



國立臺灣大學醫學院臨床醫學研究所

博士論文

Graduate Institute of Clinical Medicine

College of Medicine

National Taiwan University

doctoral dissertation

利用目標導向療法最適化復甦後症候群的神經學預後

A Goal-directed Approach to Optimize Neurological

Prognosis of Post-cardiac Arrest Syndrome

王志宏

Chih-Hung Wang

指導教授：陳文鍾博士及劉興華博士

Advisor: Wen-Jone Chen, PhD and Shing-Hwa Liu, PhD

中華民國 107 年 6 月

June 2018



國立臺灣大學博士學位論文 口試委員會審定書

利用目標導向療法最適化復甦後症候群的神經學
預後

A Goal-directed Approach to Optimize Neurological
Prognosis of Post-cardiac Arrest Syndrome

本論文係王志宏君(Q01421009)在國立臺灣大學臨床醫學研究所完成之博士學位論文，於民國 107 年 06 月 04 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明

口試委員：

陳文鍾

(簽名)

劉興華 (指導教授)

王

江昌厚

林偉勳

林偉勳

(簽名)

系主任、所長

誌謝

這篇論文的完成，首先誠摯地感謝我的臨床指導老師陳文鍾教授。感謝老師為學生在論文指導上所花費的精力與時間，讓學生能夠從無到有地順利完成論文。老師悉心的教導使我得以一窺心肺復甦後照顧領域的深奧，不時地討論並指點我正確的方向，使我在就讀臨床醫學研究所期間獲益匪淺。老師對學問的嚴謹態度更是我輩學習的典範。其次要感謝基礎指導老師劉興華教授給予動物實驗方面的指導，尤其在動物實驗剛起步時，老師適時的提點，往往能協助實驗繼續往前進展。也要感謝在論文指導委員會上給予論文改進意見的楊偉勛教授，葉森洲教授以及江晨恩教授。

在定期舉行的研究會議上，也要感謝黃建華老師、張維典老師、蔡旼珊老師提供寶貴且專業的意見，使得本論文的內容更加充實完備，對我而言也啟發了許多收穫。也感謝實驗室內的夥伴，曉如，圓欣與昱仁對於實驗室行政以及動物模型建立方面的協助。

最後，最要感謝我的太太以及父母，因為有他們的支持，我才能無後顧之憂地專心在學術以及臨床工作之間奮戰不懈！希望在這篇論文完成後，能夠有更多的時間可以陪伴家人。

王志宏 謹誌

中文摘要

雖然心跳停止患者進行急救後的存活率或是神經學預後，經過心肺復甦術的教育推廣，略有提升，但是仍不甚理想。尤其在台灣，經過心肺復甦後，能夠恢復獨立或是半獨立生活能力的病人少之又少。因此，改善復甦後病人的神經學預後對於台灣而言，是至為重要的議題。對於復甦後症候群的重視，由 2010 年，美國心臟學會的心肺復甦術指引開始特闢章節專述可見一斑。針對復甦症候群中最重要的缺氧性神經傷害，根據基礎動物實驗，以及臨床觀察研究的結果，優化腦部氧氣運送以及能量利用進而改善神經學預後應是一可行的治療方法。主要目標生理參數包括平均動脈壓，動脈血氧和二氧化碳分壓，血色素濃度以及血糖濃度。研究可分為三個部分，第一部分是系統性回顧以及薈萃分析；第二部分是臨床回溯性世代分析；最後是動物實驗。分述如下：

首先，在系統性回顧以及薈萃分析方面，作者主要探討高氧（動脈氧分壓大於 300 mmHg）對於心肺復甦後病人死亡率和神經學功能恢復的影響。透過 Pubmed 以及 Embase 搜尋，結果發現至 2013 年為止，共有 2982 篇文獻符合關鍵字設定的需求；經過篩選後，有 14 篇研究被納入系統性分析；其中，有 10 篇文獻的研究結果可以經統計進行薈萃分析。薈萃分析結果指出，高氧與增加的院內死亡率顯著相關（odds ratio [OR]：1.40; 95% confidence interval [CI], 1.02–1.93; I^2 , 69.27%）；但是高氧與神經學預後沒有統計上顯著相關（OR, 1.62; 95% CI, 0.87–3.02; I^2 , 55.61%）。然而，因為過高的異質性，以及子群分析和敏感性分析結果的不一致，薈萃分析的結果需要被審慎判讀。

其次，在臨床回溯性世代分析方面，本研究以 2006-2014 年間在台大醫院發生院内心跳停止的病人為基礎，從中篩選適合的病人進入分析。其納入條件為：(1) 年齡大於 18 歲；(2) 確認無脈搏且進行心肺復甦術超過兩分鐘以上；(3) 沒有不進行心肺復甦術之醫囑；(4) 達成持續性恢復自主循環（亦即恢復自主循環超過 20 分鐘以上，中間無須進行心肺復甦術）。排除條件為：(1) 病人為重度創傷病患；(2) 病人在達成持續性恢復自主循環後 24 小時內沒有任何

本研究欲探討的五大生理指標的紀錄，包括平均動脈壓，動脈氧分壓和二氧化碳分壓，血色素濃度以及血糖濃度。除了記錄一般的年齡，性別，共病症外，本研究會根據 Utstein template 紀錄與心肺復甦術相關的變項，恢復自主循環後的介入性治療，以及達成持續性恢復自主循環後 24 小時內五大生理指標的第一次，最高和最低的紀錄值。主要結果變數為出院時恢復良好的神經學功能預後。神經學功能是用 Cerebral Performance Category 來評估；當 Cerebral Performance Category 分數落在 1 分或是 2 分時，病人的神經學功能恢復良好，可以獨立自主或是半獨立自理生活。本研究使用多變數回歸分析來評估自變數與獨立變數間的關係，並且使用 generalized additive models plot 來辨識五大生理指標的最適範圍。

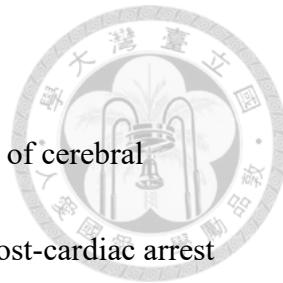
臨床回溯性世代分析結果顯示：(1) 平均動脈壓超過 85 mmHg 與病人良好的神經學功能預後顯著相關 (OR 4.12, 95% CI 1.47–14.39, $p = 0.01$)。對於沒有高血壓的病人，復甦後平均動脈壓落在 85 與 115 mmHg 間時，病人恢復良好神經學功能的機會較高 (OR 8.80, 95% CI 3.13–28.55, $p < 0.001$)；對於有高血壓病史的病人，復甦後平均動脈壓超過 88 mmHg，病人恢復良好神經學功能的機會較高 (OR 4.04, 95% CI 1.41–13.03, $p = 0.01$)；(2) 動脈氧分壓落在 70 與 240 mmHg 間時，病人恢復良好神經學功能的機會較高 (OR 1.96, 95% CI 1.08–3.64, $p = 0.01$)，相對地，動脈二氧化碳分壓愈高，病人神經學預後愈差 (OR 0.98, 95% CI 0.95–0.99, $p = 0.01$)；(3) 血色素濃度與周邊血氧飽和度的乘積愈高，病人恢復良好神經學功能的機會愈高 (OR 1.003, 95% CI 1.002–1.004)。急救指南建議的周邊血氧飽和度範圍為 94–98%，根據此一建議，本研究可以計算得到相對應的最低的血色素濃度範圍為 8.6 至 9.0 g/dL。(4) 對於糖尿病患者，平均血糖濃度落在 183 與 307 mg/dL 間時，病人恢復良好神經學功能的機會較高 (OR 2.71, 95% CI 1.18–6.20, $p = 0.02$)，平均血糖濃度落在 147 與 317 mg/dL 間時，病人存活出院的機會較高 (OR 2.38, 95% CI 1.26–4.53, $p = 0.008$)；對於非

糖尿病患者，平均血糖濃度落在 143 與 268 mg/dL 間時，病人存活出院的機會較高（OR 2.93, 95% CI 1.62-5.40, $p < 0.001$ ）。

最後，利用 Wistar rat 建立窒息引發心跳停止的動物模型，以 norepinephrine 調控血壓，並使用 OxyFlo 導管觀測腦部血流改變對於大鼠神經學預後的影響。其結果顯示，在控制組方面，如同前人研究，OxyFlo 測得的腦部血流在心跳恢復後約 10-15 鐘左右達到最高，接著下降，並於約 20-30 分鐘左右達到心跳停止前腦部血流量六成左右的低點，並持續到觀測結束。而於實驗組，經 norepinephrine 調高血壓後，腦部血流量可隨之上升，暗示腦部血流自我調節機制的失能。針對臨床結果，滴注 norepinephrine 四小時組在神經學預後方面，相較於控制組，有較好的傾向，但因實驗動物隻數不足，未達統計上顯著。

關鍵詞：心跳停止，復甦後症候群，血壓，動脈氧分壓，動脈二氧化碳分壓，血色素值，血糖值

英文摘要



According to previous animal and human studies, optimization of cerebral oxygen delivery and energy use may be a promising treatment for post-cardiac arrest syndrome. The candidate physiologic parameters used to achieve this goal include mean arterial pressure (MAP), partial pressure of oxygen/ carbon dioxide, hemoglobin level, and blood glucose (BG) level. We examined these candidate physiologic parameters through three different approaches.

First, in the systematic review and meta-analysis, we searched PubMed and Embase from the inception through October 2013. We defined hyperoxia as a PaO₂ higher than 300 mm Hg. In the literature search, 14 studies were identified from 2,982 references. Meta-analysis indicated that hyperoxia appeared to be correlated with increased in-hospital mortality (OR, 1.40; 95% CI, 1.02–1.93; I^2 , 69.27%; 8 studies) but not worsened neurological outcome (OR, 1.62; 95% CI, 0.87–3.02; I^2 , 55.61%; 2 studies).

Second, we performed the retrospective cohort study at National Taiwan University Hospital (NTUH). We screened patients who suffered IHCA at NTUH between 2006 and 2014. We included patients who met the following criteria: (1) age 18 years or older, (2) documented absence of pulse with performance of chest compression for at least 2 min, (3) no documentation of a do-not-resuscitate order,

and (4) achievement of sustained return of spontaneous circulation (ROSC) (i.e., ROSC \geq 20 min without resumption of chest compression). The primary outcome was favourable neurological outcome at hospital discharge. Multivariable logistic regression analyses were used to examine the associations between independent variables and outcomes. We used generalized additive models (GAMs) to identify the optimal ranges for the five main physiologic parameters.

The results were as follows: (1) MAP above 85 mm Hg was found to correlate with a favorable neurological outcome (odds ratio [OR] 4.12, 95% confidence interval [CI] 1.47–14.39). For patients without arterial hypertension, the optimal MAP was between 85 and 115 mm Hg (OR 8.80, 95% CI 3.13–28.55); for patients with arterial hypertension, the threshold MAP for achieving a favorable neurological outcome was above 88 mmHg (OR 4.04, 95% CI 1.41–13.03. (2) PaO₂ between 70 and 240 mmHg (OR 1.96, 95% CI 1.08–3.64) and PaCO₂ levels (OR 0.98, 95% CI 0.95–0.99) were positively and inversely associated with favorable neurological outcome, respectively.

(3) The product of hemoglobin \times peripheral hemoglobin oxygen saturation (SpO₂) was correlated with a favorable neurological outcome (odds ratio 1.003, 95% confidence interval 1.002–1.004). According to recommended SpO₂ by resuscitation guidelines [94% to 98%], we calculated the corresponding range of minimum required hemoglobin concentration to be 8.6 to 9.0 g/dL for a favorable neurological

outcome. (4) For diabetic patients, a mean BG level between 183 and 307 mg/dL was significantly associated with favourable neurological outcome (OR 2.71, 95% CI 1.18-6.20); a mean BG level between 147 and 317 mg/dL was significantly associated with survival to hospital discharge (OR: 2.38, 95% CI: 1.26-4.53). For non-diabetic patients, a mean BG level between 143 and 268 mg/dL was significantly associated with survival to hospital discharge (OR 2.93, 95% CI 1.62-5.40).

Finally, we used Wistar rats to establish the animal model of asphyxia-induced cardiac arrest. We used norepinephrine to manipulate MAP and observe the influence of OxyFlo-measured brain flow on clinical outcomes. The result showed that in the control group, the cerebral blood flow peaked at 10-15 mins following ROSC and then decreased to nadir at 20-30 mins following ROSC. In the experimental groups, when MAP was increased by norepinephrine infusion, the cerebral blood flow also increased accordingly, suggesting the dysfunction of cerebral auto-regulation mechanism. Clinically, the neurological outcomes in the experimental group receiving norepinephrine infusion for 4 hours tended to be better than the control group.

