante nel così detto fenomeno del "no-reflow" (fallimento della riperfusione regionale d'organo pur con una sufficiente circolazione sistemica).

1.1.5 Terapia dell'arresto cardiaco

L'insieme degli interventi efficaci per migliorare la sopravvivenza e la prognosi delle vittime di un arresto cardiaco sono riassunti nel concetto di "catena della sopravvivenza" [25] [Figura 1.3].

Ogni intervento è identificato con un anello della catena: la forza complessiva della catena dipende dall'anello più debole. La catena della sopravvivenza si applica sia agli arresti extraospedalieri che intraospedalieri anche se gli anelli

nei due casi differiscono tra di loro. Gli anelli della catena sono 5 e, per gli arresti cardiaci extraospedalieri, sono:

1. Immediato riconoscimento della vittima e precoce attivazione del sistema d'emergenza
2. Rianimazione cardiopolmonare precoce
3. Rapida defibrillazione
4. Supporto vitale avanzato
5. Cure post arresto cardiaco integrate.



Figura 1.3: La catena della sopravvivenza per gli arresti cardiaci extraospedalieri, secondo le linee guida per la RCP e le cure post arresto cardiaco dell'AHA del 2015. Da Knonick SL, Kurz MC, Lin S, et al. Part 4: System of Care and Continuous Quality Improvement. 2015 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015; 132: S397-413.

Gli anelli della catena sono 5 anche per gli arresti cardiaci intraospedalieri:

1. Sorveglianza e prevenzione
2. Riconoscimento e attivazione del sistema di risposta all'emergenza
3. Rianimazione cardiopolmonare di alta qualità
4. Defibrillazione rapida
5. Supporto vitale e assistenza post arresto avanzati

Nell'arresto cardiaco intraospedaliero viene enfatizzata l'importanza della prevenzione dell'arresto cardiaco mediante il pronto riconoscimento e trattamento delle condizioni di prearresto cardiaco. Nel caso di arresto cardiaco, i pazienti possono contare su una interazione lineare dei vari dipartimenti e servizi dell'istituzione e su un team multi disciplinare di professionisti, tra cui medici, infermieri, terapisti e altri [Figura 1.4].



Figura 1.4: La catena della sopravvivenza per gli arresti cardiaci intraospedalieri, secondo le linee guida per la RCP e le cure post arresto cardiaco dell'AHA del 2015. Da Knonick SL, Kurz MC, Lin S, et al. Part 4: System of Care and Continuous Quality Improvement. 2015 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015; 132: S397-413.

Il supporto vitale di base consiste in una serie di interventi volti a valutare e sostenere le funzioni di base compromesse (coscienza, respiro e circolo). Le finalità della RCP sono pertanto di garantire un flusso ematico minimo al cuore e al cervello per ridurre l'ischemia dei tessuti e ritardare la necrosi cellulare, aumentando la probabilità che lo shock elettrico interrompa la fibrillazione ventricolare. Il protocollo di rianimazione cardiopolmonare di base prevede compressioni toraciche e ventilazioni ad un rapporto di 30:2, iniziando con le compressioni toraciche. Le compressioni toraciche, attraverso l'aumento della pressione intratoracica e la compressione diretta del cuore, permettono di avere un flusso sanguigno anterogrado ad una pressione media di 30-50 mmHg, apportando un minimo flusso critico a coronarie e arterie cerebrali [18]. Secondo le ultime linee guida la frequenza delle compressioni toraciche dovrebbe essere compresa tra 100 e 120/minuto con una profondità di compressione di 5-6 cm, rilasciando completamente il torace dopo ogni compressione e riducendo al minimo le interruzioni [25] [26] [27]. Le ultime linee guida, infatti, enfatizzano l'importanza della qualità delle compressioni toraciche attraverso la frase "push hard and fast" [28] e consigliano, per una migliore qualità della RCP, la rotazione della persona che massaggia ogni 2 minuti [29]. La ventilazione può essere sostenuta mediante pallone ambu e

maschera anche se questo sistema presenta diversi limiti quali la possibilità di distensione gastrica e quindi di rigurgito e la necessità di interrompere il massaggio durante l'insufflazione. Tali limitazioni sono ridotte con il posizionamento di un presidio sopraglottico o dall'intubazione oro-tracheale. Il presidio sopraglottico è semplice e veloce da posizionare, pertanto eseguibile anche da personale non esperto e rappresenta una sicura alternativa al posizionamento del tubo oro-tracheale [30], procedura che, pur rappresentando il sistema gold-standard, richiede una certa esperienza [31] e non sempre è coronato da successo [32]. Durante la RCP con un presidio avanzato delle vie aeree, vengono consigliate 10 ventilazioni/min (una ogni 6 secondi), del volume di circa 500-600 ml, con una FiO_2 del 100%.

Per ogni minuto trascorso senza RCP, la percentuale di sopravvivenza dopo FV testimoniata diminuisce del 7-10% [33]; quando è garantita la RCP la riduzione della percentuale di sopravvivenza è minore, attestandosi su valori del 3-4% per ogni minuto trascorso dalla perdita di coscienza [Figura 1.5] [34].

La defibrillazione elettrica rappresenta un elemento cardine della rianimazione cardiopolmonare avanzata e va attuata, naturalmente, solo nei ritmi defibrillabili. Lo scopo della defibrillazione è interrompere l'attività elettrica del cuore per un breve periodo tale da permettere al nodo del seno di riprendere il controllo organizzato dell'attività elettrica cardiaca. Per il successo della defibrillazione risulta critico il tempo intercorso dall'arresto [Figura 1.5 C]. Tale concetto è enfatizzato da numerosi studi che dimostrano come la sopravvivenza dagli arresti extraospedalieri migliora se viene utilizzato il defibrillatore semiautomatico prima dell'arrivo dei soccorsi avanzati [34].

Esistono 2 diversi tipi di forma d'onda dell'energia erogabile dal defibrillatore: monofasico e bifasico. Ormai in commercio esistono solo defibrillatori bifasici che richiedono minori energie [18]. L'energia appropriata per il primo shock è di 360J per il monofasico e 120-150J per il bifasico, incrementando l'energia negli shock successivi. Prima della disponibilità del defibrillatore si devono mettere in atto le manovre di RCP ed è indicata l'esecuzione di un solo shock ogni 2 minuti di RCP [35].

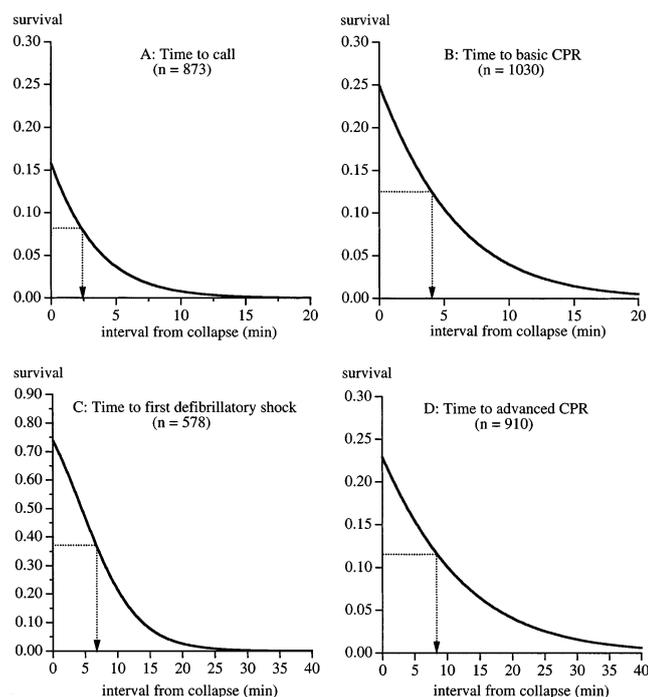


Figura 1.5: Influenza del ritardo di intervento sulla sopravvivenza per i primi 4 anelli della catena della sopravvivenza. La freccia in ogni grafico rappresenta il ritardo in minuti che riduce del 50% la sopravvivenza. Tale ritardo è di 2, 4, 7 e 9 minuti rispettivamente per ogni anello. Da: Waalewijn RA, de Vos R, Tijssen JGP, Koster RW. Survival models for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation from the perspectives of the bystander, the first responder, and the paramedic. *Resuscitation* 2001; 51: 113-22

Nel protocollo di rianimazione avanzata è prevista la somministrazione di farmaci durante la RCP che tuttavia sono di secondaria importanza rispetto al massaggio cardiaco e alla defibrillazione elettrica. L'adrenalina alla dose di 1 mg in bolo endovena o intraossea può essere somministrata ogni 3-5 minuti di RCP [35], determinando una maggiore probabilità di ROSC, senza però aumentare la sopravvivenza alla dimissione in maniera significativa [36]. Come antiaritmico viene consigliato l'utilizzo dell'amiodarone nei casi di ritmo defibrillabile refrattario alla defibrillazione. Negli studi più recenti (editi dopo la pubblicazione delle linee guida 2015) l'amiodarone non si è però dimostrato in grado di aumentare la probabilità di sopravvivenza e migliorare l'esito neurologico rispetto al placebo e alla lidocaina [37]. Le linee guida 2015 raccomandano la somministrazione di

300 mg di amiodarone endovena o intraosseo al 3° ciclo dopo il 1° shock, potendo ripetere 150 mg al 5° ciclo [35].

Altri farmaci che possono essere presi in considerazione in situazioni particolari sono:

- Magnesio Solfato (2 gr) rappresenta la prima linea di trattamento nella torsione di punta anche se non vi sono dati statisticamente significativi a favore dell'utilizzo dai trials clinici.
- Bicarbonato di Sodio, da considerare quando la RCP si prolunga per più di 15 minuti, in caso di documentata severa acidosi metabolica, nell'iperpotassiemia e nell'overdose da antidepressivi triciclici.
- Trombolitici possono essere considerati durante la RCP nel sospetto di embolia polmonare. La somministrazione di routine durante RCP non si è dimostrata in grado di migliorare l'outcome rispetto al placebo [38] [39].

Le ultime linee guida sulla RCP 2015 sottolineano l'importanza dell'utilizzo della capnografia quantitativa durante RCP dopo il posizionamento di una via aerea avanzata per 3 ordini di motivi: 1) conferma del corretto posizionamento del tubo oro-tracheale/presidio sopraglottico; 2) monitoraggio della qualità dell'RCP; 3) valutazione multiparametrica della sospensione della rianimazione. Le linee guida, inoltre, propongono l'utilizzo della ultrasonografia durante RCP con lo scopo di escludere cause 2° dell'AC (tamponamento cardiaco, ipovolemia da sanguinamento, pneumotorace, etc...).

In particolari situazioni, nella quale le compressioni toraciche potrebbero risultare difficoltose, è possibile l'utilizzo dei massaggiatori meccanici (LUCAS e AutoPulse) che garantiscono delle compressioni toraciche di alta qualità, minimizzando le interruzioni anche in ambienti non favorevoli (nel trasporto in ambulanza, durante TAC o angiografia coronarica) (A-CPR) [vedi paragrafo 1.2 Cure post arresto cardiaco e gestione della temperatura].

Nel caso un paziente presenti un AC refrattario alla terapia elettrica e medica, in presenza di ottima RCP, è possibile ricorrere (in centri specializzati) al posizionamento di un'assistenza circolatoria esterna (ECMO ExtraCorporeal Membrane Oxygenation), che in situazioni di questo tipo

rappresenta l'unica possibilità per riportare il paziente a ritmo garantendo nel contempo un'adeguata perfusione d'organo [40].

L'ultimo anello della catena è rappresentato dalle cure post arresto cardiaco [vedi paragrafo 1.2 Cure post arresto cardiaco e gestione della temperatura].

1.1.6 Prognosi dell'arresto cardiaco

La prognosi dell'arresto cardiaco viene indicata dalla proporzione tra i pazienti sopravvissuti alla dimissione e il totale di quelli rianimati. La sopravvivenza varia moltissimo anche all'interno di una nazione [41], dipendentemente dall'organizzazione e dall'efficacia dei sistemi sanitari d'emergenza. Gli studi sono concordi nell'indicare che la percentuale di pazienti che sopravvivono ad un arresto extraospedaliero è invariata negli ultimi 30 anni [42], ad esclusione di alcuni stati come il Giappone [43], la Svezia [44], la Norvegia [45], l'Arizona [46] e il Minnesota [47].

Il ripristino di una circolazione spontanea può essere ottenuto, negli arresti extraospedalieri, in una percentuale fino al 50% dei pazienti con un 23.8% che giunge in terapia intensiva [42] e una sopravvivenza complessiva variabile dal 2 al 15% [4]. Negli arresti intraospedalieri la sopravvivenza è più alta, attestandosi ad una percentuale del 20% circa [12] [48] (37% per la FV e la tachicardia ventricolare senza polso, 12% per la PEA e 13% per l'asistolia) [49]. In Italia i dati epidemiologici sono scarsi, risalgono a periodi temporali e ad aree geografiche diverse e non sono mai stati analizzati nell'insieme anche allo scopo di analizzarne l'andamento nel tempo.

I fattori che influenzano la sopravvivenza e l'outcome neurologico dell'arresto cardiaco sono legati a 3 elementi:

- Dipendenti dal paziente
- Dipendenti dalla modalità di insorgenza dell'arresto cardiaco
- Legati all'efficienza delle cure durante e dopo l'arresto

Per il primo gruppo di fattori, paziente dipendenti, l'*età* è una variabile indipendente ed ha un effetto significativo sulla sopravvivenza all'arresto cardiaco. Una diminuzione di 10 anni dell'età del paziente aumenta la probabilità di sopravvivenza di 1,2-1,5 volte. E' verosimile che questo aspetto

sia legato al maggior numero di comorbidità nei pazienti anziani e parallelamente alla maggiore frequenza di arresti sostenuti da disturbi del ritmo con prognosi meno favorevole (asistolia e PEA). Un altro fattore legato al paziente è il *genere*: nella femmina l'arresto cardiaco tende con maggiore frequenza ad avvenire in casa, non testimoniato ed essere sostenuto da ritmi diversi da FV. Infine anche l'*etnia* sembra essere un fattore predittivo indipendente di sopravvivenza: gli afroamericani hanno una sopravvivenza inferiore agli individui di razza bianca probabilmente dovuta ad una minore percentuale di arresti testimoniati e di rianimazione da parte dei soccorritori oltre che a un ritmo di presentazione meno favorevole [50].

Tra i fattori dipendenti dalla modalità di insorgenza dell'AC troviamo la *sede dell'AC* con la differenza già analizzata tra *arresti extraospedalieri* e *intraospedalieri*, la *presenza di testimoni* che, indipendentemente dalla loro capacità di eseguire la RCP, aumentano di 4-5 volte la probabilità di sopravvivenza all'arresto cardiaco grazie alla più tempestiva attivazione del sistema di emergenza. Se testimone dell'AC è il personale sanitario si possono ottenere sopravvivenze fino al 50% [51]. La *RCP praticata dai primi testimoni* per gli arresti extraospedalieri nell'adulto, ha una frequenza variabile dal 20% (Stati Uniti) [51] al 54% (Svezia) [52]. Un altro elemento importante è il *ritmo di esordio* o meglio il primo ritmo riscontrato al monitor dal personale sanitario. La prognosi infatti è migliore (di circa 2-3 volte) per i ritmi defibrillabili rispetto ai non defibrillabili [5], anche in ambito intraospedaliero [48].

La gestione dell'arresto cardiaco consiste di due elementi ugualmente importanti: la *rianimazione cardiopolmonare* e le *cure post arresto cardiaco*. Solamente una gestione ottimale di entrambe queste fasi possono determinare una buona prognosi del paziente. E' essenziale innanzitutto ridurre al massimo i tempi tra l'esordio dell'arresto e i primi soccorsi. Un intervallo superiore a 6 minuti fra AC e inizio della RCP e una durata della rianimazione cardiopolmonare superiore a 21-28 minuti sono associati ad una prognosi infausta [51]. I programmi di defibrillazione semiautomatica nella comunità possono arrivare a raddoppiare la sopravvivenza dopo arresto cardiaco [53]. Negli arresti intraospedalieri si riscontra una sopravvivenza significativamente maggiore quando il primo shock viene

erogato entro 3 minuti e sembra esistere una proporzionalità diretta e lineare tra ritardo della defibrillazione e mortalità [54]. Anche la qualità della RCP influisce sulla sopravvivenza e sull'outcome neurologico.

Molta attenzione ha assunto negli ultimi anni le cure post arresto cardiaco che sembrano contribuire in maniera significativa ad influenzare la sopravvivenza dei pazienti ma soprattutto la prognosi neurologica. Il principale fattore in quest'ambito è il controllo della temperatura corporea (TTM) [vedi paragrafo 1.2.3 Controllo della temperatura target].

La sopravvivenza alla dimissione non rappresenta un successo della rianimazione cardiopolmonare se ad essa non si associa anche il ripristino dell'integrità neurologica del paziente. Il metodo più semplice per esprimere il risultato neurologico dopo un arresto cardiaco è la scala *Cerebral Performance Categories* (CPC) [55]. I punteggi 1 e 2 corrispondono ad un buon outcome neurologico, i punteggi 3 e 4 corrispondono ad un outcome neurologico sfavorevole e CPC 5 corrisponde al decesso del paziente [Tabella 1.2].

<i>Punteggio CPC</i>	<i>Descrizione</i>
1	Vigile e cosciente con buone prestazioni cerebrali. In grado di lavorare e condurre una vita normale. Può avere deficit neurologici minori
2	Cosciente con moderata disabilità cerebrale. Indipendente per le attività della vita quotidiana. Sufficienti funzioni cognitive per lavorare part-time in ambiente protetto. Può avere convulsioni o alterazioni mentali o mnesiche permanenti.
3	Cosciente con grave disabilità. Dipendente dagli altri per le attività della vita quotidiana a causa della compromissione delle attività cerebrali
4	Non cosciente (coma o stato vegetativo persistente)
5	Morte cerebrale o morte per altre cause

Tabella 1.2: Descrizione dei punteggi della scala *Cerebral Performance Categories* (CPC)

Dei pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco dal 50 al 70% presenta un buon outcome neurologico (CPC 1 o 2) [42] con ottima qualità della vita [56].

Riguardo la sopravvivenza a lungo termine nell'arresto extraospedaliero, lo studio con il follow-up più lungo disponibile ha mostrato che ad un anno è vivo il 74% dei pazienti dimessi e ogni cinque anni la sopravvivenza si dimezza [57]. Leggermente più alte le sopravvivenze a lungo termine degli arresti intraospedalieri.

1.1.7 Prevenzione dell'arresto cardiaco

La prevenzione dell'arresto cardiaco si divide in *prevenzione primaria*, per i pazienti a rischio che non hanno mai avuto eventi in anamnesi, e *prevenzione secondaria*, per i pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco o ad una TV minacciosa per la vita [58]. Sia la prevenzione primaria che secondaria prevedono il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e un ottimale trattamento medico per ridurre il rischio di scompenso cardiaco. Il raggiungimento di una maggiore consapevolezza del problema a livello della popolazione generale e in particolar modo nei pazienti ad alto rischio e nei loro parenti è un'importante elemento della prevenzione primaria come lo è anche la diffusione a tutta la popolazione, già a livello delle scuole dell'obbligo, del riconoscimento e delle tecniche basilari di trattamento dell'arresto cardiaco [59].

Il grosso problema della prevenzione della SCD è dovuto al fatto che l'incidenza risulta essere alta in ben definiti e piccoli gruppi di popolazione, ma la maggior parte dei casi avviene in una popolazione con un rischio molto basso o non identificabile [60]. Tale concetto, sottolineato per la prima volta da Myerburg rappresenta la chiave di lettura della prevenzione della SCD [Figura 1.6].

Nell'ambito della cardiopatia ischemica acuta e cronica la prevenzione primaria si attua prima di tutto con la rivascolarizzazione, per la prevenzione di episodi ischemici che rappresentano il trigger più importante per aritmie fatali.

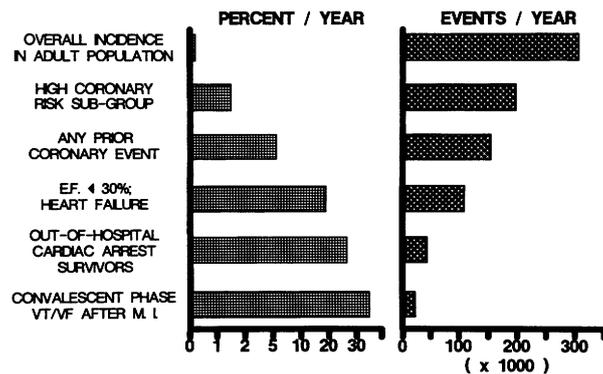


Figura 1.6: Morte cardiaca improvvisa in alcuni sottogruppi di popolazione: stima dell'incidenza (%/anno colonna a sinistra) e numero totale dei casi/anno (colonna a destra). L'aumento dell'incidenza è accompagnato ad una diminuzione del numero totale. EF, frazione d'eiezione; VT/FV, tachicardia ventricolare/fibrillazione ventricolare. Da Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85 [suppl I]: 12-10.

Nei pazienti periarresto è d'obbligo un periodo di monitoraggio elettrocardiografico di 48 ore in Unità di Terapia Intensiva Cardiologica [61]. Riguardo la terapia farmacologica antiaritmica l'unico farmaco che si è rivelato in grado di ridurre l'incidenza di SCD è il beta-bloccante nel paziente infartuato [62]. Le cause non ischemiche di SCD sono di più difficile individuazione e lo screening con ECG (negli sportivi agonistici [63] o nei congiunti di soggetti deceduti per SCD [64]) può individuare fino al 34% di alterazioni cardiache aritmogene.

I pazienti ad alto rischio di SCD, tra questi i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra di origine ischemica, possono beneficiare dell'impianto di defibrillatori automatici. Per i pazienti con cardiopatia ischemica post infartuale, il posizionamento di un defibrillatore automatico in prevenzione primaria deve essere presa in considerazione in caso di disfunzione ventricolare sinistra (FE \leq 35% per NYHA II o III, FE $<$ 30% se NYHA I) [65] dopo almeno 40 giorni dall'evento; nel frattempo può essere preso in considerazione la giacca defibrillatore [66] per i pazienti ad alto rischio che vengono dimessi. Per i pazienti con cardiomiopatia non ischemica con ridotta FE i risultati sembrano incoraggianti nei pazienti con classe NYHA II o III e FE \leq 35% [67]. La terapia di resincronizzazione deve essere considerata nei

pazienti con disfunzione ventricolare sinistra ($FE \leq 35\%$), in ritmo sinusale, con classe NYHA II, III o IV ambulatoriale con vero blocco di branca sinistra e durata del complesso QRS ≥ 150 msec [68]. Per le altre patologie cardiache a rischio di SCD (cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia infiammatoria, canalopatie etc...) esistono specifiche indicazioni di alto rischio di aritmie fatali [58] [69].

La prevenzione secondaria è importante in alcune categorie di pazienti in quanto il rischio di morte dopo AC può raggiungere il 25-30% entro i primi 2 anni dall'evento. Nei pazienti sopravvissuti ad un arresto durante infarto miocardico acuto, l'indicazione iniziale è l'ottimizzazione della terapia medica e, nei pazienti che esitano in disfunzione ventricolare sinistra l'impianto di un defibrillatore automatico va preso in considerazione dopo stabilizzazione del quadro clinico in maniera simile alle indicazioni in prevenzione primaria. I sopravvissuti ad AC su base non ischemica sono tutti candidati all'impianto del defibrillatore automatico [69].

1.2 Cure post arresto cardiaco e gestione della temperatura

Negli ultimi anni si è posta sempre più attenzione alle cure del paziente nelle fasi successive alla ripresa del circolo spontaneo che sembrano contribuire alla prognosi definitiva del paziente [70]. L'importanza attribuita a tale fase si è concretizzata con l'aggiunta, già dalle linee guida della rianimazione cardiopolmonare dell'American Heart Association (AHA) del 2010, di un anello in più nella catena della sopravvivenza [Figura 1.3 e 1.4] [25] e dedicando una intera sezione a questo argomento [71].

Appena ripristinata l'attività elettro-meccanica cardiaca si assiste ad una profonda instabilità delle principali funzioni vitali che, se non adeguatamente sostenute, possono condurre ad un nuovo arresto o a danni neurologici permanenti. La ripresa del flusso ematico comporta una serie di conseguenze biochimiche che possono evolvere in un'ulteriore danno neurologico [72].

1.2.1 Fisiopatologia della sindrome post arresto cardiaco

Il concetto di “post-resuscitation disease” è stato introdotto per la prima volta da Negovsky [73] e successivamente ridefinita da Safar. Alla base di tale sindrome viene postulata l’ipotesi, come descritto nel paragrafo 1.1.4, di una risposta sistemica infiammatoria scatenata dall’ischemia e dalla successiva riperfusione. Tale sindrome simil-settica presenta ancora molti aspetti fisiopatologici oscuri.

La riperfusione, che avviene al ROSC, interrompe la degenerazione neuronale ma solo se questa non ha superato un certo limite di reversibilità. Durante la riperfusione il ripristino dell’apporto di ossigeno ai tessuti porta alla formazione di radicali liberi dell’ossigeno che possono aggravare il danno cellulare. Dall’altro lato il ripristino della produzione di ATP dà alla cellula l’opportunità di attivare la reazione al danno con l’immediata espressione di geni precoci, un complesso sistema che coinvolge sia i meccanismi di sopravvivenza che di apoptosi della cellula. Morfologicamente il danno cellulare “sub-necrotico” mostra i tipici segni cellulari di apoptosi e avviene soprattutto in particolari aree cerebrali, particolarmente vulnerabili, come il settore CA-1 dell’ippocampo, il nucleo reticolato del talamo e distinte aree della corteccia. La correlazione clinica di lesioni in queste aree è rappresentata dalla compromissione della memoria, dell’attenzione e della collaborazione presente in più del 50% dei pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco [18].

1.2.2 Cure post arresto cardiaco

Dopo il ROSC è fondamentale mantenere l’omeostasi cardiovascolare, respiratoria e metabolica al fine di ridurre l’ulteriore danno d’organo [70]. Accanto a questi provvedimenti risulta di estrema importanza il controllo della temperatura del paziente [vedi paragrafo 1.2.3 Gestione della temperatura target].

Il trattamento post rianimatorio dev'essere orientato alla valutazione e stabilizzazione delle funzioni vitali come rappresentato nella flow-chart, proposta nelle linee guida 2010 ma valida anche con le ultime linee guida [Figura 1.7].

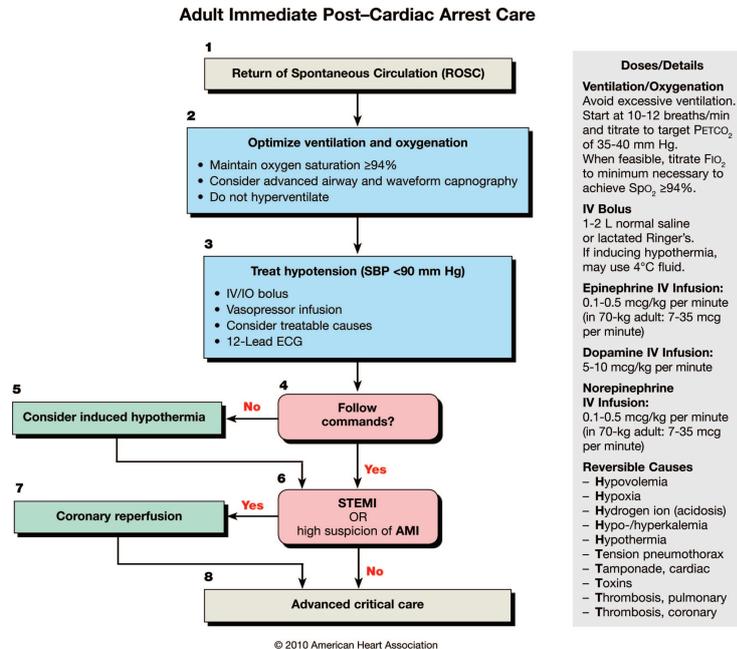


Figura 1.7: Algoritmo delle cure post arresto cardiaco secondo le linee guida per la rianimazione cardiopolmonare AHA 2010. Da: Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: Post cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122: S768-86

Il paziente che mantiene uno stato di coma dopo il ROSC ha una precaria capacità di mantenere la pervietà delle vie aeree e di respirare autonomamente per cui risulta prioritario, se non già attuato, procedere all'intubazione oro-tracheale previa sedazione e curarizzazione. La valutazione della funzione respiratoria è basata sul monitoraggio continuo della pulsossimetria, dell'“End-Tidal CO₂” (ETCO₂ che corrisponde alla concentrazione di CO₂ raggiunta nella fase terminale dell'espiazione) e dell'emogasanalisi arteriosa. Viene raccomandato di evitare l'ipossia e l'iperossia nel paziente dopo ROSC partendo da una FiO₂ del 100% e riducendola progressivamente al minimo necessario per ottenere una

saturazione arteriosa di $O_2 \geq 94\%$ [35]. L'iperossigenazione infatti, determina un dannoso aumento dello stress ossidativo e conseguentemente un aumento della mortalità.

Va sempre evitata l'iperventilazione nelle fasi successive al ROSC, in maniera tale da mantenere la normocapnia. L'ipocapnia, infatti, porta a vasocostrizione cerebrale e conseguentemente peggiora l'ischemia neuronale [74], l'ipercapnia sembra invece peggiorare l'edema cerebrale [75]. La pCO_2 può essere direttamente valutata dall'emogasanalisi arteriosa oppure indirettamente dall' $ETCO_2$ una volta stabilito il gradiente alveolo-arterioso di CO_2 in quel paziente (v.n. $<5\text{mmHg}$) [72].

Fino a 72 ore dopo il ROSC è frequente una marcata instabilità emodinamica [vedi paragrafo 1.1.4 Fisiopatologia dell'arresto cardiaco], pertanto il paziente va monitorizzato nel modo più completo possibile (ECG, pressione arteriosa cruenta, monitoraggio della portata cardiaca). Il parametro più importante da ottimizzare è la *pressione arteriosa* in maniera tale da mantenere un'adeguata perfusione cerebrale e miocardica. Non esistono studi che abbiano determinato la pressione arteriosa ottimale dopo il ROSC, ma sembra ragionevole dover mantenere valori di pressione arteriosa media $>65\text{-}70\text{ mmHg}$ [70]. Un altro elemento importante da valutare, nei pazienti post AC, è la portata cardiaca, ma tale parametro va valutato nel contesto clinico specifico che può alterare gli elementi che lo determinano (es. aumento delle resistenze vascolari periferiche con la riduzione della temperatura). Dal punto di vista biochimico è fondamentale la determinazione dell'entità dell'aumento della *troponina*, che tipicamente è alterata dopo un arresto cardiaco in particolare se conseguenza di un infarto miocardico acuto. L'altro parametro fondamentale sono i *lattati* che rivestono un significato diagnostico e prognostico e sono utili per valutare l'efficacia del trattamento emodinamico [76]. L'ottimizzazione di tutti questi parametri deve iniziare con un adeguato riempimento volemico in caso di ipotensione, che sembra ben tollerato anche nei pazienti con disfunzione miocardica.

Il ruolo dell'ECG verrà preso in considerazione nel paragrafo 1.2.4: Angiografia coronarica e rivascolarizzazione miocardica dopo AC.

Dal punto di vista metabolico il controllo glicemico è indispensabile in questi come in tutti i pazienti in terapia intensiva. E' dimostrato come l'iperglicemia dopo un AC è associata sia ad un aumento della mortalità che ad un peggiore recupero neurologico. Sembrano ottimali valori di glucosio < 160 mg/dL. Va ricordato come anche valori glicemici ai limiti inferiori della norma possono associarsi ad un'outcome negativo per gli episodi di ipoglicemia che possono insorgere e possono non essere prontamente riconosciuti [77]. Le linee guida consigliano di estendere l'utilizzo del protocollo del controllo glicemico in essere anche ai pazienti resuscitati da arresto cardiaco [35].

I dati in merito all'utilità di utilizzare farmaci antiaritmici in profilassi nei pazienti dopo arresto cardiaco, i dati provengono esclusivamente da studi osservazionali, per cui al momento attuale non vi sono raccomandazioni internazionali all'utilizzo routinario. Probabilmente la precoce somministrazione di farmaci beta-bloccanti potrebbe migliorare l'outcome a 6 mesi di questi pazienti [78].

Emerge dalla letteratura internazionale come esista una differenza significativa nell'outcome dei pazienti post AC ricoverati in terapie intensive appartenenti a differenti tipologie di ospedali. Tale differenza emerge chiaramente da studi eseguiti negli Stati Uniti, dove la mortalità è significativamente minore in ospedali ad alta affluenza quali gli urbani e gli universitari, mentre risulta maggiore in ospedali rurali e a bassa affluenza [79] [80]. Questo dato ha importanti implicazioni per lo sviluppo di centri specialistici nelle cure post arresto cardiaco [81].

1.2.3 Gestione della temperatura target

Con questo termine si intende il controllo della temperatura corporea a valori tra i 36 e i 32°C per almeno 24 ore e successivo lento ritorno alla normotermia, allo scopo di ridurre il danno cerebrale nei pazienti rianimati da arresto cardiaco. Tale terapia si è confermata in grado di migliorare il recupero neurologico di questi pazienti e in taluni studi anche la sopravvivenza [82].

1.2.3.1 Storia dell'ipotermia terapeutica post arresto cardiaco ed evoluzione al concetto di TTM

L'ipotermia terapeutica post arresto cardiaco è stata utilizzata negli uomini per la prima volta negli anni '50 [83] [84], parallelamente ai primi studi sull'ipotermia in cardiocirurgia (cardioplegia) ma, a differenza di quest'ultima, l'IT post arresto viene poi abbandonata per difficoltà di utilizzo e per dei dati di non certa efficacia [85]. Se si escludono le prime due pubblicazioni citate [83] [84] gli studi successivi e fino al 1996 riguardavano solo modelli animali. Da questa data iniziano le prime sperimentazioni nell'uomo con buoni risultati. E' nel 2002, con l'uscita dei primi 2 trials randomizzati prospettici sul New England Journal of Medicine [86] [87], che viene rivalutato positivamente il ruolo dell'IT post arresto cardiaco. Il primo trial ha coinvolto 9 centri in 5 paesi europei ed ha dimostrato come i pazienti dopo un AC da fibrillazione ventricolare avevano un outcome neurologico migliore e una minore mortalità se venivano trattati con ipotermia terapeutica in confronto a pazienti in cui non vi era un controllo della temperatura corporea [86].

L'altro studio, uscito sullo stesso volume, è stato condotto in 4 ospedali di Melbourne in Australia e ha mostrato, pur con un numero nettamente inferiore di pazienti rispetto allo studio precedente, che l'outcome neurologico dei pazienti migliorava notevolmente senza però differenze in termini di sopravvivenza [87].

La prima indicazione dalla linee guida viene dall'ILCOR che nel 2003 indicava l'IT come terapia possibile nei pazienti con arresto extraospedaliero da FV e non escludeva la possibilità di sottoporre a tale trattamento anche gli arresti intraospedalieri e i ritmi di esordio non defibrillabili [88]. Le successive linee guida dell'AHA e dell'ERC (European Resuscitation Council) del 2005 raccomandavano l'utilizzo dell'IT nei pazienti in coma dopo il ROSC per un arresto extraospedaliero, mentre la stessa terapia poteva essere presa in considerazione per gli arresti intraospedalieri e per i ritmi di esordio non defibrillabili [89] [90].

Nelle raccomandazioni dell'AHA del 2010, l'IT veniva identificata come un trattamento in classe I di raccomandazione per gli arresti

extraospedalieri con ritmo di esordio defibrillabile, mentre per i ritmi non defibrillabili e per gli arresti intraospedalieri la classe di raccomandazione era IIb [71]. Le linee guida ERC dello stesso anno, invece, erano più caute mantenendo la precedente raccomandazione (linee guida del 2005) [91].

L'iniziale entusiasmo, generato da una nuova terapia che si affacciava nel panorama delle cure post arresto cardiaco in grado di migliorare l'outcome neurologico, era comunque frenato dalla scarsa qualità delle evidenze che lo sosteneva. Infatti la maggior parte delle evidenze provenivano da studi osservazionali di basso livello con dati provenienti dagli stessi pazienti [92].

Le prove, che sembravano mancare, sono arrivate dallo studio TTM, un trial clinico randomizzato che ha arruolato pazienti in 36 terapie intensive in Europa e Australia. I 939 pazienti sono stati randomizzati ad un trattamento con temperatura controllata a 33°C versus 36°C per un totale di 28 ore e successivo lento riscaldamento. Lo studio non ha dimostrato alcuna differenza negli outcome di sopravvivenza alle due temperature analizzate [Figura 1.8] [93].

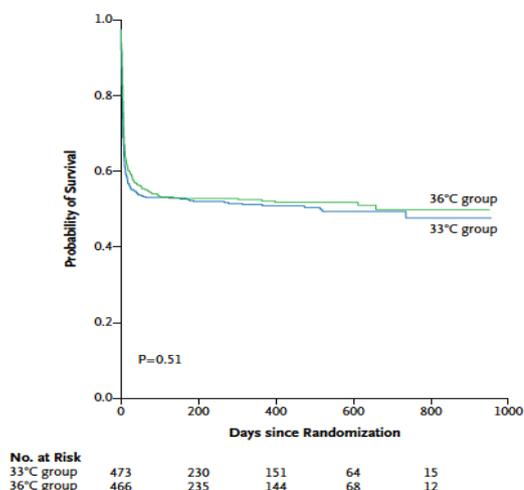


Figura 1.8: Curve di Kaplan-Meier che riportano la probabilità di sopravvivenza per i pazienti arruolati al TTM trial e assegnati ad un controllo della temperatura a 33°C o a 36°C e il corrispettivo numero di pazienti a rischio ad ogni intervallo di tempo. Da: Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Target temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013; 369: 2197-206

La risultati di questo studio hanno permesso di capire come non sono i valori la temperatura a determinante il miglioramento della prognosi ma un controllo della stessa che non deve superare i 36°C, evitando inoltre l'ipertermia fino a 72 ore dal ROSC. Rimane non noto se esistano delle sottopopolazioni di pazienti che potrebbero beneficiare di una temperatura più bassa (32-34°C) rispetto ad una temperatura più alta (36°C). Il TTM trial è sicuramente lo studio clinico con i risultati statistici più forti nell'ambito delle cure post arresto cardiaco e, ad oggi, sono state pubblicate oltre 15 sottoanalisi dello studio che stanno notevolmente influenzando la gestione di questi pazienti. E' proprio con questo studio che si è modificata anche il nome di questo tipo di terapia da ipotermia terapeutica a controllo della temperatura target. Non sono però mancate le critiche a questo studio mosse in particolare dai più convinti sostenitori dell'ipotermia terapeutica la principale delle quali è quella di aver arruolato i pazienti meno critici con dei parametri all'ingresso già predisponenti un buon esito neurologico (90% arresti cardiaci testimoniati, nel 73% eseguita l'RCP da parte degli astanti prima dell'arrivo del servizio di emergenza, il tutto confermato da un'outcome neurologico favorevole (CPC 1-2) a 180 giorni dall'evento del 47%), dati che appaiono molto differenti dalla realtà di tutti i giorni.

Quasi contemporaneamente al TTM trial un altro studio ha segnato una tappa importante nella ricerca clinica sull'ipotermia terapeutica. Si tratta di un trial clinico randomizzato in cui sono stati arruolati 1359 pazienti a ricevere o meno l'induzione dell'ipotermia in sede preospedaliera, dopo il ROSC, mediante infusione di 2 litri di soluzione salina a 4°C. I risultati hanno mostrato un più rapido raggiungimento di una temperatura corporea di 34°C nei pazienti trattati senza miglioramento dell'outcome neurologico e della sopravvivenza ma con un'incidenza aumentata di nuovo arresto cardiaco e di edema polmonare acuto [94]. Anche questo trial, come il TTM, è stato oggetto di critiche in particolare in merito all'aggressività (velocità e quantità) dei liquidi freddi che, in un cuore vittima della disfunzione miocardica post arresto cardiaco, potrebbe non essere sopportato.

1.2.3.2 Effetti protettivi cellulari e molecolari dell'ipotermia terapeutica lieve

I meccanismi postulati per spiegare i potenziali effetti neuroprotettivi della riduzione della temperatura sono molteplici [Figura 1.9] e non si limitano solo, come si credeva in passato, alla riduzione del metabolismo cellulare ma includono anche: riduzione della produzione di radicali liberi, protezione delle membrane lipoproteiche, diminuzione delle richieste metaboliche nelle regioni a bassa perfusione, la mitigazione dell'acidosi intracellulare, l'inibizione del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori, la formazione dell'edema cerebrale, la riduzione della risposta immunitaria e della cascata coagulativa [95]. Un altro effetto importante è l'azione anti-apoptotica [96] che si esplica soprattutto nelle fasi iniziali del processo, grazie all'inibizione dell'attivazione delle caspasi e la prevenzione della disfunzione mitocondriale.

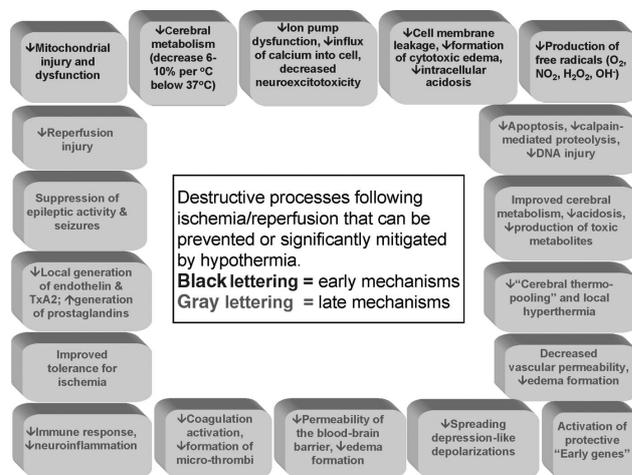


Figura 1.9: Rappresentazione schematica dei meccanismi con cui l'ipotermia lieve esplica gli effetti protettivi a livello molecolare e cellulare. In nero sono citati gli effetti precoci, in grigio quelli tardivi. Da: Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009; 37: S186-202

La riduzione del metabolismo cellulare porta ad una riduzione del consumo di ossigeno e di nutrienti. Il metabolismo cellulare si riduce, infatti, di circa il 6-10% ogni grado di riduzione della temperatura corporea

[97] pertanto, quando la temperatura del core è 32°C, il metabolismo si riduce portandosi al 65-50% rispetto al normale [95].

Vi sono evidenze, in modelli animali, di come i processi distruttivi della cascata eccitotossica possano essere prevenuti, interrotti o mitigati dall'ipotermia [98]. Inoltre l'ipotermia, grazie all'effetto di riduzione della risposta infiammatoria e del rilascio di citochine proinfiammatorie, mitiga la reazione infiammatoria tipica delle fasi post arresto [vedi paragrafo 1.1.4 Fisiopatologia dell'Arresto Cardiaco] potendo anche interferire negativamente sui processi infettivi [99].

Un altro effetto rilevante dell'ipotermia nella neuroprotezione è la riduzione della produzione di radicali liberi dell'ossigeno, noti agenti prodotti durante le fasi di ischemia ma soprattutto di ri-perfusione e capaci di danneggiare irreversibilmente le cellule portandole alla morte [95]. Infine il processo di ischemia e ri-perfusione comporta il danneggiamento della barriera emato-encefalica, facilitando lo sviluppo di edema cerebrale. L'ipotermia moderata riduce significativamente il processo di distruzione della barriera emato-encefalica dopo danno cerebrale riducendone la permeabilità e di conseguenza la formazione di edema cerebrale [100].

1.2.3.3 Indicazioni e controindicazioni alla TTM

La gestione della temperatura target è raccomandata dalle linee guida in tutti i *pazienti adulti rianimati da un arresto cardiocircolatorio che, dopo la ripresa del circolo spontaneo, mantengono uno stato di coma (Glasgow Coma Scale ≤ 8) identificato come assenza di risposta alla stimolazione verbale con incapacità ad eseguire comandi semplici*. Le linee guida internazionali identificano un livello di raccomandazione più forte per gli arresti extraospedalieri con ritmi di presentazione defibrillabili e debole per gli altri ritmi di presentazione e per gli arresti intraospedalieri [35] [101]. Tale differente classe di raccomandazione deriva dal fatto che la maggior parte dei trial clinici sull'ipotermia hanno preso in considerazione pazienti rianimati fuori dall'ospedale, con ritmo di esordio defibrillabile ma si ritiene che, una volta constatata la mancata ripresa della coscienza, sia opportuno attuare l'ipotermia indipendentemente dalla sede dell'arresto e dal ritmo di esordio.

Svariati studi e meta-analisi, infatti, hanno confermato l'effetto positivo dell'ipotermia sull'outcome neurologico anche nei pazienti con ritmo di esordio non defibrillabile [102] [103] [104] [105], seppur con un'efficacia minore rispetto ai ritmi defibrillabili, probabilmente perché i ritmi non defibrillabili spesso rappresentano il deterioramento tempo dipendente della FV [106].

Nel corso degli anni con il progredire della ricerca clinica sull'ipotermia, si è arrivati a capire come la riduzione della temperatura corporea a valori entro i 32°C sia una procedura in genere sicura e gravata da pochi rischi [107] ma soprattutto i potenziali effetti benefici non vengono ridotti da tali complicanze, con un rapporto rischio-beneficio favorevole [82]. Attualmente non esistono delle vere e proprie controindicazioni al controllo della temperatura corporea nel paziente post arresto cardiaco. La possibilità, sancita dalle linee guida, di poter trattare il paziente tra i 32 e i 36°C ha sicuramente permesso di allargare le indicazioni all'ipotermia terapeutica a pazienti nei quali poteva essere controindicato abbassare la temperatura fino a 32°C. Certo è che in presenza di una patologia terminale o di uno stato di coma preesistente all'AC un attivo controllo della temperatura può essere evitato.

Gli effetti avversi e le controindicazione all'abbassamento della temperatura corporea sotto i 34°C verranno trattati nel paragrafo 1.2.3.5 Effetti clinici della gestione della temperatura target e loro prevenzione/trattamento.

1.2.3.4 TTM: fasi e metodiche di attuazione

L'ipotermia terapeutica consta di 3 fasi: induzione, mantenimento e riscaldamento [Figura 1.10].

- *Induzione*: è la fase iniziale che ha l'obiettivo di ridurre la temperatura del paziente fino ad arrivare alla temperatura target. Non è nota la velocità ottimale di abbassamento della temperatura anche se diversi studi clinici sembrano indicare come tale fase debba essere iniziata il più precocemente possibile per ottenere un maggiore effetto neuroprotettivo [108] [109]. Per raggiungere tale obiettivo la

riduzione della temperatura dovrebbe essere iniziata già in ambiente extraospedaliero dal personale del 118 [110] con metodiche semplici e poco costose quali l'esposizione del paziente o l'applicazione di ghiaccio sulla superficie corporea. La velocità di raffreddamento deve essere veloce in maniera tale da poter ridurre le problematiche di gestione clinica tipiche di questa fase, in particolare la frequente necessità di aggiustare i parametri ventilatori e il dosaggio di farmaci. Per raggiungere più velocemente la temperatura target la modalità migliore è l'utilizzo di più metodiche combinate [110] e tra queste particolarmente efficaci e sicure sono l'applicazione di ghiaccio sulla superficie corporea, in particolare nelle zone dove le grosse arterie decorrono più superficialmente, e gastrolusi o lavaggi vescicali con liquidi freddi. Per aiutare l'induzione può essere già attivata la metodica con la quale si deciderà successivamente di mantenere la temperatura corporea target raggiunta. L'induzione è inoltre facilitata dall'utilizzo della sedazione in combinazione con la curarizzazione (utilizzata per prevenire il brivido). Anche l'utilizzo del magnesio sembra migliorare l'efficacia del raffreddamento grazie all'effetto vasodilatatore e la capacità di ridurre il brivido [75].

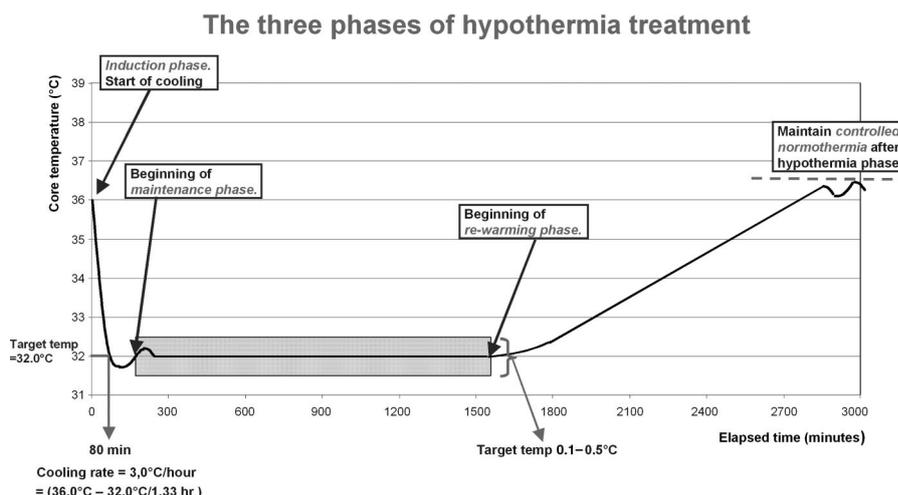


Figura 1.10: Il grafico mostra le tre fasi dell'ipotermia terapeutica. Vedi testo per spiegazione dettagliata. Da Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009; 37: S186-202

- *Mantenimento*: una volta raggiunta la temperatura target questa deve essere mantenuta costantemente per il tempo prestabilito. Per un buon controllo della temperatura è indicato ricorrere ad un sistema dedicato di mantenimento con controllo automatico. L'utilizzo di sistemi meno sofisticati o "artigianali" senza un controllo automatico della temperatura comportano un maggiore carico di lavoro (in particolare per il personale infermieristico), portando a maggiori fluttuazioni della temperatura oltre a non garantire un riscaldamento controllato del paziente [81]. Il mantenimento è caratterizzato da una stabilizzazione del paziente con una riduzione del brivido (per temperature sotto i 34°C), del rischio di ipovolemia e perdita di elettroliti. In questa fase è importante porre attenzione alla prevenzione delle infezioni [vedi paragrafo 1.2.3.5 Effetti clinici della gestione della temperatura target] [75]. La durata del mantenimento non è nota con precisione. Si pensa ragionevole una durata di almeno 24 ore. Una durata maggiore, per temperature < 34°C, potrebbe esporre i pazienti ad un rischio più alto di complicanze infettive senza migliorare l'outcome [112].
- *Riscaldamento*: questa fase può essere gestita sia con metodiche interne che esterne con possibilità di programmare la variazione di temperatura del paziente nel tempo. Non è nota quale sia l'ottimale velocità di riscaldamento dei pazienti ma attualmente si è concordi nel considerare 0.3°C/h una velocità accettabile e sicura [75]. I principali rischi in questa fase sono costituiti dall'ipoglicemia (per un aumento della sensibilità all'insulina) e dall'iperpotassiemia (per shift intra-extracellulare del potassio) unicamente prevenibili con un lento riscaldamento [75]. Vi sono inoltre evidenze che suggeriscono come un veloce riscaldamento possa far perdere molti degli effetti protettivi dell'ipotermia potendo anche aumentare l'ischemia e aggravare i processi distruttivi cerebrali [75].