Key words: Cardiac arrest, Post-cardiac arrest syndrome, Blood pressure, Partial pressure of arterial oxygen, Partial pressure of arterial carbon dioxide, Hemoglobin, Blood glucose

目錄

口試委員會審定書 i

誌謝 ii

中文摘要 iii

英文摘要 vi

博士論文內容

第一章 緒論 1

 第一節 背景 1

 第一段 心跳停止的流行病學資料 1

 第二段 復甦後症候群 2

 第三段 復甦後症候群的動態腦部血流變化 3

 第四段 腦部能量代謝以及關鍵生理指標 5

 第五段 應用目標導向療法於復甦後症候群 7

 第二節 文獻回顧 9

 第一段 平均動脈壓與復甦後症候群 9

 第二段 動脈氧和二氧化碳分壓與復甦後症候群 12

 第三段 血色素濃度與復甦後症候群 14

 第四段 血糖值與復甦後症候群 16

 第五段 血壓與血色素間的加乘效果 18

 第三節 欲研究的問題及其重要性 20

 第四節 研究的假說 21

 第五節 目的 21

第二章 研究方法與材料 22

 第一節 系統性回顧以及薈萃分析 (Systemic review and meta-analysis) 22

 第一段 資料來源以及搜尋方式 22

 第二段 研究篩選方式 22

 第三段 資料摘錄 23

 第四段 文獻評估 23

 第五段 統計分析 23

 第二節 臨床回溯性世代研究 25

 第一段 醫院背景介紹 25

 第二段 參加者 25

 第三段 資料收集 26





第四段 結果評估	26
第五段 統計分析	26
第三節 動物實驗	28
第一段 動物模型	28
第二段 實驗方式	29
第三段 結果評估	30
第四段 統計分析	31
第三章 結果	32
第一節 系統性回顧以及薈萃分析	32
第一段 系統性回顧搜尋結果以及各蒐錄研究的摘要	32
第二段 計量資料薈萃分析	34
第二節 臨床回溯性世代研究	36
第一段 平均動脈壓	36
第二段 動脈氧分壓以及二氧化碳分壓	38
第三段 血色素濃度	39
第四段 血糖濃度	41
第三節 動物實驗	43
第四章 討論	45
第一節 系統性回顧以及薈萃分析	45
第二節 臨床回溯性世代研究	49
第一段 平均動脈壓	49
第二段 動脈氧分壓以及二氧化碳分壓	53
第三段 血色素濃度	59
第四段 血糖濃度	64
第三節 動物實驗	69
第五章 展望	72
第六章 論文英文簡述	83
第七章 參考文獻	96
第八章 圖表	128
第一節 附圖	128
第二節 附表	148
第九章 附錄	181
第一節 臨床醫學研究所在學期間出版相關文獻清單	181

圖 目 錄



- Figure 1. 特製大鼠頭部固定器與 OxyFLO 2000E 128
- Figure 2. 特製大鼠頭部固定器與固定之大鼠 129
- Figure 3. Literature Search Flow Diagram 130
- Figure 4. Forest Plot for Odds Ratio of In-Hospital Mortality 131
- Figure 5. Funnel Plot 132
- Figure 6. Generalized Additive Model Plot for Nonparametrically Modeling of the Effect of Maximal MAP on the Logit of Probability for Favorable Neurological Outcome at Hospital Discharge. 133
- Figure 7. Generalized Additive Model Plot for Nonparametrically Modeling of the Effect of Maximal MAP on the Logit of Probability for Favorable Neurological Outcome at Hospital Discharge for Patients without History of Arterial hypertension. 134
- Figure 8. Generalized Additive Model Plot for Nonparametrically Modeling of the Effect of Maximal MAP on the Logit of Probability for Favorable Neurological Outcome at Hospital Discharge for Patients with History of Arterial hypertension. 135
- Figure 9. Generalized Additive Model Plot for Nonparametrically Modeling the Effect of PaO₂ on the Probability of Favorable Neurological Outcome at Hospital Discharge. 136
- Figure 10. Generalized additive model plot for nonparametric modelling of the effect of hemoglobin concentration on the logit of probability for a favorable neurological outcome at hospital discharge 137
- Figure 11. Generalized additive model plot for nonparametric modelling of the effect of SpO₂ on the logit of probability for a favorable neurological outcome at hospital discharge. 138
- Figure 12. Generalized additive model plot for nonparametric modelling of the effect of hemoglobin × SpO₂ on the logit of probability for a favorable neurological outcome at hospital discharge. 139
- Figure 13. Generalized additive model plot for nonparametric modelling of the effect of PaO₂ on the logit of probability for a favorable neurological outcome at hospital discharge. 140
- Figure 14. Conditional effect plot of hemoglobin concentration on estimated

probability of a favorable neurological outcome at hospital discharge for male and female patients. 141

Figure 15. Conditional effect plot of hemoglobin concentration on estimated probability of a favorable neurological outcome at hospital discharge for patients with and without pneumonia. 142

Figure 16. Generalized additive model plot for nonparametric modelling of the effect of mean blood glucose level on the logit of probability for favourable neurological outcome at hospital discharge in patients with diabetes mellitus 143

Figure 17. Generalized additive model plot for nonparametric modelling of the effect of mean blood glucose level on the logit of probability for favourable neurological outcome at hospital discharge in patients without diabetes mellitus 144

Figure 18. Generalized additive model plot for nonparametric modelling of the effect of mean blood glucose level on the logit of probability for survival to hospital discharge in patients with diabetes mellitus 145

Figure 19. Generalized additive model plot for nonparametric modelling of the effect of mean blood glucose level on the logit of probability for survival to hospital in patients without diabetes mellitus 146

Figure 20. Hemodynamic parameters of control and experimental groups from baseline to 240 mins after cardiac arrest and resuscitation. 147

表目錄



Table 1. Study Characteristics of Included Studies in Systemic Review	148
Table 2. Results of the Summary Effect Estimates	155
Table 3. Baseline Characteristics of the Study Patients	156
Table 4. Features of Cardiac Arrest	158
Table 5. Vital Signs, Interventions and Outcomes after Cardiac Arrest	159
Table 6. Multiple Logistic Regression Model Using Favorable Neurologic Outcome at Hospital Discharge as the Dependent Variable without Arterial Hypertension as the Interaction Term	160
Table 7. Multiple Logistic Regression Model Using Favorable Neurologic Outcome at Hospital Discharge as the Dependent Variable with Arterial Hypertension as the Interaction Term	161
Table 8. Baseline Characteristics of the Study Patients	162
Table 9. Information Related to the Cardiac Arrest Event	163
Table 10. Abnormal Vital Signs in the First 24 Hours after Cardiac Arrest and Interventions	164
Table 11. Multiple Logistic Regression Model with Favorable Neurologic Outcome at Hospital Discharge as the Dependent Variable	165
Table 12. Multiple Logistic Regression Model with Survival to Hospital Discharge as the Dependent Variable	166
Table 13. Baseline characteristics of study patients	167
Table 14. Features of cardiac arrest	169
Table 15. Vital signs, laboratory analysis, interventions, and outcomes after cardiac arrest	170
Table 16. Multiple logistic regression model with favorable neurologic outcome at hospital discharge as the dependent variable	172
Table 17. Minimum required hemoglobin concentration for favorable neurologic outcome at hospital discharge according to different oxygen saturation levels	173
Table 18. Multiple logistic regression model with survival to hospital discharge as the dependent variable	174
Table 19. Baseline characteristics of study patients stratified by neurological outcome	175

Table 20. Features, interventions, and outcomes of cardiac arrest events stratified by neurological outcome 176

Table 21. Multiple logistic regression model with favourable neurological outcome at hospital discharge as the dependent variable 178

Table 22. Multiple logistic regression model with survival to hospital discharge as the dependent variable 179

Table 23. Baseline characteristics, resuscitation variables and outcomes of control and experimental groups 180





第一章 緒論

第一節 背景

第一段 心跳停止的流行病學資料

心跳停止，不管是發生在院外或是院內，都是一項常見的致命原因。北美的統計資料顯示：每年約有 424,000 件或是每年每十萬人約有 134 件的院外心跳停止(Go et al. 2014)；另一方面，每年約有 209,000 件或是每年每千人次入院，就有 3-6 次的院內心跳停止(Go et al. 2014; Ehlenbach et al. 2009)。即使心肺復甦術經過近二十年的推廣，心跳停止的患者經過急救後，存活出院的比例仍然不高。以院外心跳停止病人而言，可存活出院者僅約 12%，而院內心跳停止病人則約 18%；其中能夠恢復意識或是恢復自我照顧能力的患者，其比例更是低下，分別為 9%以及 15%(Hinchey et al. 2010; Girotra et al. 2012)。

相較於北美而言，臺灣本土的流行病學資料顯得相對不足，多是以台北市或是醫學中心的研究資料為主。根據過去資料顯示，在台北市，每年每十萬人約有 61 件院外心跳停止(Ma et al. 2007)；在臺大醫院，每年每千人次入院，約有 23 件院內心跳停止(Shih et al. 2007)。以預後而言，無論是院外或是院內心跳停止，病人經急救後的存活率和北美的統計資料相仿，分別為 9%和 18%；但是急救後的神經學預後則是相對低下，分別只有 2%以及 3%的病人經過急救後，能夠恢復獨立或是半獨立生活(Ma et al.

2007; Shih et al. 2007)。為了減緩復甦後失能所帶來的心理，社會或是經濟上的衝擊，不管是在北美或是臺灣，改善心肺復甦後神經學的預後都是至為重要的議題。



第二段 復甦後症候群

研究顯示，心跳停止患者的治療必須多面向的提供。也因此，生命之鏈的概念被提出：強調心跳停止的患者從一開始發病到最後所接受的治療是環環相扣互相影響的(Aufderheide et al. 2010)。最初的生命之鏈包括四環，包括早期通知緊急醫療單位，早期心肺復甦術，早期電擊以及早期高級心臟救命術(Aufderheide et al. 2010)。爾後，研究者注意到，心跳停止病人在恢復自主循環(Return of spontaneous circulation)後，生理狀態與敗血症的病人相當類似，特名之為復甦後症候群(Post-cardiac arrest syndrome)(Nolan et al. 2008)。於2010年，美國心臟協會的心肺復甦術指引(American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care)首度特闢一全新章節討論復甦後照顧，表示對復甦後症候群的重視(Peberdy et al. 2010)。復甦後症候群的病人，因為缺血/再灌流反應(Ischemic/reperfusion response)以及相關的組織氧債(Oxygen debt)累積等問題，導致多重的免疫反應以及凝血路徑被活化，而增加其多重器官衰竭以及感染的風險(Cerchiari et al. 1993; Adams 2006; Esmon 2003)。其主要影響的範圍包括缺氧性神經傷害，心肌功能失調，以及系統性缺血/再灌流反應等(Nolan et al. 2008)。研究者發現，在恢復自主循環後進到加護病房的院外以及院內心跳停止的復甦

後症候群病人當中，各有約 68% 以及 23% 的病人因為腦部神經損傷因而在加護病房死亡 (Laver et al. 2004)。因此，復甦後症候群所導致的缺氧性神經傷害是本研究所關注的焦點。



第三段 復甦後症候群的動態腦部血流變化

先前的研究曾發現，心肺復甦後的缺氧性神經傷害，不只肇因於心跳停止當下的循環中斷；即使病人在恢復自主循環後，腦部仍會有一段時間的”無再灌流現象 (No-reflow phenomenon)” (Ames et al. 1968; Fischer and Hossmann 1995)：亦即病人血壓即使恢復至心跳停止前的水準，腦部微血管充填仍然不完全，造成腦部組織低灌注的現象。導致無再灌流現象的原因仍不清楚，但是血管內皮細胞腫脹，血腦屏障通透性改變導致的血管外組織壓迫 (Hossmann 1993; Hossmann, Lechtape-Gruter, and Hossmann 1973; Schleien et al. 1994)，血液黏滯性增加 (Hossmann 1993)，白血球活化導致的黏著增加 (Jerome et al. 1994)，以及血液凝固路徑和血小板的活化 (Bottiger et al. 1995; Hossmann and Hossmann 1977) 等都曾被指出是可能導致此現象的原因。Drabek 等人 (Drabek, Foley, Janata, Stezoski, Hitchens, et al. 2014) 利用核磁造影技術，在老鼠模型中，清楚地展示了復甦後症候群初期腦部血流變化。Drabek 等人 (Drabek, Foley, Janata, Stezoski, Hitchens, et al. 2014) 的研究顯示，不管是在窒息或是心室震顫引發的心跳停止模型，當老鼠恢復自主循環後，無再灌流現象並非馬上發生，而是在初期約 15 分鐘會有一段腦部充血 (Hyperemia) 的階段，此時期的腦部血流量甚至超過心跳停止前的基準值；之後，即使血壓正常，腦部血流



量仍會逐漸減少至約 70%左右的心跳停止前基準值。同時，Drabek 等人(Drabek, Foley, Janata, Stezoski, Hitchens, et al. 2014)的研究也顯示出，不同心跳停止模型的腦部充血程度也不同，相較於心室震顫引發的心跳停止模型，窒息引起心跳停止的老鼠，其初期腦部充血程度顯著地高出許多；不過於之後的腦部低灌流時期，兩者的腦部血流量則是差不多低。關於復甦後症候群初期腦部充血的可能原因很多，例如在心跳停止時累積的血管活性分子或是酸血症等。腦部充血對於缺氧性神經傷害來說，被認為是必要的復原過程(Hossmann 1982)。雖然長期腦部充血對於缺血後細胞維持活性的效果未知，不過研究指出，短期腦部充血對於細胞能量代謝物的復元沒有損害(Crumrine and LaManna 1991)。至於腦部的低灌流時期，是腦部自我的保護作用或是可以介入治療的目標，仍需要進一步探討。

Gong 等人(Gong et al. 2015)在心室震顫引發心跳停止的老鼠模型，利用儀器觀察老鼠大腦皮質部分的微血管循環變化。其結果顯示，在常溫控制下的老鼠，恢復自主循環後的大腦皮質微血管循環較心跳停止前明顯減少，且氧氣萃取率大幅上升，此現象可持續長達至少八小時；此結果顯示在腦部低灌流時期，腦部血流可能不足以維持細胞代謝所需。Gong 等人(Gong et al. 2015)利用低溫療法治療這些老鼠，結果發現大腦皮質的微血管循環進步，而且氧氣萃取率也恢復正常，暗示腦部能量的供給以及使用在微血管循環改善後趨於平衡。不過，Gong 等人(Gong et al. 2015)的研究因為是利用低溫療法對復甦後症候群進行介入治療，對於結果可以平衡腦部能量的供給和使用的解釋，尚不清楚是因為微血管循環進步因而提供了足夠的能量來源，亦或是因為低溫

治療使得腦部細胞代謝速率減低的關係。

Hifumi 等人(Hifumi et al. 2017)針對院外心跳停止經心肺復甦恢復自主循環的病人，於腦部置入腦部微透析（Cerebral microdialysis）的導管。其結果發現，在這些恢復自主循環且出院時神經功能恢復不良的病人，相較於神經功能恢復良好的病人，其乳酸/丙酮酸的比例顯著升高，暗示著這些病人的腦部能量利用不良，無氧代謝增加。而在這些神經功能恢復不良的病人，其顱內壓也顯著地較高，雖然腦部灌流壓的差異不明顯。由於 Hifumi 等人(Hifumi et al. 2017)的研究只有收錄十個病人，因此很難做出肯定的結論。但是，綜合以上這些結果，似乎暗示著腦部血流的雙相式（Biphasic）動態變化，以及因此動態變化而生的腦部能量利用缺陷，是一個可能可以介入治療的標的。