Tutti gli effetti avversi descritti durante le varie fasi dell'ipotermia sono notevolmente ridotte se l'abbassamento della temperatura è lieve e più marcati per temperature più basse.

Spesso sottovalutato, ma altrettanto importante, è lo stretto controllo della normotermia dopo la fase di riscaldamento e fino a 72 ore dal ROSC [113]. La febbre rappresenta un predittore indipendente correlato ad un outcome sfavorevole in tutti i tipi di danno cerebrale [113], inoltre l'alterata reattività vascolare cerebrale, dopo il trattamento con ipotermia, può aumentare gli effetti dannosi della febbre [114].

Le metodiche di gestione dell'IT si dividono in due gruppi: metodiche di superficie e metodiche di raffreddamento interno [Figura 1.11].

Un'altra modalità di suddivisione considera le metodiche di raffreddamento con controllo automatico della temperatura e quelle senza controllo automatico. Queste ultime metodiche devono essere costantemente "modulate" esternamente e in maniera empirica dal personale secondo la temperatura corporea del paziente e sono utili per indurre l'ipotermia, ma nelle fasi di mantenimento e riscaldamento, le metodiche a controllo automatico della temperatura sono più sicure e maneggevoli.

L'infusione di liquidi freddi è una tecnica che, fino ad alcuni anni fa, era considerata la metodica di eccellenza per indurre l'ipotermia terapeutica in maniera poco costosa ed efficace. Era stato proposto un protocollo, inizialmente definito sicuro, che prevedeva la somministrazione di 30 ml/kg di SF 0.9% o Ringer Lattato alla temperatura di 4°C nell'arco di circa 30 minuti [115] [116]. Con la pubblicazione del trial clinico di Kim F et al. è emerso come questa procedura di induzione può essere rischiosa in quanto potenzialmente induttrice di nuovi episodi di arresto cardiaco e di maggiore incidenza di edema polmonare nelle prime 24 ore dall'ingresso senza portare benefici in termini di sopravvivenza e outcome neurologico [94]. Per il mantenimento è naturalmente preferibile utilizzare dei sistemi di raffreddamento dedicato, meglio se con controllo automatico continuo della temperatura, che permettano di mantenere il paziente a target termico.

I metodi più efficienti per l'ipotermia, testati in letteratura, sono le metodiche di superficie ad acqua, la metodica interna e le placche a gel preraffreddate [117].

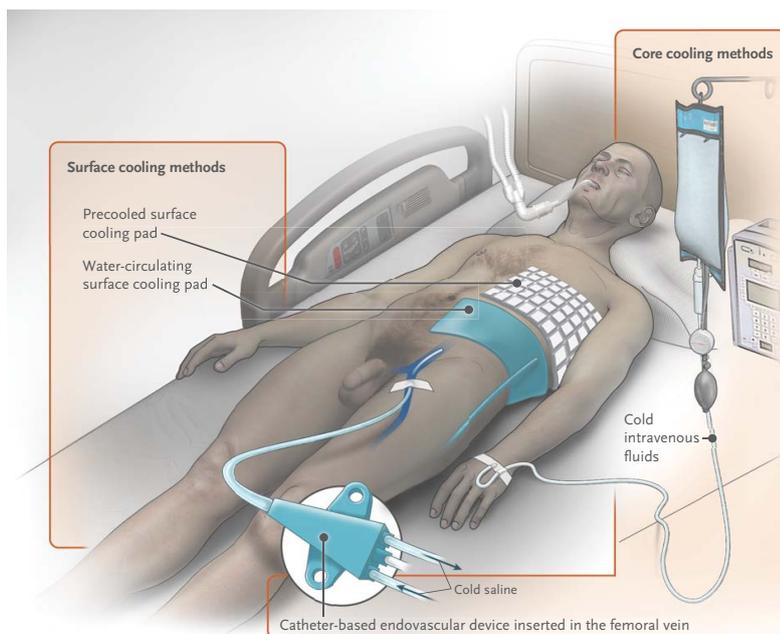


Figura 1.11: Disegno raffigurante le due tipologie di raffreddamento: di superficie (patch preraffreddati e sistemi di raffreddamento ad acqua) e interne (infusione di liquidi freddi e catetere endovascolare). Da: Holzer M. Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 2010; 363: 1256-64

Tra le macchine a controllo automatico della temperatura più utilizzate in Italia troviamo: TermoGard XP®/CoolGard 3000® (Zoll Corp., Chelmsford, MA, USA) che utilizza un catetere intravascolare (Icy catheter) e l'Arctic Sun 5000® Temperature Management System (Medivance Inc., Louisville, CO, USA) che utilizza dei tappetini ad acqua, sagomati ed adesivi.

La macchina a raffreddamento interno [Figura 1.12 a sinistra] utilizza un catetere dedicato, che generalmente viene posizionato in vena femorale ma con possibilità di posizionamento anche in vena succlavia o in vena giugulare. E' una metodica che permette una rapida induzione, un controllo molto preciso della temperatura del paziente [118] con minori tempi di assistenza infermieristica. Il catetere dedicato per il raffreddamento, presenta inoltre delle vie da utilizzare per l'infusione di farmaci che risultano molto utili. Questa metodica di raffreddamento necessita per il posizionamento di una figura medica capace di reperire accessi venosi centrali.



Figura 1.12: Due foto di pazienti durante ipotermia terapeutica in Unità di Terapie Intensive Cardiologiche di Padova. A sinistra mantenimento con sistema Termogard XP® dotato di catetere dedicato intravascolare posizionato in vena femorale destra. A destra mantenimento a 32.9°C mediante il sistema Arctic Sun® [vedi testo].

In commercio esiste unicamente una metodica interna per l'IT chiamato Termogard XP® oppure anche CoolGard 3000® [119].

Apparentemente più semplice è la metodica di superficie a controllo automatico della temperatura e fra tutte la più diffusa è il sistema Arctic Sun® della Medivance [Figura 1.12 a destra]. Tale metodica prevede la presenza di placche con idrogel che vengono fatte aderire alla cute mediante un apposito collante in determinate sedi del corpo. All'interno di tali placche scorre dell'acqua la cui temperatura è controllata da una macchina esterna. Tale metodica è applicabile in maniera molto semplice anche dal solo personale infermieristico e risulta sicura, efficace con un buona velocità di raffreddamento [120].

Un'altra metodica di raffreddamento disponibile in commercio è il sistema EmCools® Flex. Pad (Emcools, Vienna, Austria) che utilizza delle placche (delle dimensioni di un foglio A4), costituite da un materiale particolare chiamato HypoCarbon, che vengono preraffreddare ad una temperatura di -11°C per almeno 72 ore e poi possono essere facilmente applicate alla cute del paziente [Figura 1.13].



Figura 1.13: Il sistema EmCools® Flex. Pad. A sinistra foto di un paziente in fase d'induzione dell'IT. A destra la rimozione della pellicola protettiva nel versante in cui il pad va fatto aderire alla cute del paziente.

E' un ottimo sistema per una rapida induzione dell'ipotermia potendo raffreddare con una velocità (dichiarata dall'azienda) di $3^{\circ}\text{C}/\text{h}$: è un sistema portatile pertanto adottabile anche nel territorio. Non essendo un sistema automatico, la temperatura del paziente deve essere controllata dall'operatore che potrà di conseguenza aggiustarla aggiungendo o rimuovendo le placche dal paziente [121].

Esistono in commercio molti altri sistemi per l'ipotermia terapeutica come ad esempio scambiatori di calore ad acqua o ad aria collegato a tappetini oppure sistemi "artigianali" come l'applicazione di ghiaccio, i lavaggi eseguiti nelle cavità corporee (stomaco, vescica), oppure gli impacchi con acqua fredda etc...

Nel caso il paziente sia in circolazione extracorporea (es. ECMO) è possibile indurre e mantenere l'ipotermia attraverso uno scambiatore di calore, collegato all'assistenza circolatoria che può aumentare o ridurre la temperatura del sangue nella cannula di out-flow.

Dalla letteratura emerge come la metodica endovascolare permette un migliore controllo della temperatura rispetto alle metodiche di superficie e conseguentemente minore incidenza di complicanze [122]. Entrambe le metodiche garantiscono comunque simile sopravvivenza alla dimissione ospedaliera e comparabile funzione neurologica al follow-up [123].

1.2.3.5 Effetti clinici della TTM e loro prevenzione/trattamento

Maggiore è la riduzione della temperatura corporea maggiori e più marcati sono i cambiamenti che possono insorgere nel corpo. Tra questi possiamo riconoscere:

- *Brivido e vasocostrizione cutanea*: il brivido è la risposta fisiologica alla riduzione della temperatura corporea. Il corpo mette in atto una serie di risposte atte ad aumentare la temperatura corporea, che comportano un incremento del metabolismo energetico e conseguentemente aumento del consumo di ossigeno, un aumento del lavoro respiratorio e aumento della frequenza cardiaca. Per contrastare tale risposta è necessario attuare un'adeguata sedazione, analgesia e curarizzazione. La curarizzazione è particolarmente importante durante le fasi di induzione e riscaldamento, ma durante il mantenimento può risultare inutile in quanto il brivido sotto i 33.5°C tende a scomparire o comunque può essere controllato dalla sola somministrazione di sedativi, analgesici e magnesio. L'utilizzo, infatti, dei farmaci che inducono paralisi muscolare dovrebbe essere ridotta il più possibile per diversi motivi: in primo luogo i curari bloccano il brivido a livello periferico senza influenzare la risposta centrale; inoltre la somministrazione di paralizzanti muscolari nasconde la manifestazione di un'attività epilettica, che è importante riconoscere precocemente, oppure una situazione di insufficiente sedazione del paziente. Infine l'uso prolungato di paralizzanti neuromuscolari aumenta significativamente il rischio di "critical illness polyneuromyopathy" [124]. L'utilizzo di un'adeguata analgosedazione è d'obbligo in quanto esperimenti su animali hanno mostrato come gli effetti neuroprotettivi dell'IT vengono perduti se applicata in animali non sedati [125]. L'utilizzo di farmaci sedativi, per via endovenosa, porta a vasodilatazione periferica che aumentando la perfusione cutanea porta ad una maggiore perdita di calore favorendo l'ipotermia. La magnesemia plasmatica in questi pazienti dovrebbe

essere portata a valori attorno ai 2 mmol/L; tale ione infatti riduce il brivido, favorisce la vasodilatazione cutanea oltre ad un effetto diretto di riduzione del danno cerebrale [126] [127].

Durante ipotermia si ha vasocostrizione dei vasi periferici, (in particolare a livello cutaneo) dovuta all'incremento dei livelli di norepinefrina plasmatici e all'attivazione del sistema nervoso simpatico, indotti dall'ipotermia. Il passaggio del sangue dal sistema venoso periferico (piccole vene) al compartimento "centrale" (grosse vene) aumenta il ritorno venoso.

- *Metabolismo, parametri emogasanalitici, glucosio ed elettroliti:* l'ipotermia porta ad una riduzione del metabolismo di circa 8% ogni grado di riduzione della temperatura del core, con parallela riduzione del consumo di ossigeno e della produzione di anidride carbonica. Tali alterazioni comportano la necessità di frequenti aggiustamenti dei parametri ventilatori, in particolare durante la fase di induzione [128]. Gli aggiustamenti ventilatori dovranno essere basati sui valori riscontrati all'esame emogasanalitico. L'analisi emogasanalitica dovrà essere settata alla temperatura corporea del paziente, in quanto i valori dei gas nel sangue sono influenzati dalla temperatura; in caso ciò non fosse possibile i valori ottenuti a 37°C potranno essere corretti con apposite formule [95].

L'ipotermia inoltre può ridurre la sensibilità all'insulina e la quantità di insulina secreta dal pancreas, effetto particolarmente evidente durante la fase di induzione e nel mantenimento. Durante la fase di riscaldamento, invece, la situazione torna alla normalità, con minor fabbisogno di insulina e il potenziale rischio di ipoglicemia in particolare se tale fase risulta troppo veloce [95].

Il raffreddamento influenza i livelli di elettroliti nel sangue: durante l'induzione la combinazione di passaggio intracellulare (ipotermia dipendente) e disfunzione tubulare renale (dovuta al danno ischemico) può portare a deplezione di magnesio, potassio e fosfati [129]. L'ipofosfatemia sembra correlata all'aumento del rischio di infezioni e problemi respiratori, l'ipopotassiemia può aumentare il rischio di aritmie. Durante la fase di riscaldamento vi è il potenziale

rischio di iperpotassiemia, dovuto al rilascio dello ione prima immagazzinato nelle cellule, effetto prevenibile con il lento riscaldamento o con temperature più alte di mantenimento [75].

- *Effetti cardiovascolari ed emodinamici*: un tipico effetto dell'ipotermia a livello cardiaco, in pazienti sedati ed euolemici, è la riduzione della frequenza cardiaca. Durante la fase di induzione, comunque, si può assistere ad una transitoria tachicardia sinusale verosimilmente dovuta all'aumento del ritorno venoso e all'aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico (in particolare nei pazienti insufficientemente sedati). Sotto i 35.5°C comunque la frequenza tende progressivamente a ridursi attestandosi su valori di 45-55 bpm a 33°C. E' stato dimostrato, in modelli suini, come la presenza della tipica variazione della frequenza cardiaca nelle diverse fasi dell'ipotermia, è associato ad una prognosi neurologica e ad una sopravvivenza favorevole a 96 ore [130].

Nei modelli animali in ipotermia lieve, si riscontra un aumento della contrattilità miocardica con conseguentemente miglioramento della funzione sistolica accompagnato da una lieve disfunzione diastolica [131]. La pressione arteriosa rimane stabile o aumenta leggermente, mentre la portata cardiaca si riduce come effetto diretto della riduzione della frequenza cardiaca. La riduzione delle richieste metaboliche cardiache tipicamente è pari o maggiore della riduzione della portata cardiaca, pertanto il bilanciamento tra spesa energetica e performance rimane costante o migliora [93]. L'aumento artificiale della frequenza cardiaca (mediante farmaci cronotropi positivi o pacing) non è necessario, anzi spesso si può rivelare dannoso potendo ridurre la contrattilità miocardica [132].

L'aumento del ritorno venoso che avviene durante ipotermia (vedi sopra) in associazione all'attivazione del peptide natriuretico atriale, alla diminuzione dei livelli di ormone antidiuretico, alla riduzione del numero di recettori per l'ormone antidiuretico e alla disfunzione endoteliale a livello glomerulare porta ad uno stato di poliuria ("cold diuresis") [95]. In questo modo l'ipotermia può causare ipovolemia e quindi ipotensione, situazione che può essere accentuata nei pazienti

che fanno uso di diuretici come mannitolo. Pertanto nel caso si sviluppi ipotensione durante ipotermia va sempre sospettata l'ipovolemia come causa prima, da trattare con riempimento volemico. Anche il paziente in shock cardiogeno, che si può associare alla sindrome post arresto cardiaco, può essere trattato efficacemente con controllo della temperatura anche a temperature fino a 33°C in quanto non vi è mai stata dimostrazione di un peggioramento dello stato emodinamico né influenze negative sulla risposta alla terapia [133]. I pazienti con shock cardiogeno post arresto cardiaco non presentano un outcome neurologico peggiore rispetto ai pazienti con normale quadro emodinamico [134]. I pazienti in shock richiedono comunque un attento monitoraggio emodinamico, che risulta fondamentale come guida alla terapia, assumendo anche un significato prognostico.

Dal punto di vista elettrocardiografico i cambiamenti più importanti sono costituiti da un aumento dell'intervallo PR, dell'intervallo QT e da uno slargamento del complesso QRS. A volte è possibile vedere una piccola onda positiva iscritta nella porzione terminale del complesso QRS al confine con il segmento ST che rappresenta la così detta "onda di Osborne", anche se nell'ipotermia lieve non è così frequente osservarla [Figura 1.14].

Dal punto di vista aritmico l'ipotermia lieve sembra avere un effetto protettivo grazie alla stabilizzazione delle membrane cellulari e sembra incrementare la probabilità di successo della defibrillazione in caso di aritmie, riducendo il numero di scariche per raggiungere il ROSC e riducendo l'incidenza di asistolia post defibrillazione [135]. L'ipotermia sembra non modificare l'energia necessaria alla defibrillazione rispetto alla normotermia [136]. Nel caso invece la temperatura scenda sotto i 30°C il rischio aritmico aumenta dapprima con la comparsa di aritmie quali fibrillazione atriale e, con il ridursi della temperatura, possono comparire aritmie minacciose o mortali. A tali temperature invece la risposta ai farmaci antiaritmici e alla defibrillazione risulta ridotta [75]. La cardioversione elettrica per aritmie benigne come la fibrillazione atriale dovrebbe essere evitata

per temperature inferiori a 34°C per il potenziale rischio di evoluzione in fibrillazione ventricolare [95].

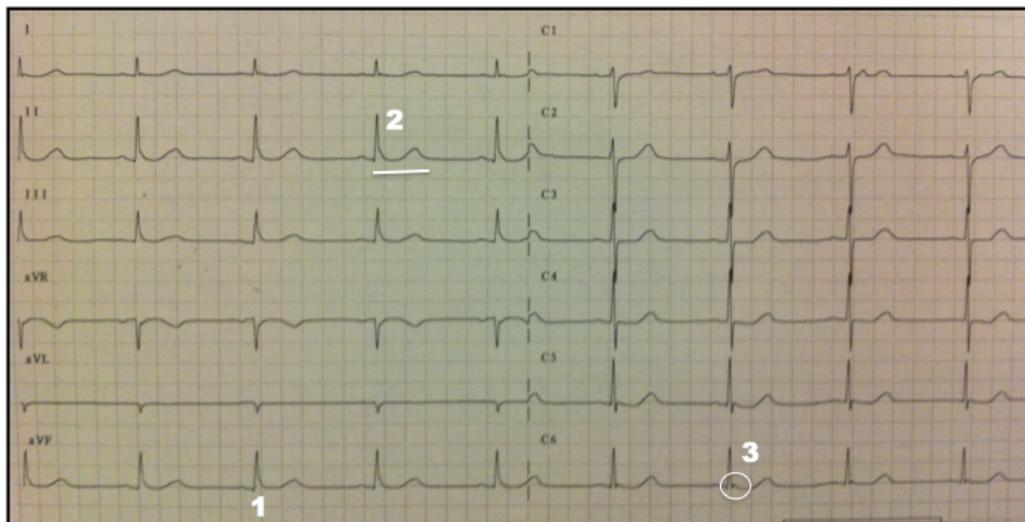


Figura 1.14: Tracciato elettrocardiografico di un paziente a 32.2°C. Le tipiche alterazioni dell'elettrocardiogramma durante ipotermia sono presenti in forma lieve in questo tracciato. 1: allargamento del complesso QRS (in particolare la porzione terminale); 2: allungamento dell'intervallo QT (nel caso specifico 490 msec); 3: onda di Osborne (piccola onda iscritta nella porzione terminale del complesso QRS).

La riduzione della temperatura a 35°C induce vasodilatazione, aumentando la perfusione miocardica in pazienti sani, mentre l'ipotermia più profonda induce vasocostrizione. L'ipotermia, infine, in modelli animali e in studi clinici preliminari si è dimostrata in grado di ridurre il danno miocardico, se indotta nelle prime fasi dopo un infarto miocardico per un effetto mediato dall'ossido nitrico e dal fosfatidilinositolo 3-kinasi [137] [138] [139].

- *Coagulazione:* l'ipotermia lieve può comportare una lieve coagulopatia [75]. Quando la temperatura scende sotto i 35°C si assiste ad una riduzione dell'attività e della conta piastrinica e per temperature <33°C anche la cascata coagulativa può essere alterata. Tutti questi risultati provengono da studi in vitro. Osservazioni cliniche sono concordi nel ritenere che il rischio di sanguinamento correlato all'ipotermia è basso, pur essendo stati esclusi da questi studi i pazienti con grave sanguinamento in atto. Il rischio di sanguinamento

non aumenta significativamente neppure nei pazienti trattati con terapia trombolitica [140].

Nei pazienti con sanguinamento acuto in atto o alto rischio di sanguinamento è importante sempre valutare il rapporto rischio beneficio modulando la temperatura target (36°C-32°C) in base al rischio individuale [95].

- *Clearance dei farmaci:* molte delle reazioni enzimatiche nell'organismo sono temperatura dipendenti mostrando una riduzione della velocità durante ipotermia. La conseguenza è costituita da una riduzione del metabolismo epatico dei farmaci con possibile aumento della concentrazione degli stessi [141]. Molti dei farmaci utilizzati in terapia intensiva, in particolare nei pazienti post arresto, hanno una clearance influenzata dall'ipotermia: farmaci vasoattivi (adrenalina, noradrenalina), oppiacei (morfina, remifentanil), sedativi (propofol, midazolam), bloccanti neuromuscolari (vecuronio) e altri farmaci cardiologici (nitrati, alcuni beta-bloccanti). Il problema per alcuni farmaci non è solo un aumento della concentrazione del metabolita attivo, ma spesso anche un'alterazione della risposta dell'organismo agli stessi. Nella maggior parte dei casi l'ipotermia si traduce nell'aumento dei livelli dei farmaci con incremento della potenza e della durata d'azione. Dal punto di vista pratico sembra ragionevole quando si tratta un paziente con temperature <34°C attuare un aggiustamento empirico della dose per i farmaci a emivita breve metabolizzati dal fegato (es. midazolam). Il meccanismo e l'azione dei farmaci a lunga emivita eliminati dal fegato, invece, non viene influenzato significativamente dall'ipotermia.
- *Rischio di infezioni:* l'ipotermia inibisce la risposta proinfiammatoria attraverso l'inibizione della migrazione leucocitaria, della fagocitosi e la riduzione della sintesi di citochine proinfiammatorie [75]. Sembra che il rischio maggiore sia correlato a infezioni del tratto respiratorio e delle ferite chirurgiche. Il rischio, inoltre, cresce proporzionalmente alla durata del trattamento ipotermico, diventando significativo quando questo viene protratto per più di 24 ore. Fortunatamente la presenza di infezioni di qualsiasi tipo nel paziente ipotermico non

impatta negativamente sull'outcome [142]. Un modo per evitare tale rischio è l'utilizzo di una profilassi antibiotica in tutti i pazienti ipotermici, eventualmente applicando la decontaminazione selettiva del tratto digerente dimostratasi in grado di ridurre il rischio di infezioni nosocomiali e la mortalità in tutti i tipi di pazienti in terapia intensiva [143]. E' d'obbligo, comunque, monitorizzare strettamente i segni di infezione. Utile è integrare il protocollo di trattamento di questi pazienti, con sorveglianza colturale potendo poi adeguare il trattamento antibiotico all'antibiogramma nel caso di colture positive. Essenziale, come descritto precedentemente, uno stretto controllo della temperatura e prevenzione dell'iperpiressia dopo trattamento ipotermico per prevenire nuovi o addizionali danni neurologici. Infine particolare attenzione deve essere rivolta al potenziale rischio di infezione dei siti di accesso vascolare dove le infezioni possono facilmente svilupparsi [95].

- *Altri effetti:* l'ipotermia è associata a riduzione della funzione intestinale e dello svuotamento gastrico. Inoltre è stato notato come l'ipotermia porta a un incremento dei valori di amilasi sierica [75], dei valori di transaminasi e dei livelli di cortisolo, norepinefrina ed epinefrina [95].

E' importante sottolineare come gli effetti avversi elencati pocanzi sono tutti facilmente controllabili e non hanno mai dimostrato di essere in grado di precludere un trattamento ipotermico anche a 32°C. Nei casi particolari in cui è opportuno scongiurare uno o più potenziali effetti negativi dell'ipotermia, la scelta di temperature più elevate (36-35°C) rappresenta un ottimo compromesso.

1.2.3.6 Valutazione neurologica del paziente dopo TTM

I cambiamenti nel trattamento del coma post anossico hanno portato a modificazioni considerevoli nella valutazione della prognosi neurologica dei pazienti. La dimostrazione di questo è l'aumento del numero di pazienti che

recuperano neurologicamente, seppure in presenza di segni precoci di grave danno neurologico ipossico-ischemico [144].

E' importante sottolineare come risulta molto frequente ritrovare lievi deficit cognitivi nei pazienti che si risvegliano dopo l'ipotermia terapeutica: tali deficit risultano reversibili in tempi relativamente brevi ed hanno solo minimi effetti sull'attività funzionale e la qualità della vita del paziente. Sono generalmente caratterizzati da disturbi della memoria, del controllo del movimento e da disturbi del lobo frontale (disinibizione) facilmente identificabili [145]. Uno studio pubblicato su *Neurology* afferma come l'IT sembra non influenzare il tempo di risveglio dei pazienti trattati rispetto a controlli non trattati con TTM [146].

L'esame clinico è fondamentale nel paziente post arresto cardiaco ma la capacità di predire l'outcome precocemente è tutt'altro che scontata. In uno studio di Rittenberger et al. è stato dimostrato come il parametro dell'esame clinico che più si associa ad un outcome sfavorevole è la perdita del riflesso pupillare alla luce o del riflesso corneale a 72 ore dopo il ROSC; invece l'assenza di riflesso pupillare alla luce all'arrivo del paziente in terapia intensiva o un punteggio della valutazione motoria del Glasgow Coma Scale (GCS) ≤ 2 anche a 72 ore, non escludono una ripresa neurologica del paziente [147]. Anche la presenza di mioclono, nelle prime fasi dopo il ROSC, da sempre considerato segno di grave ischemia cerebrale e associato ad una prognosi neurologica infausta, nell'era dell'ipotermia terapeutica dovrebbe essere riconsiderata in quanto esistono casi riportati in letteratura di ottimo outcome neurologico [148]. Pertanto è verosimile pensare che l'IT e la sedazione potrebbero rendere lento il recupero dei riflessi motori dopo l'arresto cardiaco; i riflessi corneali, pupillari e il mioclono sono gli elementi clinici più forti ma non assoluti per predire un outcome neurologico sfavorevole [149].

Un dato interessante riportato recentemente in letteratura è il ruolo del monitoraggio con "bispectral index" (BIS), che rappresenta una misura non invasiva di dati elettroencefalografici semplificati, il cui valore, nell'immediato periodo periarresto (entro le 24 ore), sembra rappresentare un parametro utilizzabile come predittore di outcome neurologico alla dimissione; in particolare sembra che un valore di BIS pari a 0 costantemente

durante tale periodo è fortemente correlato ad una prognosi neurologica infausta, valori superiori allo 0 invece da soli sono insufficienti per predire l'outcome neurologico [150].

L'elettroencefalogramma è sicuramente molto utile in quanto può rilevare la presenza di pattern particolarmente suggestivi di outcome neurologico avverso come la "burst suppression", la soppressione generalizzata dell'attività di fondo o la presenza di scariche epilettiformi generalizzate. Dall'altro lato l'EEG risulta fornire dati attendibili e superiori ai potenziali evocati nel predire un outcome neurologico favorevole, inoltre ha il pregio di essere semplice e utilizzabile come monitoraggio durante tutto il decorso dell'ipotermia, fornendo dati rilevanti dal punto di vista prognostico [151]. Anche lo stato di male epilettico, osservabile fino al 30% dei pazienti dopo arresto cardiaco, è predittore indipendente di outcome neurologico sfavorevole ma se riconosciuto e trattato tempestivamente può essere compatibile con un buon recupero [152]. Naturalmente il monitoraggio EEG è essenziale nei pazienti che hanno già iniziato una terapia per uno stato di male epilettico.

I potenziali evocati somatosensoriali [Figura 1.15], quando assenti bilateralmente, rappresentano un fattore prognostico negativo dopo un arresto cardiaco trattato con ipotermia terapeutica con pochissimi falsi positivi. Raramente si è comunque assistito al recupero di N20 (risposta della corteccia primaria somatosensoriale registrabile 20 msec dopo la stimolazione elettrica del nervo mediano a livello del polso) per cui anche i potenziali somatosensoriali non possono essere usati da soli ma dovrebbero essere incorporati in un algoritmo multimodale di valutazione prognostica nel paziente post arresto cardiaco. Il valore dei potenziali somatosensoriali nel predire il buon outcome (quando N20 è presente) è limitato e sembra minore rispetto all'analisi della reattività all'EEG [147]. I potenziali evocati, inoltre, non sono inficiati da farmaci sedativi o alterazioni metaboliche, a differenza dell'EEG [153].

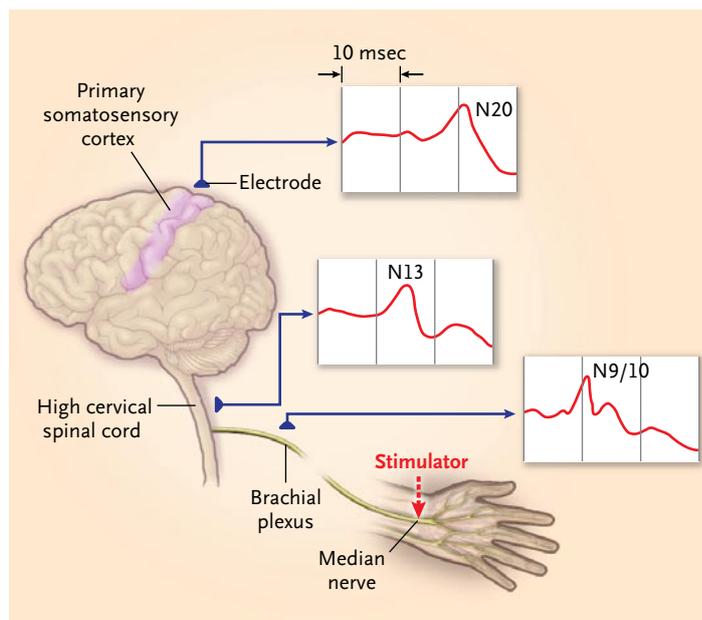


Figura 1.15: Risposta evocata somatosensoriale dal nervo mediano. Il picco principale è la risposta N20 a livello della corteccia primaria somatosensoriale che viene registrata 20 msec dopo la stimolazione elettrica del nervo mediano a livello del polso. Il posizionamento di un elettrodo a livello della porzione alta della colonna cervicale registrerà un picco N13 come il posizionamento di un elettrodo a livello del plesso brachiale registrerà una risposta N9/10. L'assenza della registrazione N20 deve essere accompagnata dalla verifica dell'integrità della via sensoriale mediante la registrazione di N13 e N9/10. Da: Young GB. Neurologic prognosis after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2009; 361: 605-11

I marker biochimici disponibili sono l'enolasi neuronospecifica (NSE) e la proteina S-100B. L'NSE è un enzima intracellulare di 78kDa presente nei neuroni e in altre cellule di origine neuroectodermica e ha un tempo di dimezzamento di circa 24 ore. Un aumento dell'NSE è associato ad una maggiore gravità del danno neuronale post anossico e, in era preipotermia, un valore $> 33 \mu\text{g/L}$ nei primi 3 giorni dopo l'arresto era predittivo di outcome neurologico sfavorevole [154]. Nei pazienti trattati con controllo della temperatura, l'NSE rimane un indice di danno anossico cerebrale ma con cut-off più alti [155] [156] [157]. Alcuni studi inoltre ritengono che il dato più significativo non sia il valore assoluto ma la cinetica della proteina tra le 24 e le 48 ore dopo l'arresto cardiaco: l'aumento dei valori in questo intervallo di tempo è indice prognostico neurologico negativo [155] [157]. Il nostro gruppo già 5 anni fa aveva segnalato come nei pazienti trattati con

ipotermia terapeutica lieve i valori di NSE presentavano cut-off più alti rispetto ai pazienti non trattati e come anche la cinetica di aumento dei valori potesse rappresentare un importante elemento prognostico neurologico [156]

La proteina S-100B è una proteina acida legante il calcio con un peso molecolare di circa 21kDa e con tempo di dimezzamento biologico di circa mezz'ora. E' presente nelle cellule astrogliali, nelle cellule di Swann ma è stata ritrovata anche in alcune cellule neoplastiche e nei melanociti, adipociti e condrociti. L'aumento della proteina S-100B è stata riscontrata dopo danno neurologico traumatico, dopo ictus, arresto cardiaco e chirurgia cardiopolmonare [155]. L'ipotermia terapeutica sembra non influenzare significativamente i livelli cut-off della proteina S-100B [158].

Non c'è uniformità di evidenze riguardo la maggiore capacità predittiva dei due markers biochimici nei pazienti post arresto cardiaco trattati con IT. Alcuni studi affermano la superiorità dell'NSE [159] altri quella dell'S-100B [160]. Tali marker biochimici, comunque, possono avere un ruolo più preciso nel predire un outcome neurologico sfavorevole quando valutati assieme [155].

Tra le metodiche di imaging la TAC cerebrale tipicamente appare normale subito dopo l'arresto cardiaco, ma in 3° giornata la presenza di edema cerebrale e la perdita della differenziazione cortico-sottocorticale sono predittivi di outcome neurologico sfavorevole [155].

I dati sulla risonanza magnetica cerebrale sono davvero scarsi; dai pochi studi disponibili sembra che la massima specificità si possa ottenere con le immagini pesate in diffusione ottenute tra la 49° e la 108° ora dopo il ROSC piuttosto che con la risonanza magnetica convenzionale [161]. In particolare sembra che le differenze spaziali e temporali nel coefficiente di diffusione apparente possano aiutare a predire il recupero cerebrale [162] [163].

L'unico dato conoscitivo di come viene valutato l'outcome neurologico del paziente post arresto, viene da una recente review condotta nei paesi bassi [164] che ha mostrato come, nelle 74 terapie intensive intervistate, nel 92% l'outcome neurologico viene valutato con un esame clinico-neurologico, nel 94% dei casi con i potenziali somatosensoriali del nervo mediano

(percentuale più elevata rispetto agli altri paesi), nel 56% con l'elettroencefalogramma e solo nel 5% dei casi mediante il dosaggio sierico della proteina NSE.

Recentemente Sandroni et. al hanno pubblicato due metaanalisi sulla valutazione prognostica sia dei pazienti resuscitati da arresto cardiaco non trattati con ipotermia terapeutica sia per quelli trattati. Concludono come nel primo gruppo di pazienti i predittori precoci più accurati sono la presenza di mioclono, l'assenza di riflessi pupillari, l'assenza bilaterale degli N20 e bassi voltaggi all'elettroencefalogramma [165]. Nei pazienti trattati con ipotermia, invece, nei primi 7 giorni è possibile predire un outcome neurologico infausto (CPC 3-5 con lo 0% di falsi positivi) in caso di assenza bilaterale degli N20, presenza di un EEG non reattivo (a normotermia) o la combinazione di riflessi pupillari assenti e $M \leq 2$ dopo il riscaldamento [166].

1.2.3.7 Implementazione dell'ipotermia terapeutica in Italia e nel mondo

Come per tutte le nuove metodiche che si affacciano nel mondo scientifico l'implementazione nelle diverse realtà è un processo dalle tempistiche variabili ma generalmente lento. Le cure post arresto cardiaco e la gestione della temperatura target, si sono affermate nell'arco di pochi anni e gli alti gradini nelle classi di raccomandazione sono stati raggiunti in breve tempo senza un altrettanto veloce applicazione clinica [167].

Una delle prime survey apparse in letteratura è stata condotta dal gruppo di Medicina d'Urgenza dell'Ospedale Universitario di Chicago nel 2003 quando erano già usciti, da circa un anno, i primi 2 trial e l'ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation), già consigliava l'utilizzo dell'ipotermia terapeutica nel post arresto cardiaco extraospedaliero da ritmi defibrillabili. Tale survey è stata eseguita in tutto il nord dell'America e l'87% dei centri intervistati non eseguiva l'ipotermia terapeutica. La maggior parte di questi centri non adottava l'ipotermia per mancanza di dati sufficienti (49%), il 32% per mancanza di integrazione nel protocollo di rianimazione cardiopolmonare avanzata e il 28% per difficoltà tecniche nell'esecuzione della metodica [168].

Il gruppo di Nolan ha condotto due survey in Inghilterra: una nel 2004 [169] e l'altra nel 2009 [170] riscontrando un aumento dell'applicazione dell'IT dal 27% al 85.6% in 5 anni.

Un registro molto ampio in Olanda ha mostrato che l'implementazione dell'ipotermia terapeutica nelle terapie intensive, seguite per 10 anni, ha comportato una riduzione statisticamente significativa della mortalità ospedaliera per arresto cardiaco [171].

I dati della repubblica Ceca evidenziano un aumento dell'utilizzo dell'IT post AC che è passata dal 50.7% nel 2006 al 63.8% nel 2008 [172] con un 41.3% dei sistemi di emergenza che utilizzavano l'ipotermia terapeutica nell'ambito preospedaliero [173].

In Italia è stata condotta una prima survey tra luglio e ottobre 2007 e ha mostrato come solo il 16% delle terapie intensive ricorrevano all'ipotermia terapeutica nell'ambito delle cure post arresto cardiaco. La giustificazione del non utilizzo nella maggior parte dei casi era attribuibile alla mancanza di evidenze o di consenso [174]. Uno degli scopi di questa ricerca è stato proprio quello di valutare se, nel corso degli anni successivi vi è stato un aumento dell'utilizzo dell'IT nel nostro paese.

1.2.4 Angiografia coronarica e rivascolarizzazione miocardica dopo AC

Subito dopo il ROSC è indispensabile ottenere un ECG il prima possibile. Nei casi in cui venga evidenziato un sopraslivellamento del tratto ST è necessario trattare aggressivamente l'infarto con il ricorso immediato all'angioplastica primaria [71].

Come già detto nel paragrafo 1.1.3 la principale causa di arresto cardiaco extraospedaliero è l'ischemia miocardica acuta pertanto le linee guida dell'AHA ritengono che il ricorso ad una angiografia coronarica emergente è ragionevole anche in assenza di sopraslivellamento del tratto ST [71]. L'esecuzione di una coronarografia d'emergenza nei pazienti post arresto cardiaco indipendentemente dal tracciato elettrocardiografico è sicura e fattibile [135] [144] [175] [176]. L'incidenza di occlusioni coronariche riscontrata è alta [177] e la rivascolarizzazione mediante

angioplastica non solo migliora la funzione miocardica e l'outcome neurologico [70] [178] ma rappresenta anche un predittore indipendente di sopravvivenza [179]. Quindi attuare una strategia di studio angiografico entro le 6 ore dopo l'AC è associato ad un miglioramento dell'outcome a lungo termine indipendentemente dalle caratteristiche elettrocardiografiche [175] [179] [180].

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del percorso di dottorato di ricerca è stato duplice: da un lato sono state intraprese una serie di ricerche conoscitivo/epidemiologiche sull'arresto cardiaco in Italia e sull'implementazione delle cure post arresto cardiaco, in particolare sulla gestione della temperatura target in Italia e nel Veneto sia in sede intraospedaliera che extraospedaliera.

Dall'altro lato è stata continuata la raccolta dati dei pazienti ricoverati dopo AC extraospedaliero in Terapia Intensiva Cardiologica dell'Università di Padova allo scopo di ricercare i predittori precoci di outcome neurologico favorevole. L'attenzione è stata focalizzata sul ruolo di alcuni marcatori biumorali di danno neurologico quali le proteine NSE ed S-100B, per stabilire l'accuratezza della loro capacità predittiva nei pazienti trattati con gestione della temperatura target.

Sono state inoltre continuate le ricerche in merito ai cambiamenti di alcuni parametri durante riduzione della temperatura corporea, soffermandoci sulle variazioni della velocità media del flusso coronarico in rapporto al doppio prodotto nelle due condizioni di temperatura.

Infine, nel database dei pazienti post arresto cardiaco costituito all'Ospedale di Treviso abbiamo voluto valutare i predittori di outcome favorevole per i pazienti trasportati direttamente in emodinamica durante

AC in corso di massaggio cardiaco esterno con massaggiatori meccanici allo scopo di creare un percorso chiaro e condiviso per questi pazienti.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Sezione di raccolta dati epidemiologici

La parte iniziale della ricerca è stata di tipo *epidemiologico*. In primis è stata fatta una revisione completa della letteratura di tutti gli studi epidemiologici dell'arresto cardiaco extraospedaliero analizzando in particolare i dati di sopravvivenza. A seguire è stata eseguita la survey dell'ipotermia terapeutica mediante intervista di tutte le Terapie Intensive Italiane e un successivo aggiornamento nella Regione Veneto. Infine è stata eseguita la survey dell'ipotermia terapeutica nel territorio da parte dei servizi di emergenza-urgenza territoriali.

Revisione arresto cardiaco in Italia e in Europa: E' stata eseguita una ricerca bibliografica mediante PubMed (digitando le parole "cardiac arrest & epidemiology & survival") di tutti gli studi, dapprima europei e poi italiani che avessero preso in considerazione l'incidenza di arresto cardiaco extraospedaliero con le relative percentuali di *by-stander* CPR e di eventuale utilizzo dei programmi PAD con relative sopravvivenze. Sono risultati completi e pertanto analizzati 5 principali studi europei (pubblicati dal 2003 al 2011) e 9 italiani (che analizzavano un periodo di 20 anni dall'inizio degli anni '90 al 2007).

Survey dell'ipotermia terapeutica in Italia: questo è stato sicuramente la parte della ricerca più impegnativa. Sono state contattate, tra Febbraio e Luglio 2012, tutte le Terapie Intensive registrate nella lista del GiViTI (Gruppo Italiano per la valutazione delle Unità di terapia Intensiva) (n=424) e le unità di Terapia Intensiva Cardiologica registrate nella lista dell'ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri) (n=423). Inizialmente è stato inviato un questionario strutturato. In caso di mancata risposta si è cercato di avere le risposte alla survey mediante contatto telefonico, allo scopo di ottenere le informazioni dal medico di guardia nel momento della chiamata. Sono state considerate non eleggibili le Terapie Intensive in Ospedali senza Dipartimento di Emergenza e tutte le Terapie Intensive non abilitate alla gestione dei pazienti ventilati meccanicamente o dei pazienti post arresto cardiaco. Le domande del questionario erano inerenti le caratteristiche dell'Ospedale, il numero di posti letto e il tipo di Terapia Intensiva (se generale, cardiologica, post operatoria, cardiocirurgica, neurochirurgica, pediatrica). Quelle che usavano l'ipotermia dopo arresto cardiaco sono state invitate a definire il campo di applicazione dell'ipotermia, il numero medio di pazienti trattati all'anno, il primo ritmo riscontrato dell'arresto e il luogo dove veniva iniziata l'ipotermia terapeutica. Sono stati inoltre raccolti i dati inerenti la modalità di induzione, mantenimento e riscaldamento (in particolare la temperatura target, la durata dell'ipotermia e la strumentazione utilizzata). Le Terapie Intensive contattate che dichiaravano di non utilizzare l'ipotermia terapeutica nel post arresto cardiaco venivano invitate a giustificare le ragioni della mancata implementazione.

Aggiornamento della survey dell'ipotermia terapeutica in Veneto: nel mese di Marzo 2015 è stato eseguito l'aggiornamento della survey dell'ipotermia terapeutica nelle Terapie Intensive della Regione Veneto. Sono state contattate telefonicamente tutte le Terapie Intensive Generali, Cardiologiche e Cardiocirurgiche allo scopo di indagare lo stato di implementazione dell'ipotermia terapeutica operando un confronto con i dati della precedente survey anche alla luce della pubblicazione del TTM trial.

Survey dell'ipotermia terapeutica nel territorio: novantasei centrali operative del 118, sparse nel territorio italiano e menzionate nel sito internet del "SIS 118" (società italiana sistema 118) sono state contattate tra Aprile ed Agosto 2013. E' stata inviata per e-mail una lettera di presentazione e un questionario di 15 domande indirizzata al Direttore medico o al Coordinatore infermieristico. Il questionario è stato edito in un file PDF (Adobe® Portable Document Format) compilabile e re-invio automatico dei dati. Le centrali operative che non avevano risposta al primo invio sono state contattate una seconda volta via fax per aumentare la percentuale di risposta). Il questionario cercava di raccogliere informazioni sull'implementazione dell'ipotermia terapeutica nel territorio. In caso affermativo è stato indagata la modalità di induzione, le caratteristiche dei pazienti trattati, la temperatura target, la figura professionale coinvolta, il tipo di analgesia utilizzata e la presenza o meno di un protocollo scritto. Per le Centrali Operative che non usavano l'ipotermia terapeutica dopo arresto cardiaco è stato chiesto di giustificare il mancato utilizzo e se vi era l'intenzione o meno in merito ad una futura implementazione.

3.2 Sezione di ricerca clinica

La seconda parte della tesi è stata focalizzata alla **ricerca clinica** che ha coinvolto diversi ambiti.

E' stata continuata la raccolta dati, iniziata nel Gennaio 2010, dei pazienti ricoverati in Unità di Cure Intensive Cardiologiche (UCIC) di Padova, resuscitati da un arresto cardiaco con qualsiasi ritmo di presentazione sia intra che extraospedaliero. Sono stati raccolti i dati di 181 pazienti con età maggiore di 16 anni in un totale di 81 mesi. I pazienti non in stato di coma dopo il ROSC, per la presenza di risposta alla stimolazione verbale con capacità ad eseguire comandi semplici (GCS ≥ 9), non sono stati inclusi nel database. Dei pazienti resuscitati in stato di coma persistente, 129 sono stati trattati con ipotermia terapeutica mentre gli altri 52 non sono stati trattati con tale terapia ma solo con un controllo farmacologico di un'eventuale

ipertermia. Va sottolineato come, dopo l'uscita del TTM trial, nell'UCIC di Padova non è stato modificato il protocollo dell'ipotermia terapeutica precedentemente in atto, in particolare in merito alla temperatura target dei pazienti che è stata mantenuta a 32°C. Tale temperatura poteva, secondo valutazione clinica, essere modificata (fino a 36°C) in caso di pazienti a rischio di effetti avversi correlati ad una temperatura troppo bassa oppure, in casi particolari sempre secondo giudizio clinico, poteva essere intrapresa l'opzione del solo controllo di una eventuale ipertermia.

I pazienti inclusi nel database generale presentavano pertanto le seguenti caratteristiche:

1. Arresto cardiocircolatorio di verosimile origine cardiaca con qualsiasi ritmo di esordio avvenuto sia in sede extraospedaliera che intraospedaliera
2. Stato di coma identificato con un GCS \leq 8 dopo il ROSC
3. Ricovero successivo al ROSC in UCIC dell'Azienda Ospedaliera di Padova

L'introduzione dell'ipotermia terapeutica in UCIC dell'Azienda Ospedaliera di Padova è avvenuta nel Novembre 2010, naturalmente accompagnata da un protocollo di trattamento. Tale protocollo prevede che l'indicazione all'ipotermia terapeutica si pone quando vi è una *mancata risposta alla stimolazione verbale con incapacità ad eseguire comandi semplici* dopo il ROSC.

Sono state inizialmente considerate come controindicazioni tutte le situazioni che potenzialmente potevano essere incompatibili con l'IT o la cui sicurezza non era stata testata negli studi clinici tra cui:

- Pazienti terminali o con prognosi scadente;
- Pazienti in coma persistente prima dell'arresto;
- Tempo dal ROSC all'induzione dell'IT > 6 ore;
- Coagulopatia nota o sanguinamento in atto;
- Lesione emorragica cerebrale;
- Gravidanza;
- Storia di chirurgia maggiore recente (<72h);
- Grave infezione sistemica;

- Insufficienza multiorgano;
- Trauma maggiore o ustioni estese;
- RCP prolungata per più di 60 minuti.

Durante il periodo di applicazione dell'ipotermia terapeutica sono usciti molti studi e case report che hanno rivisto e messo in discussione le diverse controindicazioni [181]. Ad oggi, come già ampiamente discusso nel paragrafo 1.2.3.3, i rischi della gestione della temperatura target sono pochi con un ottimo rapporto rischio/beneficio [82] [107]. Pertanto anche il protocollo di trattamento in UCIC di Padova è stato rivisto nei mesi. Attualmente le uniche controindicazioni che vengono prese in considerazione sono il *sanguinamento in atto non controllabile o che necessita di intervento chirurgico*, lo *stato di coma preesistente all'arresto cardiaco* e i *pazienti terminali o con prognosi infausta a breve termine*. In queste situazioni, pertanto si opta, secondo valutazione clinica, o per un target più alto (<36°C) oppure per un solo controllo farmacologico di un'eventuale aumento della temperatura a valori maggiori di 37°C.

Non è stato possibile ottenere il consenso informato dai pazienti al trattamento con IT per stato di necessità, in quanto pazienti in stato di coma per definizione. I pazienti sopravvissuti, come i familiari dei pazienti, sono stati informati della terapia attuata.

I dati di tutti i pazienti sono stati inseriti in un database elettronico organizzato secondo il modello Utstein [1] [182] modificato in alcuni punti.

L'AC è stato definito come l'assenza di polso palpabile e respirazione spontanea. Il ROSC è stato definito come il ritorno ad un polso arterioso palpabile. Dopo l'ingresso in UCIC tutti i pazienti hanno ricevuto le cure intensive standard comprensive di monitoraggio elettrocardiografica continua, monitoraggio della pressione arteriosa invasiva, posizionamento di un catetere venoso centrale, sondino per la rilevazione della temperatura corporea esofageo o vescicale o intravascolare e un sistema di monitoraggio emodinamico se indicato. Nella raccolta dati ogni paziente è stato identificato mediante un numero in ordine di data di ingresso in ospedale.

I dati di ogni paziente sono stati così suddivisi:

- Dati anamnestici

- Dati relativi all'arresto cardiaco
- Parametri all'ingresso in PS
- Parametri e caratteristiche relative all'ipotermia
- Parametri ematochimici durante la degenza
- Dati angiografici coronarici ed emodinamici
- Dati ecocardiografici
- Parametri di valutazione neurologica
- Esito
- Follow-up a 6 mesi ed 1 anno

Di seguito saranno descritti i diversi gruppi di dati raccolti:

Dati anamnestici: per tutti i pazienti è stata raccolta la data di nascita e quindi l'età, il genere e i fattori di rischio di cardiopatia ischemica (ipertensione, diabete, fumo di sigaretta, ipercolesterolemia, familiarità per cardiopatia ischemica). E' stata inoltre riportata l'eventuale presenza di familiarità per arresto cardiaco o una storia, nello stesso paziente, di arresto cardiaco.

Dati relativi all'arresto cardiaco: data dell'arresto cardiaco (nel formato GG,MM,AAAA), sede (luogo pubblico o privato), se l'arresto cardiaco è stato testimoniato e il tipo di testimoni (laici o persone formate nell'eseguire la RCP), se i testimoni hanno eseguito la RCP e l'eventuale utilizzo di defibrillatori semiautomatici da parte degli astanti e la causa dell'arresto cardiaco in particolare se extracardiaca o cardiaca e in quest'ultimo caso se riconducibile ad una sindrome coronarica acuta o meno. Abbiamo poi registrato il ritmo ventricolare di presentazione (il primo ritmo riscontrato nel momento in cui il paziente è stato connesso ad un monitor o un defibrillatore con la distinzione tra ritmo defibrillabile o non defibrillabile), la dose totale di adrenalina somministrata durante la RCP (in mg), il numero di scariche del defibrillatore totali somministrate e se il ROSC è stato ottenuto nella sede dell'arresto o dopo il trasporto in Pronto Soccorso (PS) e se vi è stato l'utilizzo dei massaggiatori meccanici.