第四段 腦部能量代謝以及關鍵生理指標

大腦雖然僅佔身體質量的 2%，但是卻消耗了全身休息狀態時 20% 的能量(Clarke DD and Sokoloff L 1999)。而在心跳停止後，大腦所能容忍最長的缺氧時間僅約 5 分鐘(Cole and Corday 1956)；因為，如果沒有血流供應，在 5 分鐘以內，大腦將會耗盡其儲存的葡萄糖以及三磷酸腺苷（ATP）(Kompala, Babbs, and Blahos 1986)。對復甦後症候群的病人而言，即使在恢復自主循環後，其腦部灌流不足時間可能長達 2 至 12 小時(Lind, Snyder, and Safar 1975; Cohan et al. 1989; Wolfson et al. 1992; Drabek, Foley, Janata, Stezoski, Kevin Hitchens, et al. 2014)。腦部整體血流量減低至心跳停止前約 50% 的水準，但是氧氣使用消耗率則會恢復至正常水準

甚至以上(Schanne et al. 1979; Nishijima et al. 1989)。因此腦部氧氣萃取率升高，靜脈氧氣分壓減少至極端低的程度，顯示氧氣供應以及消耗的不平衡(Sterz et al. 1992)。提供充足的組織灌流以及氧氣運送，改善腦部能量利用以避免無氧代謝的產生，對於復甦後症候群病人神經學預後的改善應是有幫助的。

氧氣在體內運送的公式如下(Vallet, Robin, and Lebuffe 2010)：

$$DO_2 = CO \times CaO_2; CaO_2 = (Hb \times SaO_2 \times K_1) + (PaO_2 \times K_2)$$

DO₂ 代表 Delivery of oxygen；CO 代表 Cardiac output；CaO₂ 代表 Arterial oxygen content；Hb 代表 Hemoglobin；SaO₂ 代表 Arterial hemoglobin oxygen saturation；PaO₂ 代表 Arterial oxygen partial pressure。常數 K₁ 以及 K₂ 分別代表氧氣與血色素的親合力，以及氧氣在一大氣壓和常溫下，在血漿中的溶解度。一般情況下，K₂ 的數值相當小，約為 0.0031，而 K₁ 則為 1.39。因此，大部分血中的氧氣運送，幾乎都是透過與血色素的結合，隨著血流運送到終端器官被利用。

從氧氣運送的公式可以發現，改善全身性氧氣運送可以由提高心輸出量(CO) 或是增加動脈血氧含量(CaO₂) 著手。如果欲優化至腦部的氧氣運送，相較於供應全身血流量的心輸出量指標，可選擇決定腦部血流的腦部灌流壓(Cerebral perfusion pressure) 進行最適化。而影響腦部灌流壓的因素相當多，其中比較重要的包括平均動脈壓，動脈氧分壓以及動脈二氧化碳分壓(Willie et al. 2014)。另一方面，既然血液中主要攜帶氧氣的成分為血色素，想要增加動脈血氧含量，自然可以由血色素濃度著手。最後，欲改善腦部能量利用，除了改善氧氣運送外，血中葡萄糖

濃度高低也須列入考量。因此，本研究預計以平均動脈壓，動脈氧分壓，動脈二氧化碳分壓，血色素濃度以及血中葡萄糖濃度等五大生理指標作為可改善復甦後症候群缺氧性神經傷害的操作因子進行分析。



第五段 應用目標導向療法於復甦後症候群

自 1980 年代以來，有眾多研究針對重症病人，測試以目標導向療法來最適化血行動力學指標以改善臨床預後的方式是否可行。最初指出目標導向療法有效的報告是來自於針對術後高風險外科病人的臨床試驗(Shoemaker et al. 1988)；但是支持目標導向療法最有力的證據則是來自於針對嚴重敗血症和敗血性休克病人的研究(Rivers et al. 2001)。心肺復甦恢復自主循環後，病人進入復甦後症候群的病生理狀態與嚴重敗血症相似(Adrie et al. 2002; Adrie et al. 2004; Laurent et al. 2002; Vasquez et al. 2004)。因此，假設復甦後症候群的病人可能可以得益於目標導向療法亦是一合理的推斷。因此，自 2005 年開始，心肺復甦術指引即將目標導向療法納入治療復甦後症候群的建議選項之一('Part 7.5: Postresuscitation Support')。但是在此初期的版本，因為臨床資料不足，對於應該推薦哪種生理指標以及其目標值並沒有共識，只能建議臨床醫師應該盡可能地優化體內氧氣含量以及氧氣運送 ('Part 7.5: Postresuscitation Support')。截至目前為止，只有兩篇研究(Gaieski et al. 2009; Sunde et al. 2007)進行關於目標導向療法應用於復甦後症候群病人的研究。

Sunde 等人(Sunde et al. 2007)首先報告目標導向療法應用在復

甦後症候群病人的結果。其目標導向療法的生理指標目標值包括：平均動脈壓維持大於 65-70 mmHg，中心靜脈壓維持在 8-12 mmHg，心率維持在每分 60-100 下，血糖維持在 90-144 mg/dl。其結果顯示，相較於歷史控制組 (Historical control group)，接受目標導向療法的病人，其存活出院且有良好神經學功能的比例大幅上升 (26%進步至 56%)。但是因為 Sunde 等人(Sunde et al. 2007)的研究中，其實驗組不只接受目標導向療法，尚包括積極使用心導管治療因心肌梗塞導致心跳停止的病人，以及進行低溫治療於心肺復甦恢復自主循環後仍意識不清的病人。因此，此大幅進步的結果，不清楚是由於目標導向療法所致，或是包含其他治療加總的結果。其後，Gaieski 等人(Gaieski et al. 2009)效法治療嚴重敗血症病人的準則，制定出針對復甦後症候群的早期目標導向療法，包括維持平均動脈壓在 80-100 mmHg；如果平均動脈壓超過 100 mmHg，考慮使用 nitroglycerin 降壓，如果平均動脈壓小於 80 mmHg，考慮優先輸液灌注使中心靜脈壓大於 8 mmHg；如果中心靜脈壓超過 8 mmHg，仍無法維持適當平均動脈壓，則考慮升壓劑使用。調整這些生理指標的最終目的都是為了盡快在復甦後症候群初期六小時內，讓中心靜脈氧氣飽和度超過 65%，確保全身的氧氣供應以及利用正常化，減少無氧代謝的產生。與歷史控制組相比，早期目標導向療法組的病人接受較大量的靜脈點滴輸注，接受相似劑量的血管收縮劑，接受更多的強心劑和血管舒張劑；其結果，早期目標導向療法使死亡率由 78%下降至 50%；但是因為兩組人數皆不足，因此統計無明顯差異(Gaieski et al. 2009)。此死亡率的降低可能導因於及時改善全身性的氧氣供給，使氧氣供應和消耗平衡，因此緩和了發炎反應，減少細胞凋亡和

減輕再灌流帶來的傷害。同時，此系統性的改善，不只降低了整體死亡率，也因為目標導向療法對於腦部的氧氣供應有所裨益，因此病人恢復良好神經學功能的比例也上升(Rivers et al. 1992)。但是，Sunde 等人(Sunde et al. 2007)和 Gaieski 等人(Gaieski et al. 2009)研究中所訂定的生理指標目標值，是自全身性的氧氣供應觀點出發；而腦部的氧氣供應，有其獨特的自我調節機制。因此，如果目標放在腦部復甦以改善神經學功能的話，所需考慮的生理參數以及其目標值，應該和 Sunde 等人和 Gaieski 等人研究使用的有所不同。而這也是本研究意圖討論的部分，亦即討論平均動脈壓，動脈氧分壓，動脈二氧化碳分壓，血色素濃度以及血中葡萄糖濃度等五大生理指標與復甦後症候群神經學功能預後間的關係，並探討是否可以界定出這些生理指標的最適範圍。

第二節 文獻回顧

第一段 平均動脈壓與復甦後症候群

腦部有其獨特的自我調節機制 (Cerebral autoregulation)，使得腦部在面臨不同動脈壓時，可以調節自身的腦部血流量。研究顯示，腦部血流量在平均動脈血壓為 60-150 mmHg 時，透過自我調節機制，腦部血流可以維持恆定；在 60 mmHg 以下或是 150 mmHg 以上時，腦部血管已達到最大舒張或是收縮，自我調節機制失效，腦部血流量完全由平均動脈血壓所決定(Willie et al. 2014)。此一調節機制自 1959 年，Lassen 等人提出後，一直被奉為圭臬(Lassen 1959)。雖然後來經過無數學者的研究，發現氧



氣，二氣化碳或是交感/副交感神經對於腦部血流量控制也有貢獻，而且恆定範圍也不總是在平均動脈血壓 60-150 mmHg 間 (Willie et al. 2014)，但腦部血流量與平均動脈壓間的關係大致上是不變的。

Lassen 等人研究的為正常人的生理狀態。但在心肺復甦後的病人，腦部自我調節機制可能會受影響而異於常人。Nishizawa 等人，透過量測頸動脈與頸靜脈氧氣含量差異，發現在心肺復甦後的病人，其腦部自我調節機制可能受損(Nishizawa and Kudoh 1996)。Sundgreen 等人利用經顱都卜勒超音波量測中大腦動脈在不同平均動脈壓下的血流速度，發現在心肺復甦後的病人，其腦部自我調節機制可能消失，或是右移：亦即在某些病人，腦部血流量和平均動脈壓成完全正比，沒有明顯的恆定範圍；而在另外一些病人，需要有較高的平均動脈壓才能維持腦部血流量恆定 (Sundgreen et al. 2001)。在動物研究方面，近年來也有少數的研究透過近紅外光光譜儀 (Near-Infrared Spectroscopy) 或是經顱都卜勒超音波，指出在幼年心跳停止的動物模型中，腦部自我調節機制可能不受影響(Lee et al. 2012)，或是略為左移(Lee et al. 2011)。

因此，在成年病人與幼年動物模型的研究裡，心跳停止對於腦部自我調節機制影響的觀察結果似乎是相反的。此歧異的原因，顯而易見的是成年人與幼年動物的差異；其次是觀察使用工具的不同，早期的研究利用經顱都卜勒超音波測得的速度來代表腦部血流量。實際上，經顱都卜勒超音波只能測得血流速度；如果要換算成血流量，則必須假設在不同血壓時，顱內動脈的截面積不受影響。但是，已經有研究顯示，顱內動脈的截面積在很多因素的作用下是會改變的。例如在高二氣化碳分壓時，顱內動脈

的截面積即會大幅增加而破壞這個假設(Willie et al. 2012)。因此，目前尚不清楚在心肺復甦後，腦部自我調節機制的改變為何。

除了心肺復甦外，腦部自我調節機制亦可能受到一些疾病的影響，例如高血壓(Strandgaard 1976b)。Strandgaard 等人注意到，在長期高血壓的病人，其腦部自我調節機制相較於正常人而言，也出現右移的現象(Strandgaard 1976b)。高血壓病人的平均動脈壓需要較正常人高，才能維持其正常的腦部血流量(Strandgaard 1976b)。在常被拿來和復甦後症候群做類比的嚴重敗血症病人的研究裡，Asfar 等人(Asfar et al. 2014)基於同樣的概念，認為原先有高血壓的嚴重敗血症病人，其所需要的平均動脈壓，應該較敗血症治療指引(Dellinger et al. 2013)建議的 65 mmHg 為高。因此，Asfar 等人將嚴重敗血症病人分成兩組，一組的目標平均動脈壓為 65-70 mmHg，另外一組為 80-85 mmHg(Asfar et al. 2014)。結果發現，在高血壓這一次族群中，目標平均動脈壓較高的組別，其急性腎衰竭以及接受腎臟替代療法的比例均較目標平均動脈壓較低的組別為低，雖然最終兩組死亡率沒有明顯差別(Asfar et al. 2014)。而在復甦後症候群的族群中，也有高達 40% 左右的病人患有慢性高血壓(Nielsen et al. 2013)。對於這群病人而言，是否也需要較美國心臟協會心肺復甦術指引建議的 65 mmHg(Callaway et al. 2015)為高的平均動脈壓才能維持正常的腦部血流量？較高的血壓是否可以改善之前研究中所觀察到長達 2-12 小時以上的復甦後腦部灌流不足(Lind, Snyder, and Safar 1975; Cohan et al. 1989; Wolfson et al. 1992; Crumrine and LaManna 1991)，進而改善復甦後症候群預後？這是本研究意圖探討的假設之一。

第二段 動脈氧和二氧化碳分壓與復甦後症候群



由氧氣運送的公式可知(Vallet, Robin, and Lebuffe 2010)，動脈氧分壓對於血液中攜帶的氧氣含量影響甚微。不過，動脈氧分壓和二氧化碳分壓一樣，都會藉著影響腦部血流量而改變運送至腦部的氧氣量。而腦部血管對於氧分壓以及二氧化碳分壓的反應卻又些微不同。以氧分壓來說，只有在動脈氧分壓低於 50 mmHg 時，腦部血流量才會明顯增加。但是這個反應卻也受當時的動脈二氧化碳分壓影響：高二氧化碳分壓 (Hypercapnia) 會增加而低二氧化碳分壓 (Hypocapnia) 則會減弱腦部血管對於缺氧的反應 (Mardimae et al. 2012)。這是因為缺氧時，換氣速率會增加而導致低二氧化碳分壓；而低二氧化碳分壓則會導致腦部血管收縮 (Mardimae et al. 2012)。因此，在影響腦部血流變化方面，二氧化碳分壓的角色似乎較氧氣分壓為重。在一些研究中，研究者利用一些技巧使得在缺氧狀況下，二氧化碳分壓仍然維持恆定。在消除二氧化碳分壓可能的干擾作用後，研究者進而探討腦部血流量在缺氧狀況下的變化。結果發現，動脈血氧飽和度 (SaO_2) 每下降百分之一，腦部血流量會增加 0.5 至 2.5% (Cohen et al. 1967; Shapiro et al. 1970; Jensen et al. 1996; Querido et al. 2013; Querido, Godwin, and Sheel 2008; Reichmuth et al. 2009; Willie et al. 2012)。

後續的研究進一步指出，調控腦部血流量的因子，可能不是氧氣分壓本身，而是血液整體氧氣含量(Gottesman et al. 2012)。因為在一些急慢性貧血或是血液稀釋的情況下，腦部血流量也都被觀察到有增加的情況(Gottesman et al. 2012)。

在缺氧時，腦部血流量會明顯地增加。那麼，高氧氣分壓

(Hyperoxia) 時，腦部血流量又將如何變化呢？研究指出，高氧氣分壓會導致心跳減緩(Whalen et al. 1965)以及血管收縮(Reinhart et al. 1991)進而減少心輸出量。同時，高氧氣分壓會減少全身器官灌流量，以及微血管灌流量(Orbegozo Cortes et al. 2015)，反而使得腦部血流量減少。此外，對於經歷過全身性缺血/再灌流反應的復甦後病人而言，高氧氣分壓還有另外令人值得關注的隱憂，例如增加體內活性氧分子 (Reactive oxygen species) 的產生。動物實驗已經發現，活性氧分子會造成實驗動物中樞神經過多的脂質過氧化，氧化能量代謝失調，以及神經細胞退化增加(Zwemer, Whitesall, and D'Alecy 1994; Liu et al. 1998; Richards et al. 2006; Vereczki et al. 2006; Richards et al. 2007)。

Kuisma 等人(Kuisma et al. 2006)進行了目前唯一關於高氧氣分壓應用於復甦後病人的臨床隨機分派實驗。其目標族群為院外心跳停止且為心室震顫的病人。在恢復自主循環的頭六十分鐘內，病人隨機接受 30%或 100%吸入氧氣濃度的治療。這個研究的受試者僅為 28 人，不足以呈現這兩組病人長期預後的差別。但在預定的子分析中，接受吸入氧氣濃度為 100%的病人，其血液中 NSE (neuron specific enolase，一種神經損傷的血清標記) 的平均濃度，顯著地較接受吸入氧氣濃度為 30%的病人為高。這結果暗示在動物實驗中發現的現象似乎也可以外推至臨床照護上。在臨床觀察性研究方面，Kilgannon 等人(Kilgannon et al. 2010)利用全美多中心加護病房資料庫，收集心跳停止恢復自主循環後進入加護病房治療的病人資料加以分析。在這個研究中，Kilgannon 等人將高氧氣分壓定義為動脈血氧分壓超過 300 mmHg；缺氧定義為動脈血氧分壓小於 60 mmHg；正常氧分壓則是動脈血氧分壓介於

60 和 300 mmHg 間。利用多變數迴歸分析資料顯示：曾經暴露於高氧氣分壓環境的病人，其院內死亡率較暴露於正常氧分壓的病人顯著地高出 80%(Kilgannon et al. 2010)。但是關於高氧氣分壓對於復甦後神經學預後影響的臨床研究尚付之闕如。

因此，在血液氣體分壓方面，是否可以透過較高的二氧化碳分壓增加腦部血流量進而改善神經學預後？而對於氧氣分壓，缺氧自然是有害的，但是高氧氣分壓似乎卻也不如之前一般認為的無害。因此，尋求最適的氧氣分壓範圍取得平衡，應該是照護復甦後症候群病人的目標。

第三段 血色素濃度與復甦後症候群

血色素對於氧氣運送的影響是雙重的：其一是其本身攜氧的能力；其次是血色素濃度的高低會影響血液的黏滯性(Viscosity)，進而影響血流量。因為血色素攜帶體內大部分氧氣的關係，人體對於血色素的需求有一最低的閥值(Du Pont-Thibodeau, Harrington, and Lacroix 2014)。此閥值因身體狀況而異。在休息狀態下的健康成年人，可能可以容忍低至 5 g/dL 的血色素濃度(Weiskopf et al. 1998)；但是對於有心血管疾病的患者，貧血可能增加心臟輸出造成負擔，因此其最低閥值可能較健康人為高(Du Pont-Thibodeau, Harrington, and Lacroix 2014)。某些臨床觀察性研究的分析指出，在急性缺血性中風(Kellert et al. 2011)，急性冠心症(Lee et al. 2004a)和心衰竭(Anand et al. 2004)的病人，血色素濃度愈低，病人預後愈差。相對地，在某些臨床觀察性研究中，研究者也注意到，同樣在急性缺血性中風(Tanne et al. 2010;

Diamond, Gale, and Evans 2003), 急性冠心症(Sabatine et al. 2005)和心衰竭(Go et al. 2006)的病人，不只血色素濃度愈低，病人預後愈差；相反地，血色素濃度愈高，病人死亡率也會愈高，呈現一U字形分布(Tanne et al. 2010)。根據U字形分布得到的結果，急性缺血性中風(Tanne et al. 2010; Diamond, Gale, and Evans 2003)，急性冠心症(Sabatine et al. 2005)或是心衰竭(Go et al. 2006)的病人，其血色素濃度大約落在 13-15 g/dL 範圍時，預後最好。在復甦後症候群的病人，心血管疾病的患者佔有一定的比例。例如某大型臨床試驗心肺復甦後的病人中，有中風病史的佔約 7%；缺血性心臟病患者約佔 28%；慢性心臟衰竭的病人約 6%(Nielsen et al. 2013)。但是，在復甦後症候群的研究中，針對血色素所做的分析，意外地少。截至目前，只有一篇在日本的研究發表：SOS-KANTO study group 在到院前心跳停止病人的研究發現，血色素濃度愈高，病人達成良好神經學預後的機會也會愈高('Relationship between the hemoglobin level at hospital arrival and post-cardiac arrest neurologic outcome' 2012a)。

事實上，高血色素濃度對於預後的影響在眾多研究中是有歧異的，並非總是愈高愈好。某些研究顯示高血色素濃度對預後較好(Kellert et al. 2011; Lee et al. 2004a; Anand et al. 2004)，某些研究則顯示較為不利(Tanne et al. 2010; Diamond, Gale, and Evans 2003; Go et al. 2006; Sabatine et al. 2005)。血色素除了其攜帶氧氣供應全身器官的功能外，跟血液的黏滯性也有相關(Stone, Thompson, and Schmidt-Nielsen 1968)。在動物實驗中，研究者注意到經過心肺復甦術的動物，相較於心跳停止前的基準值，其血比容(Hematocrit)最大會增加 21%左右，產生血液濃縮的現象(Jehle

et al. 1994)。而針對復甦後症候群病人的臨床觀察性研究亦指出，在恢復自主循環後的最初幾個小時，血比容和血液黏滯度皆增加，此後隨時間逐漸下降；反之，觀測到的中大腦動脈血流速度則從恢復自主循環後的谷底，隨時間而上升(Bisschops et al. 2014)。在高血色素濃度時，血液黏滯性增加以及血流量下降，運送至末端組織的氧氣可能反而減少。因此，如果想藉著輸血提高血色素濃度以改善預後，是否可能適得其反？輸血增加的血比容以及隨之上升的血液黏滯性是否反而可能會對腦部氧氣運送以及神經學預後帶來不利的影響？

在缺血性中風的研究中，研究者注意到，體內容積擴張和血液稀釋可能可以增加腦部血流量，但是一旦血液被稀釋到血比容小於 30% 時，運送氧氣的功能可能會開始下降(Vorstrup et al. 1989; Hartmann, Tsuda, and Lagreze 1987; Hartmann, Dettmers, and Beyenburg 1989; Wood, Polyzoidis, et al. 1984; Wood et al. 1983; Wood, Simeone, et al. 1984)；但在血比容小於 30% 之前，血液稀釋的效果最大可增加血液 28-30% 的攜氧能力。因此，針對血色素濃度，因為血色素對於氧氣運送的雙重性，吾人是否可以辨識出一最適範圍，在動脈血氧氣含量和血液黏滯度間取得一平衡，以達成腦部氧氣運送的最適化而改善神經學預後呢？這是本研究意圖探討的假設之一。

第四段 血糖值與復甦後症候群

心肺復甦後的血糖調控異常是常見的狀況(Nolan et al. 2008)。研究顯示在院外心跳停止病人，恢復自主循環後的高血糖與死亡

率的上升以及神經學功能異常相關(Mullner et al. 1997; Nurmi et al. 2012; Daviaud et al. 2014; Kim et al. 2014)。對於院內心跳停止病人，Beiser 等人的研究(Beiser et al. 2009)顯示對於沒有糖尿病的病人，低血糖和高血糖都與較高的死亡率相關；對於有糖尿病的病人，血糖值和死亡率沒有明顯相關，只有在極度高血糖時，死亡率才明顯上升。但是，血糖值和院內心跳停止病人神經學預後的關聯性則尚未被探討過。

美國心臟協會的心肺復甦術指引(Callaway et al. 2015)對於復甦後症候群的最適血糖值並未做出建議；而歐洲復甦協會(Nolan et al. 2015)則建議復甦後的血糖值應該維持在 180 mg/dL (10 mmol/L) 以下，同時避免低血糖。低血糖對於存活率(Finfer et al. 2012)以及神經學功能的恢復(Duning et al. 2010)會帶來不利的影響是較無疑義的。但是，高血糖值要到多高才需要積極控制以避免神經學功能的惡化，目前尚未有研究予以探討。腦部唯一的能量來源便是葡萄糖，因此嚴格的血糖控制可能會限制了腦部組織可利用的能量，進而惡化腦部缺氧性神經傷害。Oksanen 等人(Oksanen et al. 2007)進行了唯一的隨機分派臨床試驗，針對院外心跳停止且接受低溫療法的病人比較嚴格控制血糖（血糖值目標： $72\text{-}108 \text{ mg/dL}$ [$4\text{-}6 \text{ mmol/L}$]）以及寬鬆控制血糖（血糖值目標： $108\text{-}144 \text{ mg/dL}$ [$6\text{-}8 \text{ mmol/L}$]）兩種策略對於預後的影響。結果發現，接受不同策略治療的兩組病人，其生存率沒有明顯差異；但是，Oksanen 等人(Oksanen et al. 2007)注意到，接受嚴格血糖控制的病人，其血清中 NSE 的濃度顯著較高，表示這些病人腦部損傷的程度較接受寬鬆血糖控制的病人為高。

重症病人產生高血糖的原因相當多，包括內源性的壓力反應

(stress response) 以及醫療介入措施的副作用。在腦部經歷過一段時間的缺血，甚至在恢復自主循環後，也有一段 2-12 小時以上的復甦後腦部灌流不足的情況下(Lind, Snyder, and Safar 1975; Cohan et al. 1989; Wolfson et al. 1992; Crumrine and LaManna 1991)，維持較高的血糖濃度對於這段時間的腦部是否反而有保護作用呢？曾有研究指出，在腦部經歷過一段時間的缺血後，運送到腦部的葡萄糖可能不足以維持腦部的代謝所需(Abi-Saab et al. 2002)。當腦部灌流不足時，較高的血糖值可能可以透過較高的葡萄糖滲透壓梯度協助葡萄糖運送到缺乏灌流的細胞以促進其吸收利用(Losser, Damoisel, and Payen 2010)。亦有研究顯示，將重症腦傷病人的血糖值正常化，可能有較大的風險導致腦部組織陷入缺乏正常能量來源利用的危機，使得無氧代謝增加(Oddo et al. 2008; Vespa et al. 2012)。因此，在復甦後早期出現的高血糖值，可能是生理性的壓力性高血糖 (stress hyperglycemia)，而非病理性的。各種人為介入意圖調整這個生理性的反應，反而可能傷害腦部組織而非保護(Marik and Bellomo 2013)。因此，在血糖調控方面，復甦後病人對於高血糖的容忍值，可能會較歐洲復甦協會建議的 180 mg/dL (10 mmol/L) (Nolan et al. 2015)更高一些，這也是本研究意圖驗證的假設。

第五段 血壓與血色素間的加乘效果

操作血壓和血色素濃度這兩個變數的目的都是為了改善腦部氧氣運送，避免無氧代謝產生，進而改善預後。因此，此兩項變數亦可同時操作，探討兩者間是否有加成效果。強化腦部血流法

(Cerebral blood flow promotion) 利用誘發高血壓合併血液稀釋以改善腦部氧氣運送。Sterz 等人在心室震顫誘發心跳停止的動物實驗中發現，誘發高血壓對於預後改善可能會有幫助，但是血液稀釋則沒有附加的益處(Sterz et al. 1990)。但是，在 Sterz 等人實驗中，用來血液稀釋的溶液 dextran 40，之後被證實對組織可能造成額外的傷害，而不被建議使用(Feest 1976; Aichner et al. 1998)。

Leonov 等人亦是使用心室震顫誘發心跳停止的動物模型，其結果發現：相較於正常血壓以及血色素濃度的動物，在誘發高血壓合併血液稀釋的動物，雖然腦部灌流明顯改善，但是腦部氧氣運送則沒有明顯改善(Leonov et al. 1992)。因為血液稀釋減少的動脈氧氣含量，可能抵銷了血液稀釋增強腦部血流的效果(Leonov et al. 1992)。Safar 等人在心室震顫誘發心跳停止的動物實驗中，亦使用誘發高血壓合併血液稀釋改善腦部血流，其實驗組的神經學表現以及組織染色結果優於正常血壓以及血色素濃度的控制組(Safar et al. 1996)。但是，在 Safar 等人的實驗組中，除了血壓以及血色素濃度外，其體溫也較控制組低，二氧化碳分壓也控制在正常範圍，而非像控制組一般的低二氧化碳分壓(Safar et al. 1996)。因此，Safar 等人的結果，很難說完全是因為強化腦部血流法所帶來的好處。