Vi sono poi tutte le tempistiche dell'arresto (gli orari sono stati registrati nel formato convenzionale e gli intervalli di tempo calcolati in minuti): l'ora dell'arresto/ritrovamento del paziente in AC, ora di ricezione della chiamata al 118 e l'ora di arrivo sul posto del servizio di Emergenza. E' stata registrata l'ora d'inizio delle prime manovre rianimatorie (indifferentemente se iniziate dagli astanti o dal personale del 118), l'ora del 1° shock, l'ora del ROSC e l'orario di arrivo in PS e in Terapia Intensiva. Naturalmente, sulla base degli orari registrati, sono stati calcolati diversi tipi di intervalli di tempo tra cui i più importanti sono l'intervallo AC-RCP e AC-ROSC. Infine è stato indicato se il paziente è stato sottoposto a posizionamento di assistenza circolatoria (ECMO).

Parametri all'ingresso in PS:

Sono stati raccolti i primi parametri del paziente all'arrivo in PS tra cui: la pressione arteriosa media, il pH e alcuni esami ematochimici quali la potassiemia, la glicemia, i lattati, la creatinina e la troponina I.

Parametri e caratteristiche relative all'ipotermia: è stato riportato se il paziente è stato o meno sottoposto a ipotermia e la temperatura target. Nel caso di trattamento con ipotermia è stata registrata l'ora di induzione dell'ipotermia e una serie di intervalli temporali come il tempo ROSC-inizio IT e il tempo tra ROSC-Temp<34°C. E' stata indicata la sede di induzione dell'IT (territorio, PS, terapia intensiva) e la modalità di induzione e mantenimento (infusione di liquidi freddi, materassino ad acqua, EmCools® o le altre metodiche dedicate a controllo automatico della temperatura come l'Arctic Sun® o il Termogard XP®). E' stata riportata la modalità di misurazione della temperatura corporea, la temperatura del paziente all'ingresso in terapia intensiva e la temperatura minima raggiunta dal paziente durante la degenza. Sono state riportate le eventuali complicanze insorte durante la procedura di ipotermia (sepsi, sanguinamento maggiore, aritmie o altro) e se tali complicanze hanno costretto l'interruzione anticipata del trattamento. Abbiamo inoltre analizzato il tempo necessario al riscaldamento del paziente e se successivamente, la temperatura di 37°C è stata ben controllata fino a 72 ore dopo il ROSC. Infine abbiamo registrato la

terapia effettuata e il rispettivo dosaggio (analgosedativa, miorilassante, inotropo, antibiotica, antiaggregante ed anticoagulante).

Parametri ematochimici durante la degenza: come tutti i pazienti che accedono al reparto di Terapia Intensiva Cardiologica viene eseguito un pannel di esami ematochimici completi la mattina successiva al ricovero e controlli periodici a seconda della necessità individuale (tipo di patologia, terapia effettuata etc...). E' stata registrata la glicemia ogni 12 ore durante tutto il processo ipotermico e a 72 ore dopo il ROSC, la potassiemia e tutti i parametri emogasanalitici ogni 12 ore, l'emocromo e i parametri della coagulazione (PTT, INR e D-dimero) ogni 24 ore fino alla 72esima ora dopo il ROSC, il picco di creatinina e della troponina I (e la giornata in cui è stato raggiunto), l'NSE e l'S-100B sierici a 24, 48 e 72 ore dopo il ROSC o fino al raggiungimento del valore massimo [Figura 3.1]. Dal punto di vista infettivo tutti i pazienti trattati con IT hanno eseguito esame colturale completo (emocolture, urinocolture ed escreatocolture) prima della somministrazione della copertura antibiotica profilattica, generalmente eseguita con ceftriaxone come da protocollo di trattamento (salvo diversa indicazione infettivologica). Abbiamo riportato nel database il valore picco della Proteina C-reattiva e della procalcitonina eseguite per almeno 3 mattine successive al ricovero e fino al raggiungimento del valore massimo comprensivo della giornata in cui tale valore è stato raggiunto. Infine abbiamo registrato l'eventuale positività delle culture eseguite e il tipo di germe isolato.

Dati angiografici coronarici ed emodinamici: i pazienti post ROSC dopo AC in cui il tracciato mostrava sopraslivellamento del tratto ST sono stati sottoposti, subito dopo l'ingresso, a cateterismo cardiaco sinistro, coronarografia ed eventuale angioplastica primaria se indicato. E' stato riportato il timing di esecuzione della coronarografia e dell'eventuale angioplastica (emergente o elettiva). In tutti i pazienti post ROSC si è cercato di avere un sistema di monitoraggio emodinamico o PiCCO® (Pulsion Medical Systems, Monaco, Germania) o MostCare® (Vygon, Padova, Italia) subito dopo l'ingresso in Terapia Intensiva, tanto più se il paziente si presentava in stato di shock, ed abbiamo raccolto i parametri registrati (portata cardiaca, indice

cardiaco, resistenze vascolari, parametri volumetrici del PiCCO® etc...) durante mantenimento dell'ipotermia e dopo il riscaldamento, correlato dai valori pressori arteriosi e dalla frequenza cardiaca durante la misurazione. Abbiamo riportato inoltre la pressione arteriosa media (PAM) a 12 e 24 ore e la media del flusso urinario orario durante il mantenimento e dopo il riscaldamento.

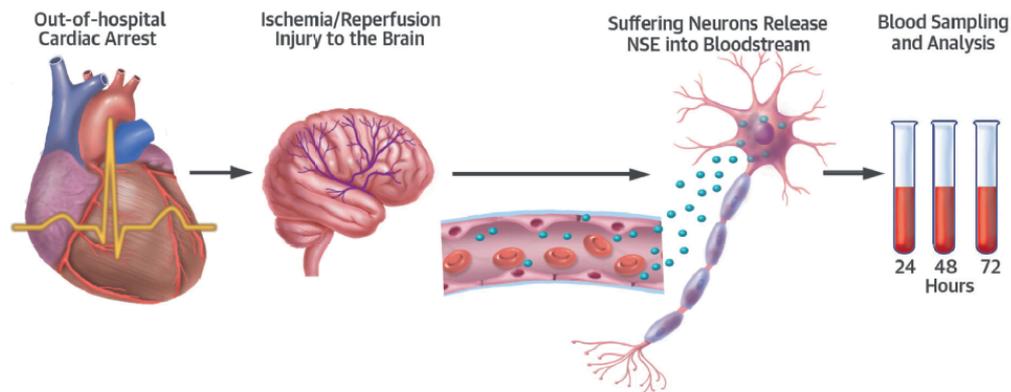


Figura 3.1: Dopo un arresto cardiaco, l'NSE è rilasciato dai neuroni sofferenti nel flusso sanguigno. Da: Stammet P, Collignon O, Hassager C, et al. Neuron-specific enolase as a predictor of death or poor neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33°C and 36°C. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2104-14.

Dati ecocardiografici: tutti i pazienti sono stati sottoposti ad almeno un esame ecocardiografico con analisi M-mode e in 2 dimensioni mediante l'apparecchio disponibile in UCIC (Philips IE33, Andover, Massachusetts). Per i pazienti trattati con IT sono stati eseguiti almeno 2 ecocardiogrammi, durante il mantenimento dell'IT e dopo il raggiungimento della normotermia. Se tecnicamente possibile, è stata eseguita la determinazione del flusso coronarico sul ramo discendente anteriore della coronaria sinistra alle due diverse temperature. Sono stati raccolti i dati quali la frazione d'eiezione (FE), il volume telediastolico (VTD) (indicizzato e non), lo stroke volume (SV), l'insufficienza mitralica (n° di +/-4) e le alterazioni della cinetica regionale del ventricolo sinistro (basandoci sul modello a 17 segmenti) [196], calcolando infine il Wall Motion Score Index (WMSI). Il WMSI si ottiene dividendo per 17 la somma dei numeri rappresentanti la cinetica dei 17

segmenti del ventricolo sinistro, sapendo che 0 = normocinesia, 1 = ipocinesia, 2 = acinesia, 3 = discinesia, 4 = aneurismatico secondo la formula sottostante:

$$WMS = \frac{\sum c1 - c17}{17}$$

Parametri di valutazione neurologica: è stata riportata la presenza/assenza di convulsioni entro le prime 72 ore dopo il ROSC e l'esito dell'esame clinico neurologico in particolare il GCS [tabella 3.1], il riflesso pupillare alla luce, il riflesso corneale, il riflesso carenale e il ciliospinale a 2, 48, 72 ore e a 6 giorni dopo il ROSC. E' stata registrato inoltre l'eventuale esecuzione dell'EEG con l'esito riscontrato. La valutazione neurologica effettuata nei diversi pazienti era comprensiva anche dei valori di NSE ed S-100B misurati nel siero [Figura 3.1].

	Apertura Occhi	Risposta Verbale	Risposta Motoria
1	Assente	Assente	Assente
2	Al dolore	Suoni incomprensibili	Estensione
3	Su comando	Sconnessa	Flessione abnorme
4	Spontanea	Confusa	Flessione-rotazione
5		Orientata	Localizza lo stimolo
6			Esegue ordini

Tabella 3.1: Punteggi della GCS (Glasgow Coma Scale). Il valore si ottiene sommando i punteggi delle tre diverse risposte del paziente alla stimolazione. Il valore massimo è 15, il minimo è 3. Se il paziente è intubato alla risposta verbale andrà assegnata la lettera "t".

Esito: per i pazienti deceduti durante la degenza in UCIC, è stato riportato il giorno del decesso. Per i pazienti sopravvissuti è stato riportato il giorno dell'estubazione se avvenuta, i giorni totali di ricovero in terapia intensiva, il giorno della dimissione ospedaliera e il grado di deficit neurologico secondo la scala CPC [tabella 1.2] alla dimissione dalla terapia intensiva e dall'ospedale. E' stata indicata la destinazione del paziente alla dimissione

dall'ospedale (domicilio, centro riabilitativo neurologico, centro riabilitativo cardiologico, lungodegenza o altro) e l'eventuale posizionamento di un defibrillatore automatico impiantabile prima della dimissione.

Follow-up a 6 mesi ed 1 anno: tutti i pazienti dimessi dall'ospedale sono stati sottoposti, previo consenso informato, ad un'intervista telefonica a 6 mesi e ad un anno dall'evento. Gli scopi di tale intervista era indagare se il paziente era deceduto e l'eventuale causa del decesso; per i pazienti vivi è stata valutata la performance neurologica mediante la scala CPC.

Lo stesso schema di database è stato adottato anche all'Ospedale di Treviso allo scopo di raccogliere i dati di questi pazienti (come da indicazione delle linee guida). Il database di Treviso è stato progettato in una piattaforma afferente all'intranet aziendale (ULSS 2 "Marca Trevigiana"). La raccolta dati è polispecialistica con partecipazione dei Medici del SUEM che inseriscono per primi il paziente (in caso di OHCA) e a seguire vengono completati dai Medici del Pronto Soccorso, dai Cardiologi e dagli Anestesisti-Rianimatori dipendentemente dal percorso del paziente. Nel periodo Gennaio 2015 – Ottobre 2016 sono stati inseriti 53 pazienti e tra questi 38 sono stati trattati con controllo attivo della temperatura. Gli altri 15 pazienti sono stati esclusivamente trattati con terapia farmacologica in caso di aumento della temperatura corporea $>37^{\circ}\text{C}$. Allo scopo di analizzare i dati dei pazienti con arresto cardiaco trasportati in Emodinamica durante MCE con massaggiatori meccanici è stata fatta un'analisi retrospettiva di tutti gli arresti cardiaci dall'introduzione di tali dispositivi (2009). Un totale di 183 pazienti di cui 23 trasportati in Emodinamica durante massaggio cardiaco esterno con massaggiatori meccanici.

3.3 Analisi statistica

Per l'analisi descrittiva e univariata è stato utilizzato SPSS 18[®] per Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois). Per l'analisi multivariata è stato utilizzato R[®] versione 2.14.2 (Vienna, Austria) con le seguenti librerie "rpart", "party" e "randomForest".

3.3.1 Statistica descrittiva

E' stata testata inizialmente la normalità di distribuzione delle variabili quantitative con il test di Kolmogorov-Smirnov. Nel caso di significatività del test sono state riportate le variabili in termini di mediana e scarto interquartile [IQR] riportando i valori al 25° percentile e 75° percentile. Nel caso opposto di non significatività del test sono stati riportati i valori di media \pm deviazione standard (DS).

Per le variabili categoriche sono stati riportati i valori assoluti e la frequenza percentuale (%).

3.3.2 Analisi Univariata

Per le variabili quantitative la verifica dell'assunto di differenza in distribuzione di gruppi indipendenti, è stata eseguita con il test di Mann-Whitney. E' stato invece utilizzato il test di Wilcoxon nella determinazione della differenza in distribuzione di variabili dipendenti in tempi diversi (test per dati appaiati).

L'indipendenza in distribuzione per le variabili categoriche è stata invece determinata mediante il test del chi-quadrato (χ^2).

La correlazione tra variabili quantitative è stata eseguita con il test di Bravais-Pearson (R).

E' stato inoltre calcolato il coefficiente di determinazione (R^2) per verificare la bontà dell'adattamento (fitting) del modello lineare ai dati osservati.

Un valore di p minore di 0.05 è stato considerato come significativo.

3.3.3 Analisi Multivariata

Data l'esigua numerosità campionaria, si sono preliminarmente testate le variabili significative all'analisi univariata per stimare gli outcome (neurologico e di sopravvivenza intraospedaliera), mediante l'utilizzo di metodiche statistiche basate sulla permutazione e test di

inclusione/esclusione delle stesse variabili nel modello, denominate Foreste Randomizzate Casuali.

Nello specifico variabili quantitative e qualitative utilizzate sono state dicotomizzate opportunamente e confrontate ricorsivamente e mediante un processo aleatorio per 9999 volte con il fine di individuare i migliori predittori in termini di stima delle previsioni (“accuracy”) e ridotta devianza (decremento medio dell’indice di Gini).

La costruzione di un modello di classificazione dell’outcome, rispetto ai predittori precedentemente individuati, è stata possibile mediante l’albero inferenziale condizionale (Conditional Inference Tree): insieme di metodiche statistiche per l’individuazione e la dicotomizzazione delle variabili utili per la stima dell’outcome.

4. RISULTATI

4.1 Sezione di ricerca epidemiologica

4.1.1 Epidemiologia dell'arresto cardiaco in Italia

La tabella I riporta i 9 studi epidemiologici italiani sull'arresto cardiaco extraospedaliero. Tutti gli studi sono provenienti dalle regioni del nord Italia. I dati di sopravvivenza non possono essere paragonati fra di loro visti i criteri di inclusione molto differenti [vedi 3° colonna della Tabella I]. Alcuni studi includono tutti gli arresti cardiaci extraospedalieri, altri solo da ritmo defibrillabile, altri solo i testimoniati e un altro ancora solo testimoniato da personale non sanitario comportando pertanto una notevole variazione dei dati di sopravvivenza. E' stato riportato per ogni studio il periodo di analisi, il tipo di popolazione studiata, la frequenza dell'arresto in pubblico, la percentuale di ritmo defibrillabile e della rianimazione da parte di astanti e infine la percentuale di ROSC e di sopravvivenza con outcome neurologico positivo (CPC 1-2).

La Tabella II riporta la stessa analisi della Tabella I per i paesi Europei (sono stati riportati i principali studi disponibili in letteratura dagli anni 2000 in poi). E' evidente una maggiore percentuale di BLS eseguito dagli astanti rispetto ai dati italiani. Tale dato, tanto più associato ai dati che

considerano i programmi PAD, chiaramente si associa ad una maggiore percentuale di ROSC e di sopravvivenza globale [vedi capitolo 5 Discussione].

Tabella I: studi italiani dagli anni '90 che riportano l'outcome dell'arresto cardiaco extraospedaliero

<i>Città o regione</i>	<i>Periodo</i>	<i>Popolazione studiata</i>	<i>AC in pubblico (%)</i>	<i>Ritmo defibrillabile (%)</i>	<i>BLS da astanti (%)</i>	<i>ROSC (%)</i>	<i>Sopravvivenza (CPC 1-2, %) (%)</i>
Torino [183]	1992-1994	BW-OHCA	14	32	28	18	9.7
Mestre [184]	1996-1997	BW-OHCA	ND	73	40	33	13
Piacenza [PAD] [185]	1999-2001	A-OHCA	13	16 [24]	ND	7.1 [13]	3.3 (2.4) [11 (8.4)]
Brescia [PAD] [186]	1997-2002	A-OHCA	14	30 [30]	21 [21]	7.2 [10]	1.4 (1.4) [4.4 (4.1)]
Forlì [PAD] [7]	1994-2005	BW-OHCA	26	50 [38]	ND	28 [ND]	15 (12) [(7.7)]
Friuli Venezia Giulia [high BLS skills] [8]	1994 e 2003-2004	Non-EMS W-OHCA	23	30 [20]	33 [25]	23 [27]	6.7 (5.5) [10.3 (6.2)]
Lombardia [enhanced EMS] [187]	2000 e 2003	A-OHCA	25	25 [14]	15 [22]	15 [24]	5.8 [3.4]
Cernusco sul Naviglio [188]	2003-2004	S-OHCA	ND	14	22	24	3.4
Bologna [189]	2004-2007	AW-OHCA	80	33	50	34	10

AC: arresto cardiaco; BLS: basic life support; ROSC: ritorno alla circolazione spontanea; CPC: cerebral performance category; BW-OHCA: bystander witnessed out-of-hospital cardiac arrest; PAD: public access to defibrillation; A-OHCA: all out-of-hospital cardiac arrest; Non-EMS W-OHCA: non emergency medical service witnessed out of hospital cardiac arrest; S-OHCA: out-of-hospital cardiac arrest with shockable rhythms; AW-OHCA: all witnessed out-of-hospital cardiac arrest.

Tabella II: principali studi europei che indagano l'efficacia dei programmi PAD (tra parentesi quadre i valori riferiti all'utilizzo dei programmi PAD)

<i>Paese</i>	<i>Periodo</i>	<i>Popolazione studiata</i>	<i>AC in pubblico (%)</i>	<i>Ritmo defibrillabile (%)</i>	<i>BLS da astanti (%)</i>	<i>ROSC (%)</i>	<i>Sopravvivenza (CPC 1-2, %) (%)</i>
Olanda [190]	2000-2002	W-OHCA	71	65 [67]	53 [47]	48 [57]	15 [18]
Norvegia [191]	2001-2005 e 2006-2008	A-OHCA	33	43 [47]	60 [73]	38 [43]	15 [24]
Svezia [192]	2005-2006	A-OHCA	35	21.3 [19]	33.7 [39]	26.9 [27.7]	4.4 [6.8]
Irlanda [193]	2004-2006	A-OHCA	8.7	39.3 [34.5]	33.6 [32.5]	6.8 [6.7]	3.8 [2.5]
Austria [194]	2002-2004	A-OHCA	45	47 [42]	9.6 [ND]	43.7 [ND]	4.5 [24]

Per gli acronimi vedi leggenda della Tabella I. W-OHCA: witnessed out of hospital cardiac arrest.

4.1.2 Survey del TTM e delle cure post arresto cardiaco nelle terapie intensive italiane

Delle 847 Terapia Intensive contattate, i dati completi sono stati ottenuti da 770 (91%). Di queste, 365 sono state escluse in quanto inleggibili come da metodologia dello studio [vedi paragrafo 3.1 Sezione di raccolta dati epidemiologici]. Delle 405 terapie intensive eleggibili 298 (73.6%) erano terapie intensive generali, 39 (9.6%) cardiologiche, 20 (4.9%) cardiocirurgiche, 18 (4.4%) neurochirurgiche, 13 (3.2%) pediatriche e 17 (4.2%) post operatorie [Figura 4.1 e 4.2].

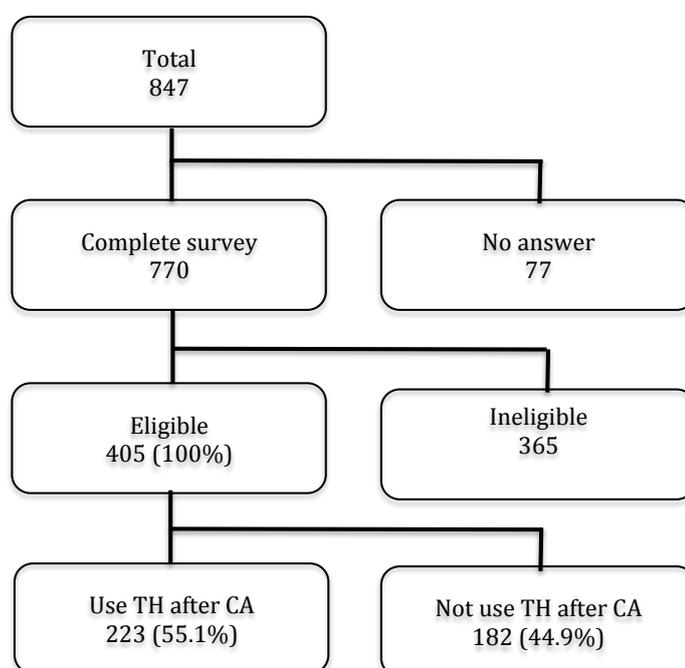


Figura 4.1: Risultati del questionario. Delle 405 terapie intensive eleggibili solo il 55.1% hanno implementato l'ipoteremia terapeutica nella loro pratica clinica. Le terapie intensive eleggibili sono quelle in un ospedale con un Pronto Soccorso, in grado di gestire pazienti intubati e che possono accogliere pazienti potenzialmente trattabili con ipoteremia terapeutica. **TH**, ipoteremia terapeutica; **CA**, arresto cardiaco; **ICU**, terapia intensiva.

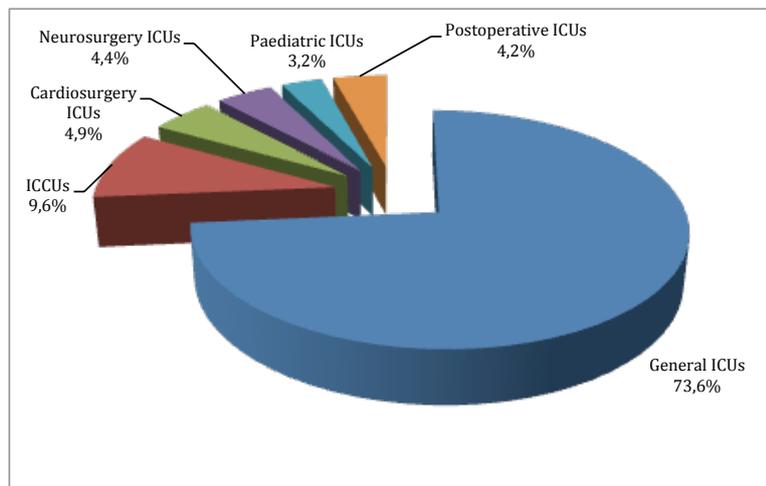


Figura 4.2: Distribuzione delle diverse tipologie di terapia intensiva risultate eleggibili alla survey. ICU, terapia intensiva; ICCU, terapia intensiva cardiologica.

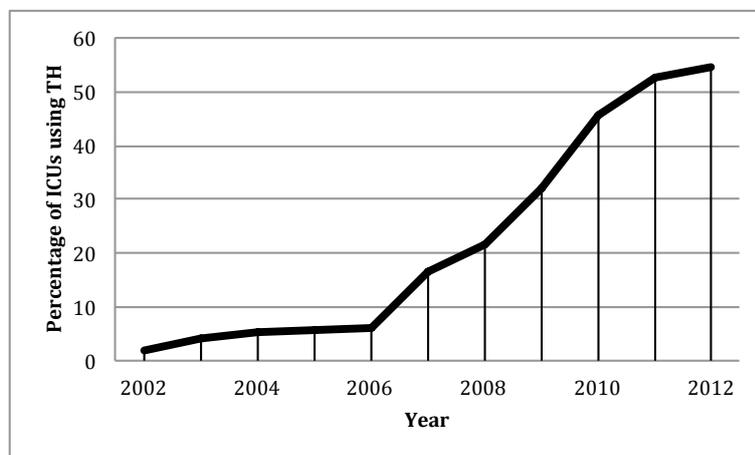


Figura 4.3: Trend di adozione dell'ipoteremia terapeutica nelle terapie intensive italiane. L'aumento dopo il 2006 è stato probabilmente dovuto alla pubblicazione delle linee guida europee e americane della rianimazione nel Dicembre 2015. TH, ipoteremia terapeutica; ICU, terapia intensiva.

Il numero totale di posti letti delle 405 terapie intensive eleggibili erano 3280 e il numero medio di posti letto a terapia intensiva era di 8 ± 3.6 letti. Ottantatré (20.5%) terapie intensive appartenevano ad ospedali universitari o affiliati all'Università.

Abbiamo stimato, dai dati raccolti, che dal 2002 al 2013 circa 7800 pazienti sono stati trattati con ipoteremia terapeutica post arresto cardiaco in Italia [Figura 4.3].

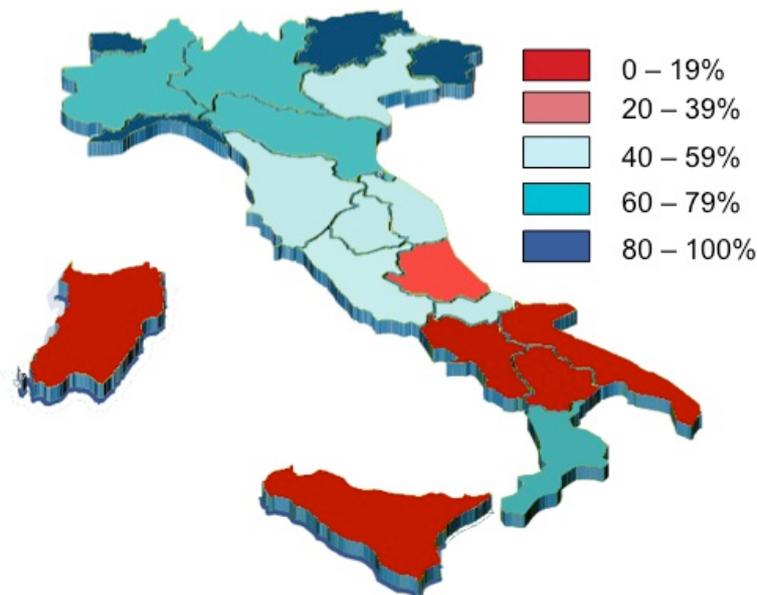


Figura 4.4: Percentuale delle terapie intensive che attuavano l'ipotermia terapeutica nelle 20 regioni italiane. Le terapie intensive delle regioni del nord hanno implementato l'ipotermia in misura maggiore rispetto a quelle del sud Italia.