從為數不多的動物實驗可以觀察到：首先，所有的研究都是在心室震顫誘發心跳停止的動物模型上進行，在窒息(Asphyxia) 誘發心跳停止的動物模型中尚未被探討；其次，所有的研究都是近二十年前的動物實驗，大部分都是以觀察動物行為的神經學預後或是組織學染色作為結果，沒有真正利用儀器觀察經過誘發高血壓合併血液稀釋後的腦部血流是否真的有差異，

例如目前已經可以使用磁振攝影技術實際觀察到腦部血流量變化(Mandell et al. 2011)；更進一步，實驗組的誘發高血壓以及血液稀釋目標值的設定理由往往沒有交代清楚，不清楚是否真的根據腦部自我調節機制的上下限來設定；最後，因為這些原因，所以誘發高血壓合併血液稀釋的效果正負皆有。就目前看來，尚未能有肯定的結論。

第三節 欲研究的問題及其重要性

本研究欲探討平均動脈壓，動脈氧分壓，動脈二氣化碳分壓，血色素濃度以及血中葡萄糖濃度等五大生理指標是否與復甦後症候群的神經學預後相關。近年來，近紅外光光譜儀與造影技術，在手術室以及重症照護的領域裡，已成為監測局部腦氧飽和度(Cerebral oximetry)以及腦部氧氣利用的重要技術(Ghosh, Elwell, and Smith 2012)。其利用近紅外光可穿透顱骨的特性以及不同血色素吸收波長不同的特性，間接測量氧合血色素濃度(Oxyhemoglobin)，去氧血色素濃度(Deoxyhemoglobin)以及總血色素濃度，透過電腦程式運算出局部腦組織的氧氣飽和度(Moerman and Wouters 2010)。在心肺復甦方面，亦有研究者利用近紅外光光譜儀測得的腦氧飽和度來監控心肺復甦的品質(Kamarainen et al. 2012; Koyama et al. 2013; Newman et al. 2004; Meex et al. 2013; Schewe et al. 2014)或是預測病人預後(Ahn et al. 2013; Storm et al. 2014; Singer et al. 2014; Fukuda et al. 2014)。Denault等人，參考現有的證據，提出一完整的流程來優化腦氧飽和度，希望能夠避免如主動脈弓置換等重大心肺手術中病人腦部

缺氧的危機(Denault, Deschamps, and Murkin 2007)。Denault 等人提出的優化腦氧飽和度的步驟和監測的生理指標(Denault, Deschamps, and Murkin 2007)與前述關於腦部能量利用的指標相近。而類似的研究尚未在復甦後症候群的病人上進行。因此，藉由動物模型探討目標導向療法的可行性後，其結果將可以間接應用在臨床已經可以使用的儀器。此外，調整這些目標生理指標濃度不需要昂貴的儀器，或是冗長的藥物研發過程，因此可加速動物實驗的結果應用於病人治療的進程。

第四節 研究的假說

最適化心肺復甦後的腦部血流以及腦部能量供給可能可以改善復甦後症候群的神經學功能。

第五節 目的

首先利用系統性回顧以及薈萃分析過去的資料，總結目前研究的結果，做為收集本研究臨床病人資料時的參考。其次，利用臨床病人的資料，探討五大生理指標（平均動脈壓，動脈氧分壓，動脈二氧化碳分壓，血色素濃度以及血中葡萄糖濃度）與復甦後症候群神經學預後間的關係，間接驗證腦部血流以及腦部能量利用與復甦後症候群神經學功能復原的相關性。最後，建立動物模型，利用藥物調整平均動脈壓，並探討直接觀測動物腦部血流與觀察復甦後神經學功能復原的可能。

第二章 研究方法與材料



第一節 系統性回顧以及薈萃分析（Systemic review and meta-analysis）

第一段 資料來源以及搜尋方式

作者根據 Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman, et al. 2009) 以及 Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) (Stroup, Berlin, Morton, Olkin, et al. 2000) 指引進行關於 PaO_2 對於心跳停止恢復自主循環病人影響的觀察性研究的系統性回顧以及薈萃分析。作者使用 Pubmed 以及 Embase 兩大資料庫進行文獻搜尋。搜尋年份自資料庫起始日起，截至 2013 年 10 月為止。出版文獻的語言不限於英語。搜尋關鍵字分為兩部分，第一部分為主要變數，包含“normox*”，“hyperox*”，”oxygen*”；第二部分為目標族群，包括“cardiac arrest”以及 “cardiopulmonary resuscitation”。將此兩部分搜尋到的文獻予以交集，即為潛在相關的研究。除了資料庫搜尋外，也搜尋相關研究或是評論文章 (review article) 的參考文獻部分，以保障系統性回顧的完整性。

第二段 研究篩選方式

經系統性回顧尋找到的研究必須符合以下三點，方納入薈萃分析中：(1) 比較不同程度的 PaO_2 對於心跳停止恢復自主循環成年病人的影響；(2) 報告死亡率或是神經學預後；(3) 實驗設計為觀察性研究，無論為世代研究 (cohort study) 或是個案對照研究 (case-control study) 均可。如果為單純比較缺氧和正常氧分壓的研究則不納入分析。

第三段 資料摘錄

薈萃分析的主要結果變項為院內死亡率，次要結果變項為出院時的不良神經學狀態。神經學狀態以心跳停止研究時最常被使用的 Cerebral Performance Category (CPC) score 來評估。CPC score 介於 3 到 5 間為不良神經學狀態，表示病人無法獨立自理生活(Becker et al. 2011)。作者自各研究摘錄的變數包括：研究執行地點，病人數目以及基本人口學資料，心跳停止地點，心肺復甦術的細節（例如是否目擊等），是否執行低溫療法，高氧 (Hyperoxia) / 缺氧的定義，復甦後平均動脈血氧分壓，治療結果以及其結果估算值，包括勝算比 (odds ratio, OR) 以及風險比 (hazard ratio, HR) 等，並包含其 95% 信賴區間 (confidence interval, CI)。

如果出版的研究報告中沒有提供所需的資料，作者會嘗試聯絡原研究者以取得資料。如果經統計模型調整後的結果估算值 (adjusted OR 或是 adjusted HR) 無法取得，作者將由研究報告中提供的現有資料來記錄或是計算未經統計模型調整的結果估算值。如果研究提供大於兩個以上的結果估算值，作者將記錄包含最多研究人數的估算值。

第四段 文獻評估

作者依據 Newcastle-Ottawa Scale 進行文獻評估(Wells GA et al. 2008)。此制式評估項目包含：清楚定義的病人擇選標準，暴露以及結果的評估，研究組別間的可比較性，適當的追蹤時間等。

第五段 統計分析

在本薈萃分析研究中， PaO_2 大於 300 mmHg 者定義為高氧 (Douzinas et al. 2001)；小於 60 mmHg 者定義為缺氧(Abraham et

al. 2000)；介於 60 以及 300 mmHg 間者為正常氧分壓。勝算比被選為本研究結果統合時的主要結果估算值。其他類型的估算值或是文字敘述的結論會在結果中呈現，但是不會與勝算比做資料合併。如果 PaO_2 在原研究報告中被當作連續變項分析，作者將利用在原研究報告中的缺氧，高氧以及正常氧分壓的人數以權重方式重建資料合併時所需要的二元式勝算比（binary odds ratio：高氧比正常氧分壓或是高氧比非高氧分壓）。

資料以 Mantel-Haenszel 方式予以合併。利用 Cochran Q statistics 檢驗各研究間的統計異質性（heterogeneity），並且以 I^2 statistics 量化統計異質性(Higgins et al. 2003b; Ioannidis, Patsopoulos, and Evangelou 2007b)。如果 Cochran Q statistics p 值大於 0.05，或是 I^2 statistics 小於 50%，表示各研究間的統計異質性並不顯著，合併後的估算值將以 fixed-effects models 呈現；反之則以 random-effects models 呈現(DerSimonian and Laird 1986)。如果各研究間的統計異質性顯著，作者將進行 meta-regression。作者事先定義可能會導致研究間統計異質性的因子，包括文章出版形式，研究場合，以及比較對象，令其在 meta-regression 的單變數分析中作為獨立變數。此外，作者依據這些變數區分子群（subgroup），分別提供各子群的結果估算值做參考；並且進行敏感性分析法（sensitivity analysis），檢視經統合後的結果估算值是否有可能因為選擇因素產生偏差。作者利用 funnel plot 檢驗是否有出版偏差（publication bias）。使用軟體為 R-2.15.3 software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) 中的 rmeta 和 metafor 指令集。在此分析中，雙尾 p 值小於 0.05 被視為統計上顯著。



第二節 臨床回溯性世代研究

第一段 醫院背景介紹

研究執行地點在臺大醫院。臺大醫院為一擁有 2600 張床位的教學醫院及醫學中心，其中大約有 220 張加護病房床位。當一般病房的住院病患發生心跳停止時，院內急救小組會被院內廣播啟動（急救代碼 9595），小組成員包括：一位資深住院醫師，四位資淺住院醫師，一位主護，一位呼吸治療師，以及多位加護病房支援護理師。所有的成員均取得高級心臟救命術執照（Advanced cardiac life support, ACLS），依據當時最新的美國心臟協會指引進行急救。根據醫院政策，在加護病房的病人發生心跳停止時，由於這些場所隨時有訓練有素的醫護人力值班，因此院內急救小組不會被啟動，而是由各加護病房人力互相支援，進行急救。在進行本研究收集資料前，已事先取得臺大醫院倫理委員會核可。

第二段 參加者

本研究篩選 2006 至 2014 年間，在臺大醫院發生院内心跳停止的病人。

其納入條件為：

1. 年紀大於 18 歲。
2. 壓胸時間為 2 分鐘以上。
3. 沒有預先簽訂的不施行心肺復甦術醫囑（Do-not-resuscitate order）。
4. 達成持續性恢復自主循環（sustained ROSC，亦即恢復自主循環的時間為 20 分鐘以上，中間不需要再進行壓胸急救）。

其排除條件為：

1. 和創傷相關的心跳停止。
2. 在達成持續性恢復自主循環後的 24 小時內，完全沒有研



究欲探討的五大生理指標相關紀錄，包括平均動脈壓，動脈氧分壓，動脈二氧化碳分壓，血色素濃度以及血中葡萄糖濃度。

第三段 資料收集

作者自病歷上摘錄以下資料：基本人口學資料，過去疾病和共病症，根據 Utstein 格式紀錄的心肺復甦相關的變數(Jacobs et al. 2004)，達成持續性恢復自主循環後 24 小時內最高的收縮壓以及同時間相對應的舒張壓，達成持續性恢復自主循環後的第一次動脈血氧和二氧化碳分壓資料以及抽血時間，達成持續性恢復自主循環後 24 小時內最低的血色素濃度，動脈氧分壓和血氧飽和度，達成持續性恢復自主循環後 24 小時內最高和最低的血糖濃度，心跳停止後的特殊處置（心導管介入，葉克膜置放以及低溫療法等），達成持續性恢復自主循環後最初 24 小時的生命徵象，出院時依據 CPC score(Becker et al. 2011)評估的神經學功能。

第四段 結果評估

主要結果變數是出院時的神經學狀態，在本研究中是利用 CPC score(Becker et al. 2011)來評估。CPC score 是一個經過驗證的五等級評分方式，主要是針對神經學缺陷做評估，最常被使用在關於心跳停止的研究。其評分方式：1 分表示良好的神經學表現；2 分表示中等神經學缺陷；3 分表示嚴重神經學缺陷；4 分為昏迷或是腦死狀態；5 分為死亡。CPC score 1 分或是 2 分表示有足夠的腦部功能在出院後獨立自理生活。在本研究中，定義 CPC 1 分以及 2 分為良好神經學狀態。次要結果變項為存活出院比率。

第五段 統計分析

使用 R-2.15.3 software （R Foundation for Statistical

Computing, Vienna, Austria) 進行統計分析。首先進行敘述統計。類別變項以次數以及百分比表示；連續變項以平均值和標準差呈現。在單變數分析，類別變項以 Fisher's exact test 檢定；連續變項以 Wilcoxon rank-sum test 檢定。雙尾 p value 小於 0.05 表示統計上達顯著水準。

作者利用多變數羅吉斯迴歸模型 (multivariable logistic regression) 計算勝算比估算值。無論單變數分析時，獨立變數與結果之間的關係是否為統計上顯著，只要獨立變數沒有遺漏值，便會進入多變數分析中與其他獨立變數競爭進入最終模型。在分析上，為了更有效率地探討五大生理指標與神經學功能間的關係，作者將分別討論此五大生理指標，除了動脈氧分壓以及二氧化碳分壓合併分析外。因為若將此五大生理指標合併分析，會因為遺漏值的關係，使得能夠觀察的個案數減少。

對於五大生理指標，作者採以下定義將其納入回歸模型中作探討：(1) 平均動脈壓：採用達成持續性恢復自主循環後 24 小時內最高的收縮壓以及同時間相對應的舒張壓來計算最高平均動脈壓。平均動脈壓的計算方式為，三分之一的收縮壓值加上三分之二的舒張壓值。(2) 動脈氧分壓以及二氧化碳分壓：採用達成持續性恢復自主循環後 24 小時內，第一次的動脈氧分壓以及二氧化碳分壓紀錄。(3) 血色素濃度：採用達成持續性恢復自主循環後 24 小時內最低的血色素濃度。(4) 血糖濃度：採用達成持續性恢復自主循環後 24 小時內最高以及最低的血糖濃度的平均值。

決定進入最終模型的變數的過程是在前向 (forward) 和後向 (backward) 間逐步挑選 (stepwise selection)。在挑選過程中，為保守起見，選取變數進入 (significance level for entry) 或是停

留（significance level for stay）在迴歸模型的 *p* value 定為 0.15，以避免任何潛在的變數在挑選過程中被剔除。接著，藉由臨床知識的判斷，將 *p* value 大於 0.05 的變數逐一由模型中剔除，直到最終模型中所有變數的 *p* value 均小於 0.05。最後，利用 *c* statistic [area under the receiver operating characteristic (ROC) curve]，adjusted generalized R^2 和 Hosmer-Lemeshow Test 來評估最終模型對於觀測值的適切性 (Goodness of fit)。

如果五大生理指標在此變數挑選過程中被剔除，在最終迴歸模型建立後，作者將強迫代表五大生理指標的獨立變數進入模型，評估其結果估算值。在篩選變數進入最終模型時，作者利用 Generalized additive models (GAM) plot 檢驗獨立連續變數與神經學預後或是存活出院間的非線性關係，並尋找適當的切點重新定義連續變數為二元式變數 (binary variable) 進入模型。作者使用 Conditional effect plot 來視覺化獨立變數與預測結果間的關係 (Hamilton LC 1992)。

第三節 動物實驗

第一段 動物模型

作者使用雄性大鼠 (Wistar rat, 400-500 克) 進行實驗。所有大鼠依實驗室標準程序飼養以及處理。利用腹膜內注射 Pentobarbital (45 mg/ Kg) 麻醉大鼠。於手術處理時，利用電毯控制大鼠肛門溫度於 37°C。利用 PE 200 導管 (Angiocath, Becton Dickinson) 進行大鼠氣管插管。呼吸器的潮氣量設定在 2 ml，呼吸速率每分鐘 100 下，以及吸入氧氣濃度 (FiO₂) 21%。於左股動脈置入 PE-50 導管監測動脈壓；於右頸靜脈置入另一 PE-50 導管以利給予藥物或是輸液。利用電腦自動監測系統 (Biobench,

National Instruments, Inc) 記錄血壓以及心電圖資訊。手術處理後，動物將在呼吸器控制狀態下被觀察 50 分鐘。

藉關閉呼吸器且鉗緊氣管內管，作者利用窒息方式誘導大鼠心跳停止。窒息後不久，心搏過慢以及低血壓會接著發生，並很快進行至心搏停止以及血壓消失。這過程通常僅需三至四分鐘。總共窒息的時間會被維持八分鐘左右。在窒息約八分鐘後，重啟呼吸器，接上 100% 氧氣，並開始注射腎上腺素 (epinephrine, 0.005 mg/100g)。腎上腺素經由右頸靜脈導管給予，心肺復甦經由徒手進行胸部按壓 (速率 200 beats/ min，深度小於 17 mm，壓胸位置介於大鼠劍突頭側 2.8 至 4.2 公分間)。利用監視器監控大鼠主動脈舒張壓並微調壓胸位置，使主動脈輸張壓得以維持在 20 mm Hg 以上。通常在心肺復甦開始進行一分鐘以內，大鼠可以恢復自主循環。但如果大鼠在六分鐘內無法恢復自主循環，則此大鼠將被剔除實驗之外。大鼠恢復自主循環後約 10 分鐘，將吸入氧氣分壓自 100% 調降至 50%，直到四小時的復甦後觀測期結束。大鼠經過四小時的侵襲性監測後，實驗者移除氣管內管和血管內導管，並且縫合手術傷口。恢復自主循環的大鼠將被觀測 24 小時，接受存活率以及神經學預後的評估。

第二段 實驗方式

作者利用 OxyFLO 2000E (Oxford Optronic Ltd, England) 測量心肺復甦前中後的局部腦組織灌流。OxyFlo 的定位方式係利用大鼠腦立體定位儀予以定位，定位參數如下：以前囟門為參考點，於前後軸 -3.5 mm，側邊 2.0 mm 處，自硬腦膜往腹側 2 mm 插入之點即為觀測處，亦為 Hippocampus CA1 區域(Nishijima et al. 2012)。一般使用 OxyFLO 2000E 測量腦部血流是在大鼠趴著的

時候測量。但是因為進行心肺復甦術時，大鼠需要仰躺。因此，作者設計一特製實驗用鐵板，於大鼠頭部位置開洞，使大鼠仰躺時，OxyFLO 2000E 可以自開洞處進入老鼠伸入大鼠腦部測量。

並且在實驗用鐵板開洞處兩側設置頸部固定器，使大鼠頭部在心肺復甦前/中/後能維持不動，以確保 OxyFLO 2000E 所監測的位置也是固定的(Figure 1; Figure 2)。

作者分別於大鼠恢復自主循環後 15 分鐘以及兩小時的時間點，自左股動脈各抽取 0.15 ml 的動脈血利用血氧氣體分析儀(epoc® BGEM Test Card epoc® Reader, Alere Inc.)進行血氧氣體以及乳酸值的分析。作者利用 Norepinephrine 對恢復自主循環後的大鼠進行平均動脈壓的調控。Norepinephrine 泡製方法為，16 支 Norepinephrine (4 mg norepinephrine/4 mL/amp)，加入 5% Dextrose 溶液至總體積為 250 ml，以流速 0.1ml/hr 開始滴注（以老鼠體重 400 克計算，則起始輸注速度約為 $1.07\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）。自恢復自主循環後十分鐘開始使用 Norepinephrine；Norepinephrine 調整方式為，每 5 分鐘，調整一次流速(增減 0.05ml/hr)，使恢復自主循環後 OxyFlo 測得的局部腦組織灌流值與心跳停止前的基礎值大約相同。

本實驗將大鼠分為實驗組以及控制組。實驗組接受侵襲性手術後，進行窒息性心跳停止以及心肺復甦。並且利用 Norepinephrine 滴注調控血壓，注射藥物期間為一小時、兩小時以及四小時。控制組接受同實驗組的手術程序，進行窒息性心跳停止以及心肺復甦，但是不進行同實驗組的血壓調控。

第三段 結果評估

本實驗以臨床預後為結果指標。主要結果指標為恢復自主循

環後 24 小時的神經學功能預後。神經學功能的評估方式為大鼠版本的神經學功能評分表(Huang et al. 2007)。

第四段 統計分析

使用 R-2.15.3 software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) 進行統計分析。首先進行敘述統計。類別變項以次數以及百分比表示；連續變項以平均值和標準差呈現。在單變數分析，類別變項以 Fisher's exact test 檢定；連續變項以 Wilcoxon rank-sum test 檢定。利用廣義線性模型比較實驗組以及控制組在平均動脈壓以及局部腦組織灌流的型態以及改變。雙尾 p value 小於 0.05 表示統計上達顯著水準。



第三章 結果



第一節 系統性回顧以及薈萃分析

第一段 系統性回顧搜尋結果以及各蒐錄研究的摘要

在系統性回顧中，作者搜尋到 14 篇觀察性研究，包括 8 篇期刊文章(Kilgannon et al. 2010; Bellomo et al. 2011; Kilgannon et al. 2011; Janz et al. 2012; Ihle et al. 2013; Nelskyla, Parr, and Skrifvars 2013; Roberts et al. 2013; Schneider et al. 2013)以及 6 篇摘要文章 (abstract) (Lee et al. 2010; Rai et al. 2011; Tameem et al. 2011; Bolduc et al. 2012; Gajeski DF, Grossestreuer A, and Salhi R 2012; Pullalarevu et al. 2012)。文獻搜尋流程請參見 Figure 3，蒐錄文章的摘要細節請見 Table 1。所有的研究皆為觀察性世代研究，包含在 2000 年至 2012 年間的 49,951 位病人。

六個研究利用多中心資料庫進行分析(Kilgannon et al. 2010; Bellomo et al. 2011; Kilgannon et al. 2011; Ihle et al. 2013; Schneider et al. 2013; Tameem et al. 2011)。兩個研究(Kilgannon et al. 2010; Kilgannon et al. 2011)利用 Project IMPACT 的資料庫，稍晚的研究 (Kilgannon et al. 2011)是前者(Kilgannon et al. 2010)資料的次級分析，主要分析 PaO_2 與院內死亡率間的劑量依存相關性 (dose-dependent association)。三個研究利用 ANZICS-APD 資料庫作分析，因此三個研究間的病人有些微的重複：Bellomo 等人(Bellomo et al. 2011)納入 2000 年至 2009 年間的所有心跳停止病人做研究；Ihle 等人(Ihle et al. 2013)納入 2007 年至 2011 年間的院外心跳停止病人，且只納入心律為心室震顫的病人；Schneider 等人(Schneider

et al. 2013)納入 2000-2011 年間所有心跳停止的病人，但主要研究不正常動脈血二氧化碳分壓對於病人預後的影響。這兩個大型多中心資料庫（Project IMPACT 以及 ANZICS-APD）原本是設計作為重症照護病人登錄使用；因此，一些 Utstein 格式(Langhelle et al. 2005)中重要的心肺復甦急救相關指標，例如心跳停止的場景（院外或是院內）以及初始的心跳停止心律（電擊或是非電擊心律）等，不是這些大型資料庫登錄的範疇，也不在這些研究中被報導。

在每個研究中，高氧的定義都略有不同。大部分研究定義 PaO_2 大於 300 mmHg 為高氧。Kilgannon 等人(Kilgannon et al. 2011)和 Janz 等人(Janz et al. 2012)並未使用一特定切點來定義高氧，而是視 PaO_2 為一連續變數。Schneider 等人(Schneider et al. 2013)使用較低的切點來定義高氧。大部分的研究所使用的 PaO_2 是在病人恢復自主循環後或是入住加護病房後最初 24 小時檢驗的；而在高氧的定義中，歧異最大的正是迴歸分析時所使用的 PaO_2 的採樣時間點：五個研究(Kilgannon et al. 2010; Roberts et al. 2013; Lee et al. 2010; Tameem et al. 2011; Gaieski DF, Grossestreuer A, and Salhi R 2012)是採用最初 24 小時內第一次的 PaO_2 ；三個研究(Kilgannon et al. 2011; Janz et al. 2012; Nelskyla, Parr, and Skrifvars 2013)使用 24 小時內最高的 PaO_2 ；另外三個研究(Bellomo et al. 2011; Ihle et al. 2013; Schneider et al. 2013)則是使用 24 小時內最差的 PaO_2 。依據各研究的定義，高氧的盛行率約從 6%至 41%；院內死亡率則是約從 41.6%至 74%。

十個研究(Tameem et al. 2011; Bellomo et al. 2011; Kilgannon et al. 2011; Janz et al. 2012; Ihle et al. 2013; Lee et al. 2010; Rai et al. 2011; Bolduc et al. 2012; Gaieski DF, Grossestreuer A, and Salhi R

2012)比較暴露到高氧和正常氧分壓的病人間的預後；三個研究(Nelskyla, Parr, and Skrifvars 2013; Roberts et al. 2013; Pullalarevu et al. 2012)則是比較暴露到高氧和非高氧（包括缺氧和正常氧分壓）的病人間的預後。除了三個研究(Nelskyla, Parr, and Skrifvars 2013; Tameem et al. 2011; Gaieski DF, Grossestreuer A, and Salhi R 2012)外，多數研究利用多變數迴歸分析控制多個獨立變數。Nelskylä等人(Nelskyla, Parr, and Skrifvars 2013)主要是研究在恢復自主循環的病人，其暴露到高氧的原因分析；作者利用其研究報告提供的粗死亡率來計算薈萃分析所需要的未經統計模型調整的勝算比估算值。而在研究品質評估方面，所有研究在 Newcastle-Ottawa Scale 都取得幾乎相同的高分。

有四個研究(Schneider et al. 2013; Rai et al. 2011; Tameem et al. 2011; Bolduc et al. 2012)，因作者無法藉由事後計算得到勝算比估算值而被排除在薈萃分析之外：兩個研究(Schneider et al. 2013; Rai et al. 2011)只有提供風險比；而另外兩個研究(Tameem et al. 2011; Bolduc et al. 2012)則沒有提供任何估算值，只以文字敘述結果。因此，只有其餘十個研究被納入資料薈萃分析中（Figure 3）。

第二段 計量資料薈萃分析

有九個研究報告在院死亡率(Kilgannon et al. 2010; Bellomo et al. 2011; Kilgannon et al. 2011; Janz et al. 2012; Ihle et al. 2013; Nelskyla, Parr, and Skrifvars 2013; Lee et al. 2010; Gaieski DF, Grossestreuer A, and Salhi R 2012; Pullalarevu et al. 2012)。在 Kilgannon 等人(Kilgannon et al. 2011)以及 Janz 等人(Janz et al. 2012)的研究中，經調整的二元式勝算比估算值可經由研究報告提

供的原始資料計算得到；在 Nelskylä 等人的研究中(Nelskylä, Parr, and Skrifvars 2013)，未經調整的勝算比亦可藉由研究報告提供的原始資料計算得到。Bellomo 等人(Bellomo et al. 2011)提供同一群病人兩個不同的勝算比〔其中一個較不顯著的勝算比是在疾病嚴重度（APACHE II）納入多變數迴歸分析時得到的〕。Kilgannon 等人也提供了同樣來自 Project IMPACT 資料庫病人族群的兩個勝算比(Kilgannon et al. 2010; Kilgannon et al. 2011)，其中一個勝算比(Kilgannon et al. 2011)是前一個研究(Kilgannon et al. 2010)的次級分析。

選擇適當的勝算比估算值進入量化統合分析的步驟如下：首先選擇經調整的勝算比；如果沒有經調整的勝算比，則選擇未經調整的勝算比。如果在同一病人族群有兩個以上的勝算比估計值，則選擇最顯著的勝算比。這些因抉擇過程造成的合併後的統計估算值差異，則藉由敏感性分析法加以探討。

雖然研究間的統計異質性很高，但合併後的結果顯示高氧顯著地和在院死亡率有相關性，(OR, 1.40; 95% CI, 1.02–1.93; I^2 , 65.27%; Figure 4; Table 2)。而 meta-regression 則指出文章出版形式 ($p=0.001$)，研究場合 ($p=0.003$)，以及比較對象 ($p=0.003$) 是造成統計異質性的顯著因子。根據這三個變數分群的子群分析顯示高氧帶來的傷害在期刊文章，多中心資料庫以及比較高氧和正常 PaO₂ 的研究裡，其合併統計結果更為顯著，異質性也下降。