La figura 4.4 mostra la percentuale di terapie intensive utilizzando l'ipotermia terapeutica nelle diverse regioni italiane. Le regioni del nord Italia hanno una percentuale di adozione dell'ipotermia terapeutica più alta rispetto alle regioni del sud Italia.

Nella Tabella III sono invece riportate la tipologia delle terapie intensive che usavano l'ipotermia terapeutica e la modalità di esecuzione.

Nella Tabella III emerge chiaramente come la maggior parte delle terapie intensive che attuavano l'ipotermia erano terapie intensive generali (179, 80.3%). L'induzione avveniva per la maggior parte all'arrivo del paziente in terapia intensiva (127, 56.9%) e indifferentemente per ritmi defibrillabili e non defibrillabili (185, 83%). Il 91% delle terapie intensive manteneva il paziente tra i 32 e i 34°C e l'84.3% adottava una durata del mantenimento di 24 ore. Alla fine della fase di mantenimento la maggior parte delle terapie intensive (70%) adottava una strategia di riscaldamento attivo controllato della durata di 13±9.6 ore. Vi era una ampia variabilità di metodica per il controllo della temperatura (liquidi freddi e metodiche di superficie per la maggiore) e della modalità di monitorizzare la temperatura corporea.

Tabella III: caratteristiche delle 223 terapie intensive che usano l'ipotermia terapeutica dopo arresto cardiaco e modalità di esecuzione.

<i>Variabili</i>	<i>Media ± DS o numero assoluto (%)</i>
<i>Tipologia di terapia intensiva</i>	
Generale	179 (80.3%)
Cardiologica	12 (5.4%)
Altra specialistica (neurochirurgica, cardiocirurgica, pediatrica, postoperatoria)	32 (14.3%)
Anni dall'adozione	3.6±2.5
Numero di pazienti/anno trattati	9.2±7.4
<i>Sede di induzione</i>	
Extraospedaliera	39 (17.5%)
Pronto Soccorso	57 (25.6%)
Terapia Intensiva	127 (56.9%)
<i>Ritmi dell'arresto trattati</i>	
Solo ritmi defibrillabili	36 (16.1%)
Solo ritmi non defibrillabili	2 (0.9%)
Entrambi	185 (83%)
<i>Temperatura target</i>	
32-34°C	203 (91%)
34-35°C	20 (9%)
<i>Durata della fase di mantenimento</i>	
12-23 ore	18 (8.1%)
24 ore	188 (84.3%)
25-36 ore	9 (4%)
> 37 ore	8 (3.6%)
<i>Riscaldamento</i>	
Passivo (non controllato)	67 (30%)
A velocità controllata	156 (70%)
Velocità (°C/ora)	0.41±0.28
<i>Metodo di raffreddamento</i>	
Induzione con liquidi freddi	165 (74%)
Di superficie dedicato	137 (61.4%)
Intravascolare	31 (13.9%)
Non specifico	55 (24.7%)

Misurazione della temperatura (più risposte possibili)

Rettale	32 (14.3%)
Vescicale	125 (56.1%)
Ascellare	12 (5.4%)
Timpanica	15 (6.7%)
Esofagea	94 (42.1%)
Intravascolare	25 (11.2%)

DS, deviazione standard.

Interessante è stato poi capire le motivazioni della non adozione: le due principali sono state la mancanza di una numerosità di pazienti tali da giustificare un investimento economico nel materiale (36.6%) e la mancanza di materiale dedicato (42.3%).

4.1.3 Aggiornamento della survey della TTM in Veneto

Tutte le terapie intensive generali e specialistiche afferenti alle 21 ULSS del Veneto sono state contattate nel Marzo del 2015 per verificare l'andamento dell'implementazione anche alla luce della recente pubblicazione del TTM trial.

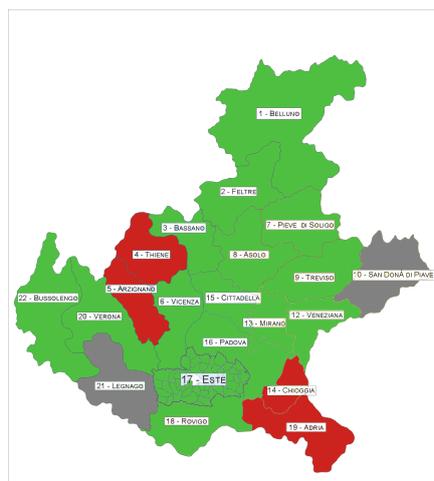


Figura 4.5: Implementazione dell'ipotermia terapeutica in Veneto nel 2015. In verde: ULSS all'interno delle quali le terapie intensive praticavano l'ipotermia terapeutica. In rosso: ULSS dove non veniva praticata l'ipotermia terapeutica nelle terapie intensive afferenti. In grigio: mancata risposta.

Si nota dalla Figura 4.5 come il 71.4% delle ULSS gli ospedali adottavano la gestione della temperatura target nei pazienti post arresto cardiaco, mentre il rimanente 9.5% non ha risposto alla survey.

4.1.4 Survey della TTM nel territorio

Delle 96 Centrali Operative italiane dei Servizi di Urgenza ed Emergenza Medica arruolate nello studio, 42 sono collocate nelle regioni settentrionali, 24 nel centro e le rimanenti 30 nel sud e isole. Nel periodo di arruolamento sono state ricevute 78 risposte (81.3%) e una è stata scartata in quanto non rispondeva alle domande poste. La figura 4.5 riporta lo stato di implementazione nazionale. Diciotto centrali operative (23.1%) affermavano che nel loro territorio di competenza veniva indotta l'ipotermia terapeutica. In 12 di queste (66.7%) esisteva un protocollo condiviso, 4 (22.2%) non avevano un protocollo definito e 2 (11.1%) non hanno risposto alla domanda. La maggior parte delle CO segue le raccomandazioni nell'induzione dell'ipotermia su qualsiasi ritmo di presentazione (14 CO, 77.7%). In un caso veniva affermato che l'ipotermia terapeutica veniva iniziata durante le fasi di ACLS. Le modalità più frequenti di induzione risultavano essere l'infusione di soluzioni cristalloidi fredde (66.7%) e l'applicazione di ghiaccio sulla cute (72.2%). Emergeva inoltre come nella maggior parte dei casi (61%), dopo aver indotto l'ipotermia, non veniva effettuato il controllo della temperatura corporea fino all'arrivo in P.S.. Nella maggior parte dei questionari (77.7%) venivano dichiarati meno di 20 pazienti/anno indotti in ipotermia nel territorio. Dall'analisi è emerso che 59 (75.6%) delle CO nazionali non inducono l'ipotermia terapeutica in fase preospedaliera. La motivazione maggiormente riportata era la mancanza di continuità intraospedaliera della terapia (18, 30.5%). In 31 casi (52.5%) veniva comunque contemplata un'implementazione futura mentre nel 45.8% dei casi non era stata considerata [Figura 4.6].

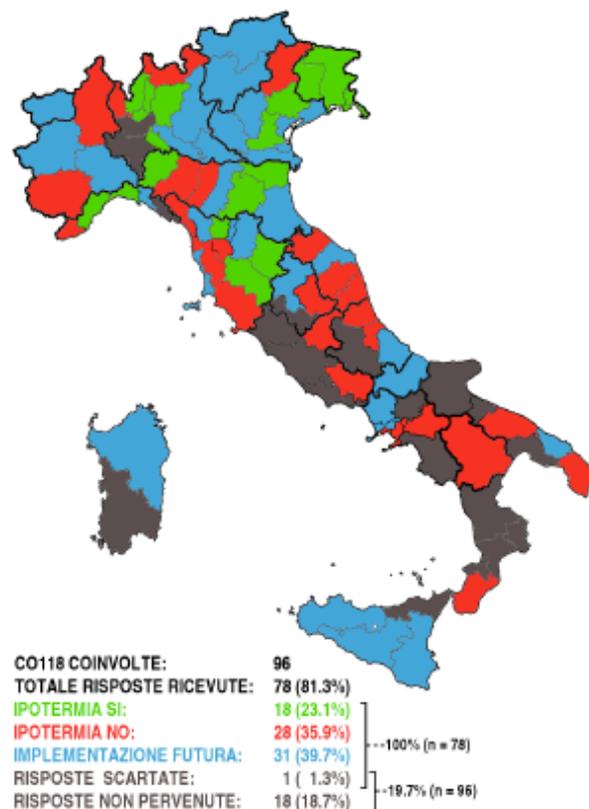


Figura 4.6: Suddivisione territoriale dei diversi servizi di Urgenza ed Emergenza Medica in Italia con rappresentazione dello stato di implementazione mediante il colore. Verde per chi attua l'ipotermia nel territorio, in azzurro chi stava lavorando per una futura implementazione e in rosso chi non aveva implementato e non aveva intenzione di iniziare una futura implementazione. In grigio le aree territoriali afferenti ad una Centrale Operativa che non ha risposto alla survey.

4.2 Sezione di ricerca clinica

4.2.1 Ricerca di predittori precoci di outcome neurologico

Dei 181 pazienti ricoverati presso l'Unità di Terapia Intensiva Cardiologica dell'Ospedale di Padova, 130 sono stati sottoposti ad ipotermia terapeutica. Dai dati generali di questa popolazione emerge come il genere maschile sia più rappresentato (83.3%), come l'AC sia stato testimoniato nel 71.5% dei casi e l'RCP sia stato iniziato da astanti nel 46% dei casi. Dei 130

pazienti trattati con ipotermia terapeutica sono stati considerati 119 pazienti in cui erano presenti i dati completi di outcome neurologico.

Tabella IV: analisi univariata per la sopravvivenza (sono stati riportati solo le variabili quantitative e binomiali risultate significative)

	<i>Outcome favorevole, n=59</i>	<i>Outcome sfavorevole, n=60</i>	<i>p</i>
Età	59±15.4	65.7±13	0.0001
Ipertensione arteriosa	29 (49.2%)	42 (70%)	0.028
Arresto assistito	49 (83.1%)	37 (61.6%)	0.006
Shock cardiogeno associato	5 (8.4%)	15 (25%)	0.011
NSE 24 ore	25.7 [15.1]	73 [84.9]	0.002
S100B a 24 ore	0.15 [0.14]	0.56 [1.07]	0.007
Presenza potenziali N20 bilateralmente	59 (100%)	40 (66.6%)	0.002

TI, terapia intensiva; FV, fibrillazione ventricolare; ROSC, ritorno alla circolazione spontanea.

Nella Tabella IV sono state riportate le caratteristiche della popolazione associate in maniera statisticamente significativa all'outcome. Tra queste ritroviamo l'età, la presenza di una storia positiva per ipertensione arteriosa, l'arresto testimoniato, la presenza di shock cardiogeno associato, i valori di NSE e S-100B a 24 ore e la presenza dei potenziali N20 bilateralmente. I parametri che si sono confermati significativi all'analisi multivariata sono l'età ($p=0.015$, OR 1.15, CI 95% 1.028-1.286) e i valori di NSE a 24 ore ($p=0.005$, OR 1.145, CI 95% 1.042-1.26).

L'analisi multivariata per l'evento esito neurologico alla dimissione ospedaliera mediante le Foreste Casuali mostra chiaramente come i maggiori predittori siano il valore di NSE a 24 ore, l'età e la proteina S-100B a 24 ore (buona accuratezza e ridotta devianza) [Figura 4.7]. Emerge infatti come valori di NSE a 24 ore >45.1 $\mu\text{g/L}$ e un'età >78 anni siano da soli forti predittori di un outcome neurologico sfavorevole (CPC 3-5). Dall'altro lato valori di NSE a 24 ore <45.1 $\mu\text{g/L}$, in un soggetto con un'età <78 anni con

valori di S-100B a 24 ore $<0.31 \mu\text{g/L}$ sono fortemente indicativi, già dopo 24 ore, di un buon outcome neurologico.

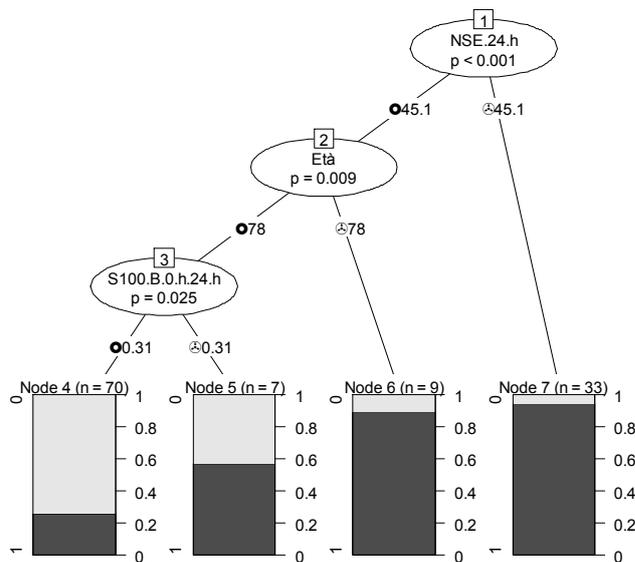


Figura 4.7: analisi di classificazione ad albero che permette di capire come un valore di NSE $>45.1 \mu\text{g/L}$ e un'età >78 anni sono predittivi di outcome neurologico sfavorevole (CPC 3-5). Valori di NSE $<45.1 \mu\text{g/L}$ associati ad una età <78 anni e valori di S100B $<0.31 \mu\text{g/L}$ sono fortemente indicativi, già dopo 24 ore, di un buon outcome neurologico.

4.2.2 Valutazione della variazione del flusso coronarico durante ipotermia

Le caratteristiche generali della sottopopolazione analizzata è mostrata nella tabella V. La maggior parte dei pazienti (73.4%) ha avuto un arresto cardiaco da ritmo defibrillabile ma solo pochi pazienti (33.3%) sono stati rianimati dagli astanti prima dell'arrivo del soccorso avanzato. Diciannove pazienti (63.4%) ritrovavano come causa dell'AC una SCA e la coronarografia è stata eseguita in tutti i pazienti entro le 24 ore. Tredici pazienti (43.3%) sono stati sottoposti ad angioplastica con impianto di stent o sulla coronaria destra o sull'arteria circonflessa.

La temperatura media all'ingresso in Terapia Intensiva Cardiologica era $35.2 \pm 0.9 \text{ }^\circ\text{C}$ e una temperatura $<34^\circ\text{C}$ è stata raggiunta in 3.7 ± 1.9 ore dopo l'AC [Tabella VI]. Il trend medio della temperatura dei pazienti è

mostrata nella parte superiore della figura 4.8. Sei dei 30 pazienti sono deceduti durante la degenza in Terapia Intensiva Cardiologica.

Tabella V: caratteristiche cliniche e dell'arresto cardiaco della popolazione studiata

<i>Variabili</i>	<i>Media ± DS o mediana [IQR] o numero assoluto (%)</i> <i>n=30</i>
<i>Età, anni</i>	
Media	59.9±13.3
Min-max	27 – 81
Genere maschile	25 (83.3%)
Ritmi di esordio FV-TV	22 (73.4%)
DC-shock, numero	3 [0-11]
AC in corso di SCA	19 (63.4%)
Coronarografia	30 (100%)
PTCA	13 (43.3%)
Picco di Troponina I, µg/L	11.5 [0.18-242]
Mortalità intraospedaliera	6 (20%)

DS, deviazione standard; *IQR*, range interquartile; *FV*, fibrillazione ventricolare; *TV*, tachicardia ventricolare; *AC*, arresto cardiaco; *SCA*, sindrome coronarica acuta; *PTCA*, angioplastica percutanea coronarica.

L'emoglobina e i valori di pH erano simili durante le due determinazioni della velocità del flusso coronarico (p=0.2 e p=0.163 rispettivamente), come lo era anche il numero degli inotropi (p=0.104).

Tabella VI: caratteristiche dell'ipotermia nella popolazione studiata

<i>Variabili</i>	<i>Media ± DS o mediana [min-max]</i> <i>n=30</i>
Temperatura media al ricovero in Terapia Intensiva Cardiologica, °C	35.2±0.9
Tempo di raggiungimento di una temperatura <34°C, ore	3.7±1.9
Temperatura media alla 1° determinazione della VFC, °C	32.5 [32-34]
Temperatura media alla 2° determinazione della VFC, °C	36.9 [36-37.8]

DS, deviazione standard; *VFC*, velocità del flusso coronarico.

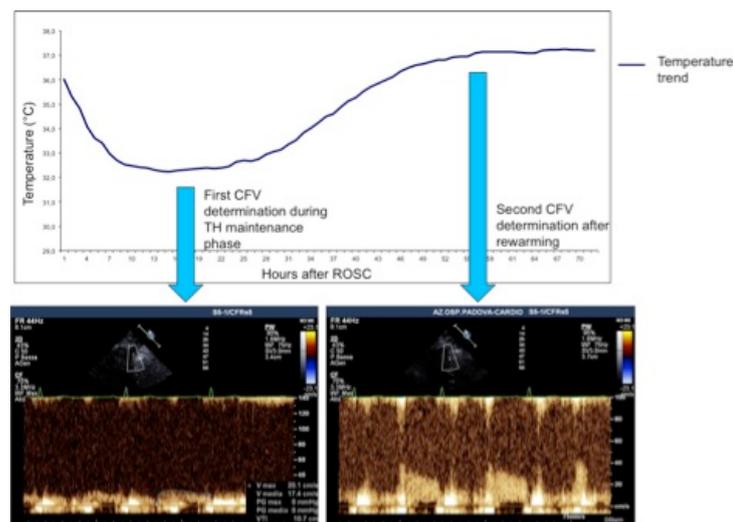


Figura 4.8: Tempistica della determinazione della velocità del flusso coronarico durante il processo di ipotermia terapeutica. Nella parte alta della figura: temperatura media dei 30 pazienti arruolati allo studio e il momento della determinazione della VFC (freccia). Nella parte bassa: esempio della traccia Doppler dallo stesso paziente durante la fase di mantenimento dell'ipotermia (sinistra) e dopo il riscaldamento (destra). **ROSC**, ritorno alla circolazione spontanea.

L'analisi ha mostrato un'incremento della frequenza cardiaca dalla condizione di ipotermia a quella di normotermia (67 ± 16 batt/min vs. 84 ± 17 batt/min, $p < 0.0001$), come la pressione sistolica (103 ± 15 mmHg vs. 124 ± 21 mmHg, $p < 0.0001$) e conseguentemente il doppio prodotto (6837 ± 1675 vs. 10475 ± 2813 , $p < 0.0001$). I volumi ventricolari sinistri non sono invece risultati affetti dalla variazione della temperatura ($p = 0.96$ per il volume telediastolico, $p = 0.133$ per il volume telesistolico), mentre la frazione d'eiezione si riduceva significativamente con la riduzione della temperatura ($46.4 \pm 9.8\%$ nella condizione di normotermia vs. $38.8 \pm 8.3\%$ in corso di ipotermia lieve, $p = 0.03$). La velocità del flusso coronarico durante la fase di mantenimento dell'ipotermia (32.5 °C [32–34]) risultava significativamente più bassa rispetto alla condizione di normotermia (36.9 °C [36–37.8]) (13.4 ± 4.1 cm/s vs. 23 ± 7.8 cm/s, $p < 0.0001$) [Figura 4.9 a sinistra]. L'indice di riduzione della velocità del flusso coronarico (la percentuale media di riduzione della velocità del flusso coronarico per ogni °C di riduzione della temperatura corporea) era di $9.5 \pm 3.5\%$.

All'analisi di regressione lineare non aggiustata, si osservava una stretta correlazione tra $\Delta\text{CFV}\%$ e $\Delta\text{RPP}\%$ in ipotermia e dopo il riscaldamento ($\Delta\text{CFV}\% = 0.197 + 0.977 * \Delta\text{RPP}\%$, $95\% \text{CI} = (0.713; 1.24)$, $r = 0.81$, $p < 0.0001$) [Figura 4.9 a destra].

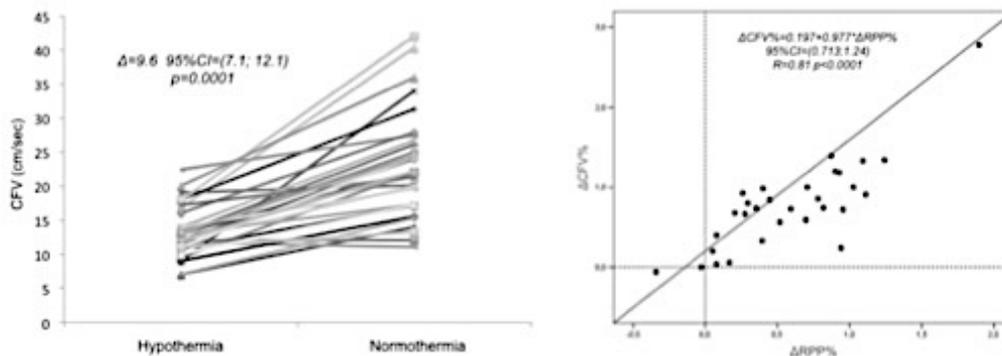


Figura 4.9: a sinistra: rappresentazione delle diverse velocità del flusso coronarico dei diversi pazienti in ipotermia e alla normotermia. A destra: analisi di regressione lineare tra la variazione della velocità del flusso coronarico e del doppio prodotto in ipotermia e dopo il riscaldamento.

La riproducibilità intra e inter-operatore della misura della CFV è stata testata ripetendo la valutazione della CFV due volte dallo stesso operatore e da un altro operatore. La riproducibilità intra-operatore della determinazione della CFV durante ipotermia è risultata elevata ($r = 0.91$, $\text{SEE} = 0.12$, $\text{ICC} = 0.96$) come anche quella alla normotermia ($r = 0.93$, $\text{SEE} = 0.11$, $\text{ICC} = 0.98$). La riproducibilità inter-operatore è risultata anch'essa alta durante ipotermia ($r = 0.88$, $\text{SEE} = 0.13$, $\text{ICC} = 0.92$) e alla normotermia ($r = 0.91$, $\text{SEE} = 0.12$, $\text{ICC} = 0.95$).

4.2.3 Valutazione dei fattori prognostici nei pazienti rianimati con i massaggiatori meccanici

Dal 2009 sono stati inclusi nel registro dell'arresto cardiaco dell'Ospedale di Treviso 183 pazienti con AC intra (12%) ed extraospedaliero (88%). L'età media è di 64 ± 18 anni. Tutti gli arresti cardiaci erano da verosimile o confermata causa cardiaca: in 73% dei casi si è trattato di infarto miocardico con ST sopraslivellato. In 23 di questi pazienti (12.5%) è stato

necessario il posizionamento di LUCAS per il trasporto (nel 92% direttamente in emodinamica). Nel 47.8% di questi la coronarografia è stata iniziata in presenza di circolazione spontanea (ROSC) mentre in altri è stata eseguita durante MCE con LUCAS. Nel 13% dei casi è stato posizionato l'ECMO. La sopravvivenza alla dimissione dalla terapia intensiva dei pazienti sottoposti al MCE con LUCAS è stata del 34.8% vs 67.7% dei pazienti non massaggiati con LUCAS. I fattori maggiormente correlati alla sopravvivenza all'analisi multivariata sono risultati essere l'ottenimento del ROSC prima dell'inizio della coronarografia (indipendentemente dalla durata del periodo di "low-flow") e un pH arterioso più elevato all'ingresso ($p=0.001$ e $p=0.03$ rispettivamente) [Tabella VII].

Tabella VII: analisi multivariata dei fattori correlati alla sopravvivenza nei pazienti con AC sottoposti a compressioni toraciche con LUCAS

	<i>Dimessi vivi dalla TI, n=8</i>	<i>Deceduti, n=15</i>	<i>p</i>
Età	63±11	60±12	0.83
Genere maschile	75%	100%	0.3
Arresto testimoniato	8 (100%)	11 (73.3%)	0.28
FV	100%	80%	0.53
pH all'ingresso	7.21±0.28	6.84±0.71	0.03
Lattati	6.8±3.2	9.2±5.2	0.056
ROSC prima della coronarografia	80%	25%	0.001

TI, terapia intensiva; FV, fibrillazione ventricolare; ROSC, ritorno alla circolazione spontanea.

5. DISCUSSIONE

L'arresto cardiaco è una condizione patologica caratterizzata dall'assenza di attività meccanica del cuore in presenza o meno di attività elettrica. Necessita di un intervento emergente atto a evitare in primo luogo la prolungata assenza di flusso cerebrale, causa di gravi danni neurologici, oltre che ripristinare la circolazione spontanea. L'interesse nei confronti di questa patologia in fase acuta e nelle immediate fasi dopo il ROSC è andato ad aumentare negli ultimi 20 anni con un aumento esponenziale delle pubblicazioni in quest'ambito censite in PubMed. Molti sono comunque gli argomenti che lasciano spazio a ulteriori ricerche e approfondimenti. Proprio da questo principio parte tutto il percorso di questo dottorato di ricerca.