敏感性分析法顯示不管是只納入經調整後的勝算比估計值或是較不顯著的勝算比估計值進入合併分析，其統合結果和異質性與原先的相比不會有顯著的改變 (Table 2)。

有兩個研究提供經調整的出院時的神經學預後勝算比估算值

(Janz et al. 2012; Roberts et al. 2013)。Roberts 等人(Roberts et al. 2013)主要檢驗 PaCO_2 和神經學預後間的關係，不過在其原始的敏感性分析中，高氧和神經學預後間的關係也有被報告。合併的結果顯示，恢復自主循環後的高動脈血氧分壓和出院時不良的神經學功能間沒有顯著的關聯 (OR, 1.62; 95% CI, 0.87–3.02; I^2 , 55.61%; Table 2)。

最後檢視 Funnel plot，並未發現顯著的出版偏差 (Figure 5)。

第二節 臨床回溯性世代研究

第一段 平均動脈壓

共有 326 位病人符合納入條件，其中 3 位因為是和創傷相關的心跳停止而被排除，而有 4 位因為沒有血壓紀錄而被排除。最後納入此研究的病人數為 319 位。

Table 3，Table 4，和 Table 5 呈現病人的所有基本資料。平均年齡為 63.5 歲。加護病房裡發生的心跳停止約有 101 件 (31.7%)；病房為 189 件 (59.2%)。大部分的心跳停止是不可電擊心律造成，約占 77.1%，包括無脈性心電氣活動 (pulseless electrical activity) 與無收縮心搏停止 (asystole)。進行心肺復甦術的平均時間為 20.6 分鐘。

在達成持續性恢復自主循環後 24 小時內，最高平均動脈壓的平均值為 95 mmHg；而有 82 位病人 (25.7%) 在這段期間內有發燒 (體溫大於 38°C) 的現象。在達成持續性恢復自主循環後，有 19 位病人 (6%) 接受心導管介入治療；有 26 位病人 (8.2%) 接受葉克膜體外維生系統；有 2 位病人 (0.6%) 接受治療性低溫治

療。最後，共有 93 位病人（29.2%）存活出院；其中，有 56 位病人（17.6%）恢復良好神經學功能。

除了結果變數”survival to hospital discharge”，作者將 Table 3，Table 4，和 Table 5 中的所有獨立變數置入多變數羅吉斯迴歸分析進行變數挑選。Table 6 顯示以出院時為良好神經學狀態（favorable neurological status at hospital discharge）為結果變數經迴歸分析後建立的模型。經矯正數個干擾因子的效果後，最高平均動脈壓與神經學預後間的關係顯示為統計上顯著相關。如 Figure 6 所示，GAM plot 指出當最高平均動脈壓高於 85 mmHg 時， $\text{logit } (p)$ 會大於零（ p 代表恢復良好神經學功能預後的機率）；亦即，當最高平均動脈壓高於 85 mmHg 時，病人恢復良好神經學功能的勝算（odds）會大於一。因此，作者選擇 85 mmHg 作為最高平均動脈壓的切點，將最高平均動脈壓由連續變數轉化為二元變數後，置入迴歸分析，重新計算迴歸模型。其結果顯示，最高平均動脈壓高於 85 mmHg 與病人恢復良好神經學功能的機會顯著相關（ $\text{OR } 4.12, 95\% \text{ CI } 1.47\text{--}14.39, p = 0.01$ ）。

作者接著依有無高血壓病史，針對兩組病人描繪 GAM plot；如 Figure 7 和 Figure 8 所示，這兩組的 GAM plot 形式明顯不同。因此，作者測試高血壓病史與最高平均動脈壓間是否有交互作用。如 Table 7 所示，對於沒有高血壓病史的病人，當其最高平均動脈壓落在 85 與 115 mmHg 間，其恢復良好神經學功能的機會最高（ $\text{OR } 8.80, 95\% \text{ CI } 3.13\text{--}28.55, p < 0.001$ ）；相對地，對於有高血壓病史的病人來說，如欲恢復良好神經學功能，其最高平均動脈壓至少需要達到 88 mmHg（ $\text{OR } 4.04, 95\% \text{ CI } 1.41\text{--}13.03, p = 0.01$ ）。

第二段 動脈氧分壓以及二氧化碳分壓

共有 662 位病人符合納入條件，其中 5 位因為是和創傷相關的心跳停止而被排除，而有 107 位因為沒有動脈血氧和二氣化碳分壓資料而被排除。最後納入本研究的病人數為 550 位。

Table 8，Table 9，和 Table 10 呈現病人的所有基本資料。平均年齡為 65.5 歲。在心跳停止前 24 小時，有 298 位（54.2%）病人的神經學狀態為良好。加護病房裡發生的心跳停止約有 246 件（44.7%）；病房為 270 件（49.1%）。可電擊心律（包括心室震顫以及心室頻脈）約有 140 件（25.5%）。進行心肺復甦術的平均時間為 18.7 分鐘。

動脈血檢體被採檢的平均時間點為病人達到持續性恢復自主循環後約 136.8 分鐘。 PaO_2 的平均值為 167.4 mmHg：大於 300 mmHg 的病人有 82 位（14.9%），介於 60 至 300 mmHg 的病人有 390 位（70.9%），小於 60 mmHg 的病人有 78 位（14.2%）。 PaCO_2 的平均值為 40.3 mmHg：大於 50 mmHg 的病人有 106 位（19.3%），介於 30 至 50 mmHg 的病人有 291 位（52.9%），小於 30 mmHg 的病人有 153 位（27.8%）。

約有 169 人（30.7%）在達成持續性恢復自主循環 24 小時內曾有發燒（體溫大於 38°C ）的現象；而有 359 人（65.3%）經歷過低血壓。所有恢復自主循環的病人皆有插入氣管內管接呼吸器使用；34 人（6.2%）接受心導管介入治療；62 人（11.3%）接受葉克膜治療；3 人（0.5%）接受低溫治療。最後存活出院者為 154 人（28%）；共有 74 人（14.5%）出院時的神經學表現為良好。

Table 11 呈現以出院時良好神經學狀態為結果變數的多變數羅吉斯迴歸分析結果。在控制多個已知可能會影響預後的變數

後， PaO_2 以及 PaCO_2 和病人的神經學預後皆有顯著的相關性。如 Figure 9 所示，根據 GAM plot， PaO_2 和出院良好神經學狀態間的關係呈現一單峰曲線： PaO_2 介於 70 和 240 mmHg 間的病人達成出院良好神經學狀態的機率會較 PaO_2 高於 240 mmHg 或是小於 70 mmHg 的病人為高 (OR, 1.96；95% CI, 1.08-3.64)。至於 PaCO_2 則是和病人的出院良好神經學狀態呈現負相關 (OR, 0.98；95% CI, 0.95-0.99) (Figure 10)。

Table 12 呈現以存活出院為結果變數的多變數羅吉斯迴歸分析結果。在控制多個已知可能會影響預後的變數後， PaO_2 以及 PaCO_2 和病人的存活出院皆有顯著的相關性。同樣地， PaO_2 介於 70 和 240 mmHg 間的病人存活出院的機率會較 PaO_2 高於 240 mmHg 或是小於 70 mmHg 的病人為高 (OR, 1.85，95% CI, 1.21-2.85)。至於 PaCO_2 則是和病人存活出院比率呈現負相關 (OR, 0.98，95% CI, 0.97-0.99)。

第三段 血色素濃度

共有 441 位病人符合納入條件，其中 5 位因為是和創傷相關的心跳停止而被排除，而有 10 位因為沒有血色素濃度，血氧飽和度或是動脈氧分壓的紀錄而被排除。最後納入本研究的病人數為 426 位。

Table 13，Table 14 和 Table 15 呈現病人的所有基本資料。平均年齡為 65.3 歲。加護病房裡發生的心跳停止約有 189 件 (44.4%)；病房為 211 件 (49.5%)。大部分的心跳停止是不可電擊心律造成，約占 77.2%，包括無脈性心電氣活動與無收縮心搏停止。進行心肺復甦術的中位數時間為 13 分鐘 (四分位距為 7-25 分鐘)。

在達成持續性恢復自主循環後 24 小時內，有 79 位病人（18.5%）經歷過低血壓（收縮壓小於 90 mmHg）的階段；而有 134 位病人（31.5%）在這段期間內有發燒（體溫 38°C 以上）的現象。

在達成持續性恢復自主循環後，有 24 位病人（5.6%）接受心導管介入治療；有 50 位病人（11.7%）接受葉克膜體外維生系統；有 3 位病人（0.7%）接受治療性低溫治療。最後，共有 113 位病人（26.5%）存活出院；其中，有 54 位病人（12.7%）恢復良好神經學功能。最低血氧飽和度的平均值為 90.2%，而最低動脈氧分壓的平均值為 101.7 mmHg。最低血色素濃度的平均值為 9.2 g/dL，其中約有 387 位病人（90.8%）符合 WHO 貧血的診斷條件('Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group' 1968)。

除了結果變數外，作者將 Table 13，Table 14 和 Table 15 中的所有獨立變數以及數個交互作用項置入多變數羅吉斯迴歸分析進行變數挑選。GAM plot 指出血色素濃度 (Figure 10)，血氧飽和度 (Figure 11)，以及血色素濃度與血氧飽和度的交互作用項 (Figure 12) 和 logit (p) 間的關係幾乎呈線性 (p 代表良好神經學功能預後的機率)。當 logit (p) 大於零時，恢復良好神經學功能的勝算會大於一，亦即，恢復良好神經學功能的機率會大於 50%。相對地，針對動脈氧分壓所做的 GAM plot 則顯示動脈氧分壓與 logit (p) 間呈現一單峰曲線 (Figure 13)。因此，85 mmHg 和 210 mmHg 被選為切點，將動脈氧分壓由一連續變數轉化為二元變數。

經多變數迴歸分析後建立的統計模型如 Table 16 所示。除了

一些已知和心跳停止預後相關的變數外，此研究所感興趣的變數也顯示與良好神經學預後統計上顯著相關。血色素濃度*血氧飽和度以及動脈氧分壓介於 85 和 210 mmHg 皆與良好神經學預後呈現正相關；而血色素濃度*女性以及血色素濃度*肺炎皆與良好神經學預後呈現負相關。作者將迴歸模型中其它變數予以固定常數，針對血色素濃度*女性以及血色素濃度*肺炎這兩個交互作用項分別描繪 Conditional effect plot (Figure 14 和 Figure 15)；其結果顯示，如欲達成一特定恢復良好神經學功能的機率，女性病患或是罹患肺炎的病患，相較於男性或是沒有肺炎的病患，需要較高的血色素濃度才能達成。

為了要辨識出血色素濃度的最適範圍，作者注意到當血色素濃度*血氧飽和度超過 846 時，相較於血色素濃度*血氧飽和度小於 846，病人有較高的機會恢復良好神經學功能 (Figure 12)。利用”846”這個血色素濃度與血氧飽和度的乘積，作者計算出在不同血氧飽和度時，所需的最低血色素濃度值。如 Table 17 所示，當血氧飽和度落在心肺復甦指引所建議的範圍 (94-98%) 時，相對應的血色素濃度為 9 g/dL 至 8.6 g/dL。

針對次要結果”存活出院”，作者利用迴歸分析建立的統計模型顯示其中所含的變數和以主要結果”良好神經學預後”為結果變項所建立的統計模型中所含變數相似 (Table 18)。血色素濃度和心臟衰竭之間的交互作用項為統計上近似顯著。

第四段 血糖濃度

共有 814 位病人符合納入條件，其中 9 位因為是和創傷相關的心跳停止而被排除，而有 403 位因為沒有血糖濃度的紀錄而被排除。最後納入本研究的病人數為 402 位。

Table 19 及 Table 20 呈現病人的所有基本資料。平均年齡為 65.4 歲。共有 157 位病人（39.1）罹患糖尿病。加護病房裡發生的心跳停止約有 138 件（34.3%）；病房為 217 件（54.0%）。大部分的心跳停止是不可電擊心律造成，約占 82.3%，包括無脈性心電氣活動與無收縮心搏停止。進行心肺復甦術的平均時間為 18.2 分鐘。復甦後 24 小時內平均血糖的平均值為 209.9 ml/dL（11.7 mmol/L）。之前研究定義，高血糖為血糖濃度超過 240 ml/dL（13.3 mmol/L），低血糖為血糖濃度低於 70 ml/dL（3.9 mmol/L）（Beiser et al. 2009）。依此定義，在復甦後 24 小時內，共有 199 位病人（49.5%）經歷至少一次高血糖，而有 55 位病人（13.7%）經歷至少一次低血糖。僅有 130 位病人（32.3%）存活出院；其中，只有 70 位病人（17.4%）可以恢復良好神經學功能。

除了結果變數外，作者將 Table 19 及 Table 20 中的所有獨立變數以及數個交互作用項置入多變數羅吉斯迴歸分析進行變數挑選。如 Figure 16，Figure 17，Figure 18 及 Figure 19 所示，GAM plot 指出平均血糖濃度和 logit (p) 間的關係呈非線性 (p 代表良好神經學功能預後或是存活出院的機率)。當 logit (p) 大於零時，恢復良好神經學功能或是存活出院的勝算會大於一，亦即，恢復良好神經學功能或是存活出院的機率會大於 50%。因此，根據這些 GAM plots 辨識出血糖濃度的可能切點，作者將血糖濃度由一連續變數轉化為二元變數進入多變數迴歸分析建立統計模型。

Table 21 及 Table 22 呈現與臨床結果有顯著統計關係的變數以及其估算值。對罹患糖尿病的病人來說，平均血糖濃度介於 183 至 307 mg/dL（10.2-17.1 mmol/L）與恢復良好神經學功能呈

統計上顯著相關性 (OR 2.71, 95 % CI 1.18–6.20; p value = 0.02)；而平均血糖濃度介於 141 至 317 mg/dL (8.2–17.6 mmol/L) 與存活出院呈統計上顯著相關性 (OR 2.83, 95 % CI 1.26–4.53; p value = 0.008)。對沒有糖尿病的病人來說，GAM plot 辨識出的最適平均血糖濃度 [142 至 250 mg/dL (7.9–13.9 mmol/L)] 與恢復良好神經學功能在統計上沒有顯著相關 (OR 1.38, 95 % CI 0.67–2.86; p value = 0.38)；但平均血糖濃度介於 143 至 268 mg/dL (7.9–14.9 mmol/L) 與存活出院呈統計上顯著相關性 (OR 2.93, 95 % CI 1.62–5.40; p value < 0.001)。