La finalità delle diverse ricerche effettuate è stata quella di indagare, sotto diversi aspetti, l'impatto dell'arresto cardiaco, la modalità di trattamento dei pazienti durante AC (anche mediante l'utilizzo di strategie terapeutiche avanzate) e nelle fasi post ROSC ricercando una modalità di previsione precoce dell'outcome neurologico. Questo progetto si è svolto nell'arco di un periodo di 4 anni in due Terapie Intensive Cardiologiche del Veneto: Padova e Treviso.

E' fondamentale, alla base di qualsiasi ricerca, conoscere l'epidemiologia della problematica che si affronta. Il primo passo della ricerca è stato pertanto mirato a conoscere l'incidenza dell'AC, l'approccio alla problematica in acuto, l'impatto della rianimazione precoce e dei sistemi di

accesso pubblico alla defibrillazione e la sopravvivenza globale. Mediante una ricerca su PubMed sono state raccolte le pubblicazioni di tipo epidemiologico riportanti i dati sulla sopravvivenza dell'arresto cardiaco extraospedaliero dai primi anni '80 ad oggi. Emerge come l'incidenza dell'AC in Italia sembra assestarsi tra il 95 e l'87 casi/100000 persone/anno dimostrando come sia una problematica tutt'altro che irrilevante tanto più nell'ottica dei dati di mortalità e morbidità (oltre l'87% dei pazienti muore o sopravvive riportando gravi deficit neurologici) e con un'incredibile scarso intervento in fase acuta da chi assiste all'episodio (astanti) (solamente una percentuale che va dal 15 al 50% dei pazienti colpiti da AC viene sottoposto a RCP di base prima dell'arrivo del soccorso avanzato). Stiamo inoltre assistendo ad una progressiva riduzione dei ritmi defibrillabili come esordio dell'arresto cardiaco con una percentuale attualmente inferiore al 50% [8].

Numerosi dati in letteratura sono concordi nel ritenere come le prime fasi dell'arresto cardiaco siano fondamentali nel determinare la sopravvivenza del paziente [196]. A conferma di questo dato emerge, dalla nostra ricerca, come più alta è la percentuale di RCP da parte degli astanti e l'utilizzo dei sistemi PAD, maggiore è la sopravvivenza del paziente dopo un AC. Tra le due la maggiore correlazione sembra esserci con lo sviluppo dei sistemi PAD e, a questo proposito, sono particolarmente significativi i dati Europei di confronto fra sopravvivenza prima e dopo l'implementazione dei sistemi PAD, dove le percentuali di sopravvivenza sono arrivate a quintuplicare [Tabella I] [197]. L'appello che deve essere lanciato alla luce di questi dati è che la popolazione deve essere istruita nel pronto riconoscimento e trattamento dell'arresto cardiaco soprattutto mediante lo sviluppo dei progetti PAD nel territorio uniti da una rete il cui fulcro è costituito dalle Centrali Operative dei diversi Servizi di Emergenza ed Urgenza territoriali (chiamati 118 e che a breve vedranno l'unificazione con gli altri sistemi di emergenza sotto il numero unico 112). Con lo stesso principio si sta diffondendo e sta diventando procedura di routine, l'istruzione telefonica dell'astante ad eseguire le compressioni toraciche e all'utilizzo del defibrillatore quando si sospetta un arresto cardiaco. Sfortunatamente, come in molti altri ambiti di innovazione, anche in tema di cultura della rianimazione cardiopolmonare, l'Italia si colloca come un

fanalino di coda in Europa, motivo in più per sviluppare a livello istituzionale qualche utile progetto, prendendo esempio dagli altri paesi europei. L'ideale sarebbe istruire obbligatoriamente gli scolari delle scuole medie al riconoscimento e trattamento dell'arresto cardiaco anche mediante l'utilizzo dei defibrillatori semiautomatici, che dovrebbero essere distribuiti a tappeto nelle nostre città, nei luoghi particolarmente a rischio o affollati. In caso di sospetto arresto cardiaco la RCP deve essere iniziata il più presto possibile e il SUEM dovrebbe istruire gli astanti ad una buona RCP e a recuperare il defibrillatore semiautomatico più vicino. A questo scopo, negli ultimi anni sono nate diverse associazioni/comitati di volontariato con l'obiettivo di divulgare la rianimazione cardiopolmonare e raccogliere fondi per acquistare e distribuire i defibrillatori. Un esempio è costituito dal comitato "Padova fa battere il cuore" che recentemente è riuscito a distribuire in molte farmacie della città di Padova diversi defibrillatori, censiti a livello della Centrale Operativa del SUEM di Padova.

Da quanto appena detto è chiaro come la maggior parte della "partita" dell'arresto cardiaco la si giochi nelle primissime fasi. A volte però pur in presenza di una tempestiva ed efficace RCP e di una defibrillazione con intervento avanzato precoci, non si riesce ad ottenere un ROSC. La normale modalità operativa adottata dal SUEM a livello internazionale fino a qualche anno fa era la strategia "stay & play" cioè adottare tutte le misure per poter ottenere il ROSC nella sede dell'arresto cardiaco e trasportare il paziente in ambulanza solo dopo l'ottenimento di un circolo spontaneo efficace. Questa metodica si basava sulla difficoltà oggettiva a continuare la rianimazione durante il trasporto in ambulanza e sul fatto che gli strumenti a disposizione in ambulanza erano sostanzialmente gli stessi possibili in sede intraospedaliera. Da alcuni anni questo concetto è cambiato, in primis grazie alla commercializzazione dei dispositivi per le compressioni toraciche meccaniche che sono in grado di garantire delle compressioni toraciche di alta qualità anche in situazioni avverse come può essere il trasporto in ambulanza o in elicottero. Questi dispositivi sono in grado di erogare compressioni toraciche come da raccomandazioni internazionali, liberando le mani dei soccorritori e quindi evitando la fatica con conseguente riduzione dell'efficacia e permettendo una RCP di lunga durata potendo spostare il

paziente dal territorio in Pronto Soccorso oppure direttamente in sala di emodinamica oppure tra diversi reparti ospedalieri. I dati in letteratura sembrano concordi nel ritenere come i massaggiatori meccanici rappresentino una valida alternativa alla RCP manuale quando questa non riesce a garantire compressioni toraciche di alta qualità. Non vi è pertanto la raccomandazione, al momento attuale, di utilizzarli in maniera routinaria nell'AC [198]. Pur con questa indicazione sono comunque molto scarsi i dati di fattibilità dell'utilizzo dei massaggiatori meccanici durante angiografia coronarica in sala di emodinamica [199]. All'Ospedale di Treviso, dal 2009 le ambulanze del SUEM sono state dotate di massaggiatore meccanico LUCAS. A partire dall'introduzione di tali dispositivi, sono stati ricoverati un totale di 183 pazienti colpiti da arresto cardiaco da verosimile causa cardiaca e tra questi, 23 pazienti sono stati trasportati dal territorio o da altri reparti dell'Ospedale durante A-CPR con LUCAS. Il razionale di questa metodica è quella di poter trattare il paziente con angioplastica primaria oppure posizionamento di ECMO, nella speranza di poter ottenere il ROSC. I dati di sopravvivenza sono confortanti con un 34.8% dei pazienti dimessi vivi dalla Terapia Intensiva (cardiologica o generale). I fattori maggiormente correlati alla sopravvivenza sono risultati essere l'ottenimento del ROSC prima della puntura arteriosa per la coronarografia e valori più elevati di pH all'ingresso. L'unico studio osservazione presente in letteratura riporta una sopravvivenza lievemente più bassa (28%) [199]. Questi dati sono davvero molto entusiasmanti in quanto questi pazienti erano sostanzialmente deceduti se adottata la precedente strategia "stay & play". Nella nostra realtà, grazie all'attuazione di questo protocollo, ben 8 pazienti sono riusciti a riabbracciare i loro cari. Anche i nostri dati pertanto si allineano con quanto detto in letteratura di come questi apparecchi sono ottimi ausili per la rianimazione cardiopolmonare quando calati in un protocollo multidisciplinare condiviso (che preveda lo "scoop & run"), con lo scopo di poter attuare una angioplastica urgente in caso di problematica coronarica oppure di poter applicare un'ECMO. Nell'esperienza della Cardiologia dell'Ospedale di Treviso il 13% dei pazienti con AC rianimati con LUCAS è stato sottoposto ad impianto di ECMO con una sopravvivenza del 33.3% in questo limitato gruppo di pazienti.

Una volta ottenuto il ROSC nel paziente colpito da AC, è fondamentale mettere in atto tutte quelle terapie raggruppate sotto il nome di *cure post arresto cardiaco*. Queste cure sono estesamente spiegate nella parte introduttiva [vedi paragrafo 1.2.2 Cure post arresto cardiaco]. Anche in questa sezione di ricerca del dottorato si è voluti partire da un'indagine conoscitiva epidemiologica. E' così che è nata l'idea, tra il 2012 e il 2013, grazie al contributo del GiViTI (Gruppo Italiano di Valutazione delle Terapie Intensive) e dell'ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri), di effettuare la survey dell'ipotermia terapeutica e delle cure post arresto cardiaco che ci ha permesso di capire il grado di implementazione delle moderne cure post arresto cardiaco nelle terapie intensive italiane anche in rapporto agli altri paesi europei. E' emerso come solo il 55.1% delle terapie intensive italiane nel 2013 utilizzava routinariamente l'ipotermia terapeutica, mediante l'utilizzo di presidi dedicati, per ottenere un attivo controllo della temperatura nei pazienti resuscitati da un AC. Un dato chiaramente in aumento (3.4 volte in più) rispetto alla precedente della survey del 2007 dove solo il 16% utilizzava l'ipotermia con una percentuale di incremento stimata del 68% annuo. Il confronto con gli altri paesi europei ha mostrato, anche in questo caso, un ritardo di implementazione italiano. In Europa l'Italia si collocava penultima seguita dalla Polonia e molto distante dalla scandinavia, dall'Olanda e dall'Inghilterra che mostravano percentuali di oltre l'80% di utilizzo ciascuna. I dati della survey nazionale dell'ipotermia terapeutica sono stati pubblicati su *Resuscitation*, il giornale inglese a più alto impact factor in tema di arresto cardiaco [200]. Come recentemente è stato dimostrato da un importante trial clinico (TTM trial) il controllo della temperatura a 33°C è in grado di dare gli stessi benefici del controllo a 36°C [vedi paragrafo 1.2.3 Gestione della temperatura target]. Questo ha portato innanzitutto ad una modifica del nome ipotermia terapeutica a gestione della temperatura target o TTM. Il TTM trial ha dimostrato come l'elemento più importante sia controllare la temperatura sotto i 36°C con il principale scopo di evitare l'ipertermia, noto fattore in grado di peggiorare il danno da ischemia-riperfusione. L'aver implementato il concetto dell'ipotermia terapeutica è stato comunque, a nostro avviso, un passo fondamentale grazie al quale si è

iniziato a porre attenzione alla fase post arresto cardiaco, non solo con il controllo della temperatura ma con una serie di controlli e monitorizzazioni seriate. Il concetto è pertanto evoluto da un'attesa passiva del risveglio del paziente all'attivo controllo multiparametrico per ridurre al minimo il danno cerebrale (in particolare quello da ischemia-riperfusione) e aumentare la probabilità di risveglio con quadro neurologico integro.

Nella survey nazionale dell'ipotermia nelle terapie intensive Italiane emergeva una differenza di implementazione tra regioni del nord e del sud con una maggiore percentuale di implementazione nel nord [Figura 4.4]. Il Veneto sembrava discostarsi da questo trend con una percentuale in linea con le regioni del centro Italia. Allo scopo di monitorizzare l'andamento nel tempo dell'implementazione delle cure post arresto cardiaco nella regione Veneto, dopo la pubblicazione del TTM trial, nel 2015 è stata riproposta l'indagine a livello regionale che ha mostrato un marcato incremento della percentuale di terapie intensive che attuavano il controllo della temperatura target (71.4% nel 2015 vs 57.1% nel 2013).

La survey dell'ipotermia ha visto, a seguire, anche la parte extraospedaliera che si è svolta mediante invio di un questionario a tutte le 96 Centrali Operative del 118 in Italia per indagare in quale percentuale l'ipotermia terapeutica veniva indotta nel territorio da parte dei sistemi di Urgenza ed Emergenza. La percentuale di risposta alla survey è stata dell'80.2%. E' emerso come solo il 22% delle CO induceva l'ipotermia terapeutica nel territorio e un altro 40.3% era in fase di implementazione. I metodi più utilizzati erano l'applicazione di ghiaccio sulla superficie corporea e l'infusione di liquidi freddi. Questa ricerca è stata oggetto di una tesi di laurea infermieristica.

L'ambito dell'arresto cardiaco sicuramente più intrigante è la determinazione precoce della prognosi che è stato un altro obiettivo di ricerca di questo dottorato. I dati in letteratura [vedi 1.2.3.6. Valutazione neurologica del paziente dopo TTM] sono concordi nell'affermare che una precisa prognosi neurologica non può essere determinata prima delle 72 ore post arresto cardiaco [166]. Rimane comunque molto interessante poter predire l'outcome con una buona accuratezza anche nelle ore precedenti, magari durante la fase di controllo della temperatura. Poter prevedere

l'outcome assume un'importanza cruciale per due ordini di motivi: familiari (in quanto è importante poter già indirizzare i famigliari della vittima verso il possibile outcome) e clinici (indirizzando l'intensità delle cure a seconda della possibilità di sopravvivenza). Per poter condurre questa ricerca sono stati analizzati i dati dei pazienti post arresto cardiaco inseriti nel database della Terapia Intensiva Cardiologica di Padova.

In 6 anni e 11 mesi in cui l'ipotermia terapeutica è stata attuata nell'UCIC di Padova, 181 pazienti (età media circa 62 anni) sono stati trattati e, in linea con l'evidenza internazionale, gli uomini sono i protagonisti di questo fenomeno, colpiti nell'83.3% dei casi. Tale diversità viene spiegata in letteratura dal fatto che le donne tendono con più frequenza ad avere un arresto cardiaco in luogo privato, non testimoniato e con ritmi di esordio non defibrillabili che giustificano la minore probabilità di successo della rianimazione nel territorio del genere femminile [50]. Le caratteristiche dell'arresto cardiaco sono tutte molto dipendenti dalla selezione dei pazienti. Sono dati ottimi e auspicabili quelli ottenuti dall'analisi di questo studio: un arresto cardiaco testimoniato in circa il 71.5% dei casi, con la rianimazione cardiopolmonare iniziata dagli astanti nel 46% è un buon risultato, ma c'è ancora molto spazio per migliorare! E proprio per questo motivo si ribadisce il concetto dell'importanza di intraprendere dei provvedimenti a livello istituzionale. Addestrare tutta la popolazione alla RCP, fornendo i luoghi pubblici e i privati molto frequentati di defibrillatori semiautomatici, sembra essere la chiave per la riduzione della mortalità da arresto cardiaco extraospedaliero [50] [52] [197]. Nessun paziente del gruppo analizzato è stato però defibrillato prima dell'arrivo del sistema di emergenza, elemento che permette di capire la bassissima diffusione di tali apparecchi nel territorio padovano. La frase adottata nell'infarto miocardico acuto "il tempo è muscolo" vale anche nell'arresto cardiaco: "il tempo è muscolo e tessuto nervoso". Dai dati raccolti emerge come i maggiori predittori di outcome neurologico sfavorevole, tra quelli testati, sono i valori di NSE e di proteina S-100B a 24 ore e l'età. In particolare, dall'analisi multivariata, un outcome neurologico sfavorevole alla dimissione ospedaliera viene predetto da valori di NSE >45.1 µg/L (p=0.024). Un outcome neurologico favorevole è invece predetto da valori di NSE <45.1 µg/L (p<0.001) associati ad una età del

paziente <78 anni e con valori di S-100B non superiori a 0.31 µg/L. Pertanto la combinazione dei valori dell'NSE e dell'S-100B a 24 ore sono elementi di notevole aiuto nel predire l'outcome neurologico del paziente già nelle primissime fasi post ROSC, quando indagini più precise non possono essere eseguite per inattendibilità dei dati in questo contesto (EEG) o per difficoltà tecniche (risonanza magnetica cerebrale).

La valutazione, in un gruppo selezionato di questi pazienti, della velocità del flusso coronarico durante ipotermia e alla normotermia ha permesso di capire come la riduzione della temperatura ha sul cuore un effetto simil beta-bloccante quindi capace di ridurre la frequenza cardiaca ($p<0.0001$), la pressione arteriosa ($p<0.0001$) pur con un aumento delle resistenze vascolari periferiche, la contrattilità, il lavoro del cuore (doppio prodotto) e quindi l'estrazione di ossigeno miocardico. Parallelamente a questo, anche la velocità media del flusso coronarico durante IT e alla normotermia subisce una variazione importante ($p<0.0001$), chiaro segno di fine autoregolazione del flusso coronarico in base alle richieste di ossigeno miocardico. Questo dato permette di capire come il cuore potrebbe essere protetto dal danno da ischemia-riperfusion e ad opera della riduzione della temperatura, aprendo pertanto le porte a possibili altre ricerche.

Anche se l'entusiasmo nei confronti dell'ipotermia terapeutica dopo il TTM trial sembra essersi marcatamente ridotto sembra davvero molto importante non abbandonare completamente la strada dell'ipotermia terapeutica in quanto i dati fisiopatologici di base sono chiaramente positivi ma probabilmente non si è ancora riusciti a "dosare" in maniera ottimale tale metodica terapeutica contestualizzandola allo specifico paziente. E' possibile che alcuni pazienti non ne possano beneficiare e altri potrebbero invece avere un'ottima risposta. E' possibile che si possa assistere ad una ripresa dell'ipotermia come strategia terapeutica nelle situazioni in cui la riduzione del metabolismo energetico potrebbe essere la chiave di volta per la preservazione del danno d'organo. Sono infatti in corso studi di applicazione dell'ipotermia terapeutica nel post infarto miocardico [201], post ictus cerebrale, nelle ustioni estese e addirittura nello shock cardiogeno [202].

Questo studio presenta dei limiti già accennati durante la trattazione. Il primo è rappresentato dalla bassa numerosità del campione per alcuni ambiti di ricerca con le conseguenze statistiche che ne possono derivare (velocità del flusso coronarico).

In merito alle survey dell'ipotermia le percentuali di risposta sono discrete ma non complete (comunque maggiori dell'80%).

L'analisi statistica con le Foreste Casuali non prevede l'assenza di dati per cui l'analisi multivariata riguardo l'outcome neurologico in relazione all'NSE e all'S-100B, è stata eseguita nei 119 pazienti in cui disponevamo dei valori completi.

6. CONCLUSIONI

La diffusione della cultura della rianimazione cardiopolmonare e dei sistemi di accesso pubblico alla defibrillazione permettono di migliorare notevolmente le possibilità di sopravvivenza dei pazienti colpiti da arresto cardiaco nel territorio. I traguardi terapeutici degli ultimi anni nell'ambito dell'ACLS e delle cure post arresto cardiaco permettono anch'esse di aumentare ulteriormente le possibilità di sopravvivenza di questi pazienti. In particolare la diffusione dei massaggiatori meccanici ha aperto la strada per una strategia "scoop & run" con la possibilità, in un contesto multidisciplinare condiviso, di poter trasportare i pazienti in arresto cardiaco dal territorio in sala di emodinamica allo scopo di poter riaprire la coronaria 'culprit', in caso di arresto cardiaco da infarto miocardico, oppure di poter posizionare un sistema di assistenza circolatoria (es. ECMO). L'integrazione di una buona cultura della defibrillazione, i sistemi PAD, l'ACLS e le cure post arresto cardiaco rappresenta la catena essenziale per migliorare la prognosi dei pazienti colpiti. Sfortunatamente l'Italia appare tra i paesi europei più arretrati in tema di diffusione della cultura dell'arresto cardiaco e di implementazione delle cure post arresto cardiaco.

La riduzione della temperatura corporea, componente fondamentale delle cure post arresto cardiaco, ha permesso di osservare, a livello coronarico, la presenza di una fine autoregolazione dell'apporto di sangue (misurata con la velocità del flusso coronarico). Tale dato è particolarmente

evidente quando si confrontano, grazie all'ipotermia, due situazioni in cui il metabolismo energetico è completamente differente (durante e dopo l'ipotermia). Tale autoregolazione sembra intrinseca al sistema circolatorio del cuore in quanto presente in pazienti sottoposti a sedazione, pertanto con minime influenze dal sistema autonomico e dagli ormoni dello stress. Questa evidenza permette di pensare alla riduzione della temperatura corporea come un potenziale in grado di mitigare il danno da ischemia-riperfusion miocardico.

Una delle esigenze maggiori che il trattamento quotidiano dei pazienti post arresto cardiaco richiede è la possibilità di poter predire l'outcome neurologico in tempi brevi. Questi dati sono importanti per due motivi principali: possibilità di informare adeguatamente la famiglia e congruo investimento delle risorse. A tal proposito emergono l'età, i valori di Enolasi Neurone Specifica e della proteina S-100B come principali fattori che variamente combinati tra di loro permettono di predire la prognosi già a 24 ore dopo l'arresto cardiaco.

BIBLIOGRAFIA

[1] Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa). *Circulation* 2004; 110: 3385-97

[2] Cummins RO, Chamberlain D, Hazinski MF, et al. Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on in-hospital resuscitation: the in-hospital "Utstein style". A statement for healthcare professionals from the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Australian Resuscitation Council, and the Resuscitation Council of Southern Africa. *Resuscitation* 1997; 34: 151-83

[3] Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden Cardiac Death. *Circulation* 1998; 98: 2334-51

[4] Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005; 67: 75-80

[5] Berdowski J, Berg RA, Tijssen JGP, Rudolph WK. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 2010; 81: 1479-87

[6] Byrne R, Constant O, Smyth Y, et al. Multiple source surveillance incidence and aetiology of out-of-hospital sudden cardiac death in a rural population in the West of Ireland. *Eur Heart J* 2008; 29: 1418-23

- [7] Fabbri A, Marchesini G, Spada M, et al. Monitoring intervention programmes for out-of-hospital cardiac arrest in a mixed urban and rural setting. *Resuscitation* 2006; 71: 180-7
- [8] Kette F, Pellis T, Pordenone Cardiac Arrest Cooperative Study Group (PACS). Increased survival despite a reduction in out-of-hospital ventricular fibrillation in north-east Italy. *Resuscitation* 2007; 72: 52-8
- [9] Kette F, Sbrojavacca R, Rellini G, et al. Epidemiology and survival rate of out-of-hospital cardiac arrest in north-east Italy: the F.A.C.S. study. *Resuscitation* 1998; 36: 153-9
- [10] Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation* 2003; 58: 297-308
- [11] Sandroni C, Ferro G, Santangelo S, et al. In-hospital cardiac arrest: survival depends mainly on the effectiveness of the emergency response. *Resuscitation* 2004; 62: 291-7
- [12] Nadkarni VM, Larkin GL, Pederby MA, et al. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA* 2006; 295: 50-7
- [13] Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999. The Framingham heart study. *Circulation* 2004; 110: 522-7
- [14] Huikuri HV, Castellano A, Myerburg RJ, et al. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345: 1473-82
- [15] Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic cause of sudden cardiac death. *Heart* 2006; 92: 316-20

- [16] 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: 839-42
- [17] Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, et al. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA* 2006; 295: 50-7
- [18] Schneider A, Teschendorf P, Böttiger BW. Cardiopulmonary resuscitation and the post-cardiac arrest syndrome. In: Tubaro M, Danchin N, Filippatos G, et al. *The ESC textbook of intensive and acute cardiac care*. Oxford University press, New York, 2011, 14-21
- [19] Cavus E, Bein B, Dörge V, et al. Brain tissue oxygen pressure and cerebral metabolism in an animal model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2006; 71: 97-106
- [20] Imberti R, Bellinzona G, Riccardi F, Pagani M, Langer M. Cerebral perfusion pressure and cerebral tissue oxygen tension in a patient during cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1016-9
- [21] Kristián T, Siesjö BK. Calcium in ischemic cell death. *Stroke* 1998; 29: 705-18
- [22] Laurent I, Monchi M, Chiche JD, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2110-6
- [23] Chang WT, Ma MHM, Chien KL, et al. Postresuscitation myocardial dysfunction: correlated factors and prognostic implication. *Intensive Care Med* 2007; 33: 88-95

[24] Teschendorf P, Padosch SA, del Valle y Fuentes D, et al. Effects of activated protein C on postcardiac arrest microcirculation: an in vivo microscopy study. *Resuscitation* 2009; 80: 940-5

[25] Knonick SL, Kurz MC, Lin S, et al. Part 4: System of Care and Continuous Quality Improvement. 2015 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015; 132: S397-413

[26] Christenson J, Andrusiek D, Everson-Stewart S, et al. Chest compression fraction determines survival in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Circulation* 2009; 120: 1241-7

[27] Bobrow BJ, Clark LL, Ewy GA, et al. Minimally interrupted cardiac resuscitation by emergency medical services for out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2008; 299: 1158-65

[28] Yannopoulos D, Halperin HR. During CPR, push hard and fast and please do not stop! *Resuscitation* 2011; 82: 1475-6

[29] Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, Sanders AB, Ewy GA. Importance of continuous chest compression during cardiopulmonary resuscitation. Improved outcome during a simulated single lay-rescuer scenario. *Circulation* 2002; 105: 645-9

[30] Frascone RJ, Russi C, Lick C, et al. Comparison of prehospital insertion success rates and time to insertion between standard endotracheal intubation and a supraglottic airway. *Resuscitation* 2011; 82: 1529-36

[31] Timmermann A, Eich C, Russo SG, et al. Prehospital airway management: a prospective evaluation of anaesthesia trained emergency physicians. *Resuscitation* 2006; 70: 179-85

- [32] Breckwoldt J, Klemstein S, Brunne B, Schnitzer L, Mochmann HC, Arntz HR. Difficult prehospital endotracheal intubation – predisposing factors in a physician based EMS. *Resuscitation* 2011; 82: 1519-24
- [33] Larsen MP, Eisenberg MS, Cummins RO, Hallstrom AP. Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: a graphic model. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1652-8
- [34] Waalewijn RA, de Vos R, Tijssen JGP, Koster RW. Survival models for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation from the perspectives of the bystander, the first responder, and the paramedic. *Resuscitation* 2001; 51: 113-22
- [35] Callaway CW, Jasmeet S, Aibiki M, et al. Part 4: Advance Life Support. 2015 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation* 2015; 132: S84-145
- [36] Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, Ozer HF, Thompson PL. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Resuscitation* 2011; 82: 1138-43
- [37] Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, et al. Amiodarone, lidocaine, or placebo in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2016; 374: 1711-22
- [38] Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, et al. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008; 359: 2651-62
- [39] Pistollato E, Zorzi A, ElMaghawry M, Gasparetto N, Cacciavillani L; Bortoluzzi A. Thrombolysis during resuscitation: should we focus on sudden cardiac arrest after myocardial infarction? *Resuscitation* 2012; 83: e189-90

[40] ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) Guidelines. ELSO ECPR Supplement to the ELSO General Guidelines. December 2013; versione 1.3: pag 3.

[41] Nichol G, Thomas E, Callaway CW, et al. Regional Variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008; 300: 1423-31

[42] Nolan JP. Optimizing outcome after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 520-526

[43] Iwami T, Nichol G, Hiraide A, et al. Continuous improvements in “chain of survival” increased survival after out-of-hospital cardiac arrest: a large-scale population-based study. *Circulation* 2009; 119: 728-34

[44] Hollenberg J, Herlitz J, Lindqvist J, et al. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest is associated with an increase in proportion of emergency crew-witnessed cases and bystander cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2008; 118: 389-396

[45] 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: 422-6

[46] Bobrow BJ, Spaite DW, Berg RA, et al. Chest compression-only CPR by Lay Rescuers and survival from out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2010; 304: 1447-54

[47] Lick CJ, Aufderheide TP, Niskanen RA, et al. Take heart America: a comprehensive, community-wide, systems-based approach to the treatment of cardiac arrest. *Crit Care Med* 2011; 39: 26-33

- [48] Sandroni C, Nolan J, Cavallaro F, Antonelli M. In-hospital cardiac arrest: incidence, prognosis and possible measures to improve survival. *Int Care Med* 2007; 33: 237-45
- [49] Meaney PA, Nadkarni VM, Kern KB, Indik JH, Halperin HR, Berg RA. Rhythms and outcome of adult in-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2010; 38: 101-108
- [50] Galea S, Blaney S, Nandi A, et al. Explaining racial disparities in incidence of and survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 534-43
- [51] Sandroni C, Cavallaro F, Kette F. Arresto cardiaco: epidemiologia, prognosi e prevenzione. In: Romano E. *Medicina Critica*. UTET, Torino, 2010, 587-96
- [52] Herlitz J, Svensson L, Engdahl J, et al. Characteristics of cardiac arrest and resuscitation by age group: an analysis from the Swedish cardiac arrest registry. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 1025-31
- [53] Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, et al. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004; 351: 637-46
- [54] Chan PS, Krumholz HM, Nichol G, et al. Delayed time to defibrillation after in-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008; 358: 9-17
- [55] Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975; 1: 480-4
- [56] Elliott VJ, Rodgers DL, Brett SJ. Systematic review of quality of life and other patient-centred outcome after cardiac arrest survival. *Resuscitation* 2011; 82: 247-56

[57] Næss AC, Steen PA. Long term survival and cost per life year gained after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2004; 60: 57-64

[58] Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2008; 118: 1497-518

[59] Müller D, Agrawal R, Arntz HR. How sudden is sudden cardiac death? *Circulation* 2006; 114: 1146-50

[60] Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85 [suppl I]: I2-10.

[61] Ohlow MA, Geller JC, Richter S, et al. Incidence and predictors of ventricular arrhythmias after ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 580-6

[62] Arshad A, Mandava A, Kamath G, Musat D. Sudden cardiac death and the role of medical therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 50: 420-38

[63] Corrado D, Basso C, Pavei A, et al. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006; 296: 1593-601

[64] Behr E, Wood DA, Wright M, et al. Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1457-9

- [65] Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83
- [66] Klein HU, Meltendorf U, Reek S, et al. Bridging a temporary high risk of sudden arrhythmic death. Experience with the wearable cardioverter defibrillator (WCD). *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33: 353-67
- [67] Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151-8
- [68] Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50
- [69] Epstein AE, Di Marco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2013; 127: e283-352
- [70] Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007; 73: 29-39
- [71] Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: Post cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122: S768-86
- [72] Sandroni C, Cavallaro F, Pellis T, Kette F. Arresto cardiaco: trattamento post-rianimatorio. In: Romano E. *Medicina Critica*. UTET, Torino, 2010, 613-9

[73] Negovsky VA. The second step in resuscitation – the treatment of the “postresuscitation disease”. *Resuscitation* 1972; 1: 1-7

[74] Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE. Cerebrovascular reactivity in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Stroke* 1997; 28: 1569-73

[75] Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* 2009; 37: 1101-20

[76] Antonelli M, Levy M, Andrews PJD, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implication for management. *Intensive Care Med* 2007; 33: 575-90

[77] Losert H, Sterz F, Roine RO, et al. Strict normoglycaemic blood glucose levels in the therapeutic management of patients within 12h after cardiac arrest might not be necessary. *Resuscitation* 2008; 76: 214-20

[78] Skrifvars MB, Pettila V, Rosenberg PH, Castrén M. A multiple logistic regression analysis of in-hospital factors related to survival at six months in patients resuscitated from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2003; 59: 319-28

[79] Carr BG, Goyal M, Band RA, et al. A national analysis of the relationship between hospital factors and post-cardiac arrest mortality. *Intensive Care Med* 2009; 35: 505-11

[80] Carr BG, Kahn JM, Merchant RA, Kramer AA, Neumar RW. Inter-hospital variability in post-cardiac arrest mortality. *Resuscitation* 2009; 80: 30-4

[81] Nolan JP, Soar J. Postresuscitation care: entering a new era. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 216-22

- [82] Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 33: 414-8
- [83] Williams GR, Spencer FC. The clinical use of hypothermia following cardiac arrest. *Ann Surg* 1958; 148: 462-8
- [84] Benson DW, Williams GR, Spencer FC, Yates AJ. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg* 1959; 38: 423-8
- [85] Donald M, Yuval L, Myron G, et al. Resuscitative hypothermia. *Crit Care Med* 1996; 24: S81-9
- [86] The Hypothermia After Cardiac Arrest study group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549-56
- [87] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346: 557-63
- [88] Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the advanced life support task force of the international liaison committee on resuscitation. *Resuscitation* 2003; 57: 231-5
- [89] Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advance life support. *Resuscitation* 2005; 67S1: S39-86
- [90] 2005 international consensus conference on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. Part 4: advance life support. *Circulation* 2005; 112; III25-54

[91] Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2010. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010; 81: 1305-52

[92] Walters JH, Morley PT, Nolan JP. The role of hypothermia in post-cardiac arrest patients with return of spontaneous circulation: a systematic review. *Resuscitation* 2011; 82: 508-16

[93] Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Target temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013; 369: 2197-206

[94] Kim F, Nichol G, Maynard C, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 45-52

[95] Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009; 37: S186-202

[96] Eberspächer E, Werner C, Engelhard K, et al. Long-term effects of hypothermia on neuronal cell death and the concentration of apoptotic proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 477-87

[97] Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 513-30

[98] Leker RR, Shohami E. Cerebral ischemia and trauma – different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities. *Brain Res Rev* 2002; 39: 55-73

[99] 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: 1499-502

[100] Chi OZ, Liu X, Weiss HR. Effects of mild hypothermia on blood-brain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 95: 933-8

[101] 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: 202-22

[102] Lundbye JB, Rai M, Ramu B, et al. Therapeutic hypothermia is associated with improved neurological outcome and survival in cardiac arrest survivors of non-shockable rhythms. *Resuscitation* 2012; 83: 202-7

[103] Kim YM, Yim HW, Jeong SH, Klem ML, Callaway CW. Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms?: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Resuscitation* 2012; 83: 188-96

[104] Testori C, Sterz F, Behringer W, et al. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation* 2011; 82: 1162-7

[105] Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients? Insights from a large registry. *Circulation* 2011; 123: 877-86

[106] Laish-Farkash A, Matetzky S, Oieru D, et al. Usefulness of mild therapeutic hypothermia for hospitalized comatose patients having out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2011; 108: 173-8

[107] Herr DL, Badjatia N. Therapeutic temperature management: why, who, when, where, and how. *Crit Care Med* 2009; 37: S185

[108] Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *Int J Cardiol* 2009; 133: 223-8

[109] Nagao K, Kikushima K, Watanabe K, et al. Early induction of hypothermia during cardiac arrest improves neurological outcome in patients with out-of-hospital cardiac arrest who undergo emergency cardiopulmonary bypass and percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2010; 74: 77-85

[110] Hammer L, Vitrat F, Savary D, et al. Immediate prehospital hypothermia protocol in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 570-3

[111] Kory P, Weiner J, Mathew JP, et al. A rapid, safe, and low-cost technique for the induction of mild therapeutic hypothermia in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2011; 82: 15-20

[112] Ye S, Weng Y, Sun S, et al. Comparison of the duration of mild therapeutic hypothermia on outcome after cardiopulmonary resuscitation in the rat. *Circulation* 2012; 125: 123-9

[113] Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 2008; 371: 1955-69

[114] Lavinio A, Timofeev I, Nortje J, et al. Cerebrovascular reactivity during hypothermia and rewarming. *Br J Anaesth* 2007; 99: 237-44

[115] Kim F, Olsufka M, Carlbom D, et al. Pilot study of rapid infusion of 2 L of 4°C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized,

comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2005; 112: 715-9

[116] Jacobshagen C, Pax A, Unsöld BW, et al. Effects of large volume, ice-cold intravenous fluid infusion on respiratory function in cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2009; 80: 1223-8

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

[118] Holzer M, Müllner M, Sterz F, et al. Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest. Cohort study and Bayesian approach. *Stroke* 2006; 37: 1792-7

[119] Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC, et al. A prospective, multicentre pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard™ system and Icy™ catheter following cardiac arrest. *Resuscitation* 2004; 62: 143-50

[120] Jarrah S, Dziodzio J, Lord C, et al. Surface cooling after cardiac arrest: effectiveness, skin safety, and adverse events in routine clinical practice. *Neurocrit Care* 2011; 14: 382-8

[121] Uray T, Haugk M, Sterz F, et al. Surface cooling for rapid induction of mild hypothermia after cardiac arrest: design determines efficacy. *Acad Emerg Med* 2010; 17: 360-7

[122] Gillies MA, Pratt R, Whiteley C, Borg J, Beale RJ, Tibby SM. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a retrospective comparison of surface and endovascular cooling techniques. *Resuscitation* 2010; 81: 1117-22

[123] Tømte Ø, Drægner T, Mangschau A, Jacobsen D, Auestad B, Sunde K. A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors. *Crit Care Med* 2011; 39: 443-9

[124] Latronico N, Peli E, Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 126-32

[125] Thoresen M, Satas S, Loberg EM, et al. Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Res* 2001; 50: 405-11

[126] Noronha JL, Matuschak GM. Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment. *Intensive Care Med* 2002; 28: 667-79

[127] Polderman KH, van Zanten ARH, Girbes ARJ. The importance of magnesium in critically ill patients: a role in mitigating neurological injury and in the prevention of vasospasms. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1202-3

[128] Aslami H, Binnekade JM, Horn J, Huissoon S, Juffermans NP. The effect of induced hypothermia on respiratory parameters in mechanically ventilated patients. *Resuscitation* 2010; 81: 1723-5

[129] Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes ARJ. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 2001; 94: 697-705

[130] Li Y, Ristagno G, Guan J, et al. Preserved heart rate variability during therapeutic hypothermia correlated to 96 hrs neurological outcomes and survival in a pig model of cardiac arrest. *Crit Care Med* 2012; 40: 580-6

[131] Fischer UM, Cox CS Jr, Laine GA, et al. Mild hypothermia impairs left ventricular diastolic but not systolic function. *J Invest Surg* 2005; 18: 291-6

[132] Lewis ME, Al-Khalidi AH, Townend JN, Coote J, Bonser RS. The effects of hypothermia on human left ventricular contractile function during cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 102-8

[133] Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L, Haugaa H, Bugge JF. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 137-42

[134] Oddo M, Ribordy V, Feihl F, et al. Early predictors of outcome in comatose survivors of ventricular fibrillation and non-ventricular fibrillation cardiac arrest treated with hypothermia: a prospective study. *Crit Care Med* 2008; 36: 2296-301

[135] Boddicker KA, Zhang Y, Zimmerman MB, Davies LR, Kerber RE. Hypothermia improves defibrillation success and resuscitation outcome from ventricular fibrillation. *Circulation* 2005; 111: 3195-201

[136] Rhee BJ, Zhang Y, Boddicker KA, Davies LR, Kerber RE. Effect of hypothermia on transthoracic defibrillation in a swine model. *Resuscitation* 2005; 65: 79-85

[137] Hale SA, Kloner RA. Mild Hypothermia as a cardioprotective approach for acute myocardial infarction: laboratory to clinical application. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011; 16: 131-9

[138] Azmoon S, Demarest C, Pucillo AL, et al. Neurologic and cardiac benefits of therapeutic hypothermia. *Cardiology in Review* 2011; 19: 108-14

[139] Mochizuki T, Yu S, Katoh T, Aoki K, Sato S. Cardioprotective effect of therapeutic hypothermia at 34°C against ischemia/reperfusion injury mediated by PI3K and nitric oxide in a rat isolated heart model. *Resuscitation* 2012; 83: 238-42

[140] Schefold JC, Storm C, Joerres A, Hasper D. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest and the risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2009; 132: 387-91

[141] Tortorici MA, Kichanek PM, Poloyac SA. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: a focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med* 2007; 35: 2196-204

[142] Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, et al. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med* 2011; 39: 57-64

[143] de Smet AMGA, Kluytmans JAJW, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 20-31

[144] Oddo M. Prognostication after cardiac arrest: time to change our approach. *Resuscitation* 2012; 83: 149-50

[145] Cronberg T, Lilja G, Rundgren M, Friberg H, Widner H. Long-term neurological outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2009; 80: 1119-23

[146] Fugate JE, Wijdicks EFM, White RD, Rabinstein AA. Does therapeutic hypothermia affect time to awakening in cardiac arrest survivors? *Neurology* 2011; 77: 1346-50

[147] Rittenberger JC, Sangl J, Wheeler M, Guyette FX, Callaway CW. Association between clinical examination and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2010; 81: 1128-32

- [148] Lucas JM, Cocchi MN, Saliccioli J, et al. Neurologic recovery after therapeutic hypothermia in patients with post-cardiac arrest myoclonus. *Resuscitation* 2012; 83: 265-9
- [149] Oddo M, Rossetti AO. Predicting neurological outcome after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 254-9
- [150] Leary M, Fried DA, Gaieski DF, et al. Neurologic prognostication and bispectral index monitoring after resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* 2010; 81: 1133-7
- [151] Rossetti AO, Urbano LA, Delodder F, Kaplan PW, Oddo M. Prognostic value of continuous EEG monitoring during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care* 2010; 14: R173
- [152] Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, Kaplan PW. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 2009; 72: 744-9
- [153] Zandbergen EGJ, Hijdra A, Koelman JHTM, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 2006; 66: 62-8
- [154] Steffen IG, Hasper D, Ploner CJ, et al. Mild therapeutic hypothermia alters neuron specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133 historical non-hypothermia patients. *Crit Care* 2010; 14: R69
- [155] Tiainen M, Roine RO, Pettilä V, Takkunen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* 2003; 34: 2881-6
- [156] Gasparetto N, Cacciavillani L, Perazzolo Marra M, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: the role of neuron-specific enolase. *Resuscitation* 2011; 82: S14 (abs)

[157] Stammet P, Collignon O, Hassager C, et al. Neuron-specific enolase as a predictor of death or poor neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33°C and 36°C. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2104-14

[158] Derwall M, Stoppe C, Brücken D, Rossaint R, Fries M. Changes in S-100 protein serum levels in survivors of out-of-hospital cardiac arrest treated with mil therapeutic hypothermia: a prospective, observational study. *Crit Care* 2009; 13: R58

[159] Rundgren M, Karlsson T, Nielsen N, Cronberg T, Johnsson Per, Friberg H. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation* 2009; 80: 784-9

[160] Mörtberg E, Zetterberg H, Nordmark J, Blennow K, Rosengren L, Rubertsson S. S-100 is superior to NSE, BDNF and GFAP in predicting outcome of resuscitation from cardiac arrest with hypothermia treatment. *Resuscitation* 2011; 82: 26-31

[161] Els TH, Kassubek J, Kubalek R, Klisch J. Diffusion-weighted MRI during early global cerebral hypoxia: a predictor for clinical outcome? *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 361-7

[162] Wu O, Sorensen AG, Benner T, Singhal AB, Furie KL, Greer DM. Comatose patients with cardiac arrest: predicting clinical outcome with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2009; 252: 173-81

[163] Wijman CAC, Mlynash M, Caulfield AF, et al. Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2009; 65: 394-402

- [164] Bouwes A, Kuiper MA, Hijdra A, Horn J. Induced hypothermia and determination of neurological outcome after CPR in ICUs in the Netherlands: results of a survey. *Resuscitation* 2010; 81: 393-7
- [165] Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 1: patients not treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013; 84: 1310-23
- [166] Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 2: patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013; 84: 1324-38
- [167] Oommen SS, Menon V. Hypothermia after cardiac arrest: beneficial, but slow to be adopted. *Cleve Clin J Med* 2011; 78: 441-8
- [168] Abella BS, Rhee JW, Huang KN, Vanden Hoek TL, Becker LB. Induced hypothermia is underused after resuscitation from cardiac arrest: a current practice survey. *Resuscitation* 2005; 64: 181-6
- [169] Laver SR, Padkin A, Atalla A, Nolan JP. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a survey of practice in intensive care units in United Kingdom. *Anaesthesia* 2006; 61: 873-7
- [170] Binks AC, Murphy RE, Prout RE, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest – implementation in UK intensive care units. *Anaesthesia* 2010; 65: 260-5
- [171] van der Wal G, Brinkman S, Bisschops LLA, et al. Influence of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest on hospital mortality. *Crit Care Med* 2011; 39: 84-8

[172] Skulec R, Truhlár A, Knor J, Seblová J, Cerny V. Broad implementation of therapeutic hypothermia after cardiac arrest – mission possible. *Resuscitation* 2010; 81: 779-80

[173] Skulec R, Truhlár A, Seblová J, et al. Implementation of pre-hospital therapeutic hypothermia in post-cardiac arrest patients in the Czech Republic. *Resuscitation* 2012; 83: e21-2

[174] Bianchin A, Pellizzato N, Martano L, Castioni CA. Therapeutic hypothermia in italian intensive care units: a national survey. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75: 357-60

[175] Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997; 336: 1629-33

[176] Wolfrum S, Pierau C, Radke PW, Schunkert H, Kurowski V. Mild therapeutic hypothermia in patients after out-of-hospital cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing immediate percutaneous coronary intervention. *Crit Care Med* 2008; 36: 1780-6

[177] Radsel P, Knafelj R, Kocjancic S, Noc M. Angiographic characteristics of coronary disease and postresuscitation electrocardiograms in patients with aborted cardiac arrest outside a hospital. *Am J Cardiol* 2011; 108: 634-8

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

[179] Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 200-7

[180] Strote JA, Maynard C, Olsufka M, et al. Comparison of role of early (less than six hours) to later (more than six hours) or no cardiac catheterization after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2012; 109: 451-4

[181] Rittenberger JC, Kelly E, Jang D, Greer K, Heffner A. Successful outcome utilizing hypothermia after cardiac arrest in pregnancy: a case report. *Crit Care Med* 2008; 36: 1354-6

[182] Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries. A statement for healthcare professionals from a task force of the international liaison committee on resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa). *Resuscitation* 2004; 63: 233-49

[183] Casaccia M, Bertello F, Sicuro M, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in an experimental model of the management of cardiologic emergencies in a metropolitan area. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 127-37

[184] D'Este F, Busetto L, Russo G, et al. Extrahospital cardiac arrest: the experience of Mestre Emergency Service. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 678-86

[185] Capucci A, Aschieri D, Piepoli MF, et al. Tripling survival from sudden cardiac arrest via early defibrillation without traditional education in cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2002; 106: 1065-70

[186] Cappato R, Curnis A, Marzollo P, et al. Prospective assessment of integrating the existing emergency medical system with automated external defibrillators fully operated by volunteers and lay persons for out-of-hospital

cardiac arrest: the Brescia Early Defibrillation Study (BEDS). *Eur Heart J* 2006; 27: 553-61

[187] Citerio G, Buquicchio I, Rossi GP, et al. Prospective performance evaluation of emergency medical services for cardiac arrest in Lombardia: is something moving forward? *Eur J Emerg Med* 2006; 13: 192-6

[188] Terranova P, Valli P, Severgnini B, et al. Early outcomes of out-of-hospital cardiac arrest after defibrillation: a 24 months retrospective analysis. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2006; 6: 194-201

[189] Taglieri N, Saia F, Lanzillotti V, et al. Impact of a territorial ST-segment elevation myocardial infarction network on prognosis of patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Acute Card Care* 2011; 13: 143-7

[190] Van Alem AP, Vrenken RH, De Vos R, et al. Use of automated external defibrillator by first responders in out-of-hospital cardiac arrest: prospective controlled trial. *BMJ* 2003; 327: 1312-7

[191] Lindner TW, Soreide E, Nilsen OB, et al. Good outcome in every fourth resuscitation attempt is achievable: an Utstein template report from the Stavanger region. *Resuscitation* 2011; 82: 1508-13

[192] Hollenberg J, Riva G, Bohm K, et al. Dual dispatch early defibrillation in out-of-hospital cardiac arrest: the SALSA-pilot. *Eur Heart J* 2009; 30: 1781-9

[193] Moore MJ, Hamilton AJ, Cairns KJ, et al. The Northern Ireland Public Access Defibrillation (NIPAD) study: effectiveness in urban and rural populations. *Heart* 2008; 94: 1614-9

[194] Fleischhackl R, Roessler B, Domanovits H, et al. Results from Austria's nationwide public access defibrillation (ANPAD) programme collected over 2 years. *Resuscitation* 2008; 77: 195-200

[195] Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized Myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105: 539-42

[196] Stiell I, Nichol G, Wells G, et al. Health-related quality of life is better for cardiac arrest survivors who received citizen cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2003; 108: 1939-1944

[197] Zorzi A, Gasparetto N, Stella F, Bortoluzzi A, Cacciavillani L, Basso C. Surviving out-of-hospital cardiac arrest: just a matter of defibrillators? *J Cardiovasc Med* 2014; 15: 616-23

[198] Russo A, Gasparetto N, Favero L, et al. Utilizzo del massaggiatore automatico esterno nell'arresto cardiaco refrattario sul territorio e in ospedale. *G Ital Cardiol* 2017, in press

[199] Spiro JR, White S, Quinn N, Gubran CJ, Ludman PF, Townend JN, Doshi SN. Automated cardiopulmonary resuscitation using a load-distributing band external cardiac support device for in-hospital cardiac arrest: a single centre experience of AutoPulse-CPR. *Int J cardiol* 2015; 180: 7-14

[200] Gasparetto N, Scarpa D, Rossi S, et al. Therapeutic hypothermia in italian intensive care units after 2010 resuscitation guidelines: still a lot to do. *Resuscitation* 2014; 85: 376-80

[201] Delhaye C, Mahmoudi M, Waksman R. Hypothermia therapy. Neurological and cardiac benefits. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 197-210

[202] Stegman BM, Newby LK, Hochman JS, Ohman EM. Post-myocardial infarction cardiogenic shock is a systemic illness in need of systemic

treatment. Is therapeutic hypothermia one possibility? *J Am Coll Cardiol*
2012; 59: 644-7

RINGRAZIAMENTI

Il dottorato di ricerca è stata un'esperienza davvero unica. Ho lottato con tutte le mie forze per poterlo iniziare e portarlo a termine, pur con i mille ostacoli dovuti agli impegni della mia vita professionale e accademica.

Anche se la ricerca è davvero molto impegnativa è comunque possibile anche all'esterno di un ambiente universitario, magari in collaborazione, e deve essere sempre animata dalla curiosità, dalla forza di volontà e dall'intuizione. E' importante capire chi possiede queste caratteristiche e merita un titolo così prestigioso!

Un grazie di cuore alla mia maestra di sempre la dott.ssa Cacciavillani che mi ha accompagnato per mano durante questo percorso sempre pronta a donarmi preziosi consigli. Un grazie anche al dott. Marzari che mi ha trasmesso l'amore per la Terapia Intensiva Cardiologica e mi ha insegnato i segreti più reconditi per poter svolgere al meglio una missione così impegnativa.

Un grazie a chi in questi anni è stato mio collaboratore e ha portato avanti ciò in cui io ho creduto: continua così Daniele! Un ringraziamento particolare lo devo anche al dott. Luca Brugnaro per avermi guidato nel buio della "foresta statistica".

Un grazie doveroso al Prof. Thiene e al Dott. Olivari che mi hanno permesso di portare a termine il mio percorso di dottorato e che, con la loro saggezza, non hanno mai esitato ad illuminarmi la mente!

Da ultima ma non ultima la mia famiglia. Grazie mamma e papà. Avete creduto molto in me e mi avete sempre voluto un bene infinito. Il vostro amore è stato il "carburante" di tutti i miei giorni. Grazie a te Debora, compagna di vita, moglie fantastica, vincastro nella debolezza, fazzoletto delle mie lacrime, fiamma che mi guida, battito del mio cuore! Sei davvero una forza della natura!

Nicola