第三節 動物實驗

依據實驗方法所述之大鼠模型進行操作，取出存活超過 24 小時之大鼠進行比較。控制組與實驗組各組間的生理參數以及急救過程指標如 Table 23 所示。在 Norepinephrine 滴注兩小時以及四小時的組別，其心跳停止時間似乎較控制組以及 Norepinephrine 滴注一小時的組別為短。在心跳恢復後兩小時測得的動脈二氧化碳分壓和血色素濃度，在 Norepinephrine 滴注兩小時以及四小時這兩組，其數值也較控制組以及 Norepinephrine 滴注一小時的組別為高。以結果變數的神經學功能評分來看，四組間有明顯差異：Norepinephrine 滴注兩小時的組別，其神經學功能恢復較差；Norepinephrine 滴注四小時的組別，其神經學功能恢復較佳。

如 Figure 20 所示，在血行動力學方面，控制組的平均動脈壓在心跳恢復後約十分鐘達到最低點，之後略有上升，但是幅度不大。在實驗組方面，則可以觀察到，在心跳恢復十分鐘開始使用 Norepinephrine 後，平均動脈壓一路上升至高原期，之後分別維持

一小時，兩小時，以及四小時。另外，如 Figure 20 所示，在控制組，OxyFlo 測得的局部腦組織灌流在恢復心跳後十分鐘左右達到最高，甚至超過心跳停止前的局部腦組織灌流；之後局部腦組織灌流開始下滑，直到恢復心跳後三十分鐘左右達到最低（約心跳停止前基準值的六成左右），並持續到觀察期結束。至於在實驗組方面，局部腦組織灌流在開始使用 Norepinephrine 滴注後，可以維持在心跳停止前的基準值附近，並持續一小時，兩小時，以及四小時。而在實驗組藥物滴注結束後，平均動脈壓以及局部腦組織灌流則雙雙回到與控制組相似的數值。



第一節 系統性回顧以及薈萃分析

本系統性回顧發現 14 篇觀察性研究探討高氧和恢復自主循環後病人的預後間的相關性。經由薈萃分析後，其結果指出高氧和院內死亡率可能是有關的 ($OR, 1.40; 95\% CI, 1.02–1.93; I^2, 69.27\%$)。然而，因為各個研究間存在顯著的異質性，這個結論需要再進一步小心地解讀。

高氧的定義在每個研究中都略微不同，是造成異質性的可能來源之一。在各研究中，如何選取代表性的動脈血氧分壓尚未有定論。這些選擇包括在恢復自主循環後或是入住加護病房最初 24 小時內的第一個，最高或是最差的數值。因為選擇時機點的不同，高氧的盛行率在各個研究也不同，影響研究的統計效力。

動物研究(Rosenthal et al. 2003)發現，早期暴露於高氧環境，相較於後期暴露，可能會對實驗動物造成更多的缺血再灌流傷害。大部分關於高氧的動物研究都是讓動物在回復自主循環的頭 60 分鐘內接觸 100%的氧氣(Pilcher et al. 2012)。然而，所有的臨床觀察性研究，均未報告暴露於高氧的時間點。因此暴露時間點的影響沒有在迴歸分析中被控制和探討。在分析中使用恢復自主循環後第一個紀錄的 PaO_2 數值的結果或許會比較接近動物實驗的觀察。因為本薈萃分析中納入的研究個數不多，無法針對這個變項的影響作進一步的子群分析。

除了選擇 PaO_2 的時間點外，暴露到高氧的期間長短不一也能帶來異質性。理論上來說，暴露的時間愈長，體內產生的活性

氧分子就可能愈多，造成更大的不良反應。然而，所有的研究均未在迴歸分析模型中控制暴露的期間長短；這或許是因為所有的研究均為回溯性，難以精確量測實際接觸高氧的時間長短。

Meta-regression 指出文章出版形式（期刊文章對比摘要文章），研究場景（多中心資料庫對比單中心研究）和比較對象（高氧對比正常動脈血氧分壓或是非高氧）是造成統計異質性的顯著因子。即使是大型醫學期刊的文章，摘要中的資料和內文中的資料不一致是常見的錯誤(Pitkin, Branagan, and Burmeister 1999)。而未出版的摘要文章的準確度雖然無法驗證，但是精確度應該是存疑的。不過，在本系統性回顧中，大部分未出版的摘要文章，其結果均顯示高氧和不良預後無關。雖然 funnel plot 並未顯示明顯的不對稱，出版偏差仍然可能存在。

使用資料庫作分析的好處是藉其龐大的病人數目，可以使研究者在迴歸分析中控制盡可能多的干擾因子。然而，Project IMPACT 和 ANZICS-APD 兩個資料庫都是原先設計給重症照護用來監測品質和研究用的。一些重要的 Utstein 格式(Langhelle et al. 2005)中建議和心跳停止預後相關的重要因子，例如心跳停止的場景，心肺復甦的期間，和初始心跳停止的心律等，在這兩個大型資料庫中沒有被登錄。在小兒科的研究中，Bennett 等人(Bennett et al. 2013)注意到心跳停止場景和初始心跳停止的心律，相較於高氧，和心跳停止恢復自主循環後預後的相關性更為顯著。因此，這或許是多中心資料庫和單中心的研究在本薈萃分析中造成統計異質性的原因。

在比較對象中，高氧可以和正常動脈氧分壓或是非高氧（包括正常動脈氧分壓和缺氧）相比較。缺氧和不良預後間的關係是

已經確定的。在小兒科的研究中，Ferguson 等人(Ferguson, Durward, and Tibby 2012)注意到，缺氧對於恢復自主循環後病人造成的傷害，可能遠超過高氧帶來的傷害。因此，當缺氧被包含在非高氧組中，一起和高氧組做比較時，兩組比較結果很可能會是不相上下，就如同本薈萃分析中子群分析的結果所顯示。

敏感性分析顯示，當用較不顯著的勝算比估算值代入分析時，合併結果會趨向不顯著。這個變動主要是受到 Bellomo 等人(Bellomo et al. 2011)研究的影響。Bellomo 在迴歸分析中利用不同控制變數或是不同的模型多次測試高氧和住院死亡率間的關係。當疾病嚴重度 (APACHE II) 被納入迴歸分析時，勝算比估計值會變得較為不顯著。

在神經學預後分析方面，高氧和較差的神經學表現沒有顯著的相關性。實驗室研究(Zwemer, Whitesall, and D'Alecy 1994; Liu et al. 1998; Vereczki et al. 2006; Richards et al. 2007)發現高氧會造成神經系統的損傷，而動物實驗(Pilcher et al. 2012)也顯示高氧會導致實驗動物的神經系統缺陷。然而，但大部分的臨床觀察性研究，針對神經學預後的結果很少被報告。因此，本薈萃分析的結果仍需要更多的研究來加以驗證。

儘管有合理生物學上的解釋，但是觀察性研究僅能提供高氧和預後間的相關性，而非因果關係。因此，這個相關性亦有可能被其他未被測量到的干擾因子所解釋。例如，恢復自主循環後的高氧可能暗示病人接受到比較少侵襲性的監測；如果沒有侵襲性監測得到確切的動脈血氧分壓數值，醫師可能會比較不願意只靠著脈動式血氧飽和器量測到的血氧飽和度來調降呼吸器的吸入氧氣濃度。在剛恢復自主循環的初期，因為周邊循環減少的關係，

脈動式血氧飽和器量測到的血氧飽和度往往是不準確的。如同 Nelskylä 等人(Nelskyla, Parr, and Skrifvars 2013)的研究所報告的，延遲入住加護病房和恢復自主循環後的高氧有關。因此，高氧所代表的也可能是臨床上的照顧品質欠佳；亦即，這些可以維持正常動脈血氧分壓的病人可能接收到比較頻繁的侵襲性動脈血氧監測和呼吸器的調控。

總結來說，本系統性回顧和薈萃分析的結果顯示，恢復自主循環後的高氧和在院死亡率的增加有顯著相關性。根據動物實驗的結果，2010 年的美國心臟協會指引(Peberdy et al. 2010)建議施救者在適當的儀器設備監控下，應盡可能地調降氧氣供應的濃度，使動脈氧合血紅素的濃度在恢復自主循環後的病人可以維持 94%以上即可，以避免潛在的氧氣毒性。雖然此薈萃分析顯示關於高氧造成傷害的結果並不一致，而且研究間存在顯著的異質性，但是供應過高的氧氣濃度給恢復自主循環後的病人也沒有明顯的益處。接觸到高氧的時機點以及期間長短對於不良預後的影響應該再進一步被檢驗，使臨床醫師了解應該多早期或是多頻繁地來監測恢復自主循環後病人的氧合狀態。更進一步，未來前瞻性研究應該要專注於尋找出適當的方法或是儀器，使臨床醫師一方面可以安全有效地調降呼吸器的吸入氧氣濃度，一方面又可以避免調降過低造成的缺氧所帶來的危害。

最後，這次的系統性回顧和薈萃分析存在著幾點限制。首先，作者無法和幾位原研究者聯繫，取得原始資料。因此作者必須用 Kilgannon 等人(Kilgannon et al. 2011)和 Janz 等人(Janz et al. 2012)出版的研究報告中的資料，將連續變數的勝算比換算成二元式變數的勝算比。雖然如此作法會帶來一些不準確性，但為了最

大化可利用研究的價值，作者選擇使用重建過的估計值，而不是排除這些研究結果於薈萃分析之外。其次，在 Bellomo 等人 (Bellomo et al. 2011) 和 Ihle 等人 (Ihle et al. 2013) 的研究中，其納入的受試者有些微的重複；前者是利用 ANZICS-APD 資料庫 2000-2009 年的資料，而後者是利用 ANZICS-APD 資料庫 2007-2011 年的資料。這些重疊的受試者只佔統合分析總人數很小的比例，因此，作者選擇將兩者同時併入薈萃分析中計算。

第二節 臨床回溯性世代研究

第一段 平均動脈壓

在本研究中，作者分析院內心跳停止經復甦後的血壓和神經學功能預後之間的關係。結果顯示，復甦後平均動脈壓 85 mmHg 以上是達成良好神經學功能預後的門檻。此外，最適平均動脈壓的範圍，可能依患者過往病史是否有高血壓而定。對沒有高血壓的病患來說，平均動脈壓在 85 到 115 mmHg 之間，神經學功能預後較佳；如果病患有高血壓病史，復甦後平均動脈壓維持在 88 mmHg 以上是恢復良好神經學功能的門檻。

根據兩篇歷史對照研究 (Historical control study) 的結果 (Sunde et al. 2007; Gaieski et al. 2009)，美國心臟協會建議：如欲達成較佳的預後，病人復甦後收縮壓至少要大於 90 mmHg，或者平均動脈壓大於 65 mmHg (Peberdy et al. 2010)。在美國心臟協會引用的這兩個研究中，Sunde 等人 (Sunde et al. 2007) 和 Gaieski 等人 (Gaieski et al. 2009)，對心跳停止經急救復甦後的病患，實施目標導向療法調整生理參數進行治療；此一療法與治療敗血症和敗

血性休克的早期目標導向治療（Early goal-directed therapy）相似 (Rivers et al. 2001)。Sunde 等人(Sunde et al. 2007)和 Gaieski 等人 (Gaieski et al. 2009)的研究結果顯示，目標導向療法不只改善了存活率，甚至神經學功能的恢復也有所進步。不過，在這兩個研究中，血壓控制只是目標導向療法的一小部分(Sunde et al. 2007; Gaieski et al. 2009)，要藉此證明血壓控制對治療結果具有絕對影響是很困難的。

在眾多的觀察性研究中，Müllner 等人(Mullner et al. 1996)指出，在心肺復甦後頭兩小時的平均動脈壓，和良好的神經功能預後結果有關。Beylin 等人更進一步指出，在心肺復甦後 24 小時內，較高的平均動脈壓和存活率的提高以及神經學功能的改善密切相關(Beylin et al. 2013)。近來，Kilgannon 等人指出，在復甦後最初 6 小時內，平均動脈壓維持大於 70 mmHg 和神經學功能預後結果改善有關聯性(Kilgannon et al. 2014)。

本研究的設計是從腦部的自我調節機制和腦部血流的觀點出發的。透過經顱都卜勒超音波測量中大腦動脈的平均流速，Sundgreen 等人發現，在復甦後最初 24 小時，大多數病患的腦部自我調節機制不是喪失就是右移了(Sundgreen et al. 2001)。這個觀察結果(Sundgreen et al. 2001)可能可以解釋，為什麼本研究結果所指出的要達成良好神經功能預後的平均動脈壓 (85 mmHg)，會比美國心臟協會所建議的數值 (65 mmHg) 還要高(Peberdy et al. 2010)。此外，如 Figure 6 的高原期所示：當平均動脈壓維持在 85 mmHg 以上時，達成良好神經功能預後的機率大致保持不變；這結果暗示如果平均動脈壓在一定門檻之上，即使治療者再怎麼增加平均動脈壓也不會增加恢復良好神經學功能的機會。這個觀察

和 Kilgannon 等人(Kilgannon et al. 2014)的研究結果類似。腦部自我調節機制除了受心肺復甦影響外(Sundgreen et al. 2001)，在有高血壓病史的病患身上也發現了腦部自我調節機制右移的現象(Strandgaard et al. 1973; Strandgaard 1976a)。本研究結果顯示，有高血壓病史的復甦後病患，其達成良好神經學功能預後的平均動脈壓下限數值只比沒有高血壓病史的病患略高（88 mmHg 比上 85 mmHg）。不過，如 Figure 7 和 Figure 8 所示，兩組病患之間的 GAM 圖卻有明顯差異。對於沒有高血壓病史的病患，其 GAM 圖 (Figure 7) 指出，平均動脈壓與達成良好神經學功能預後間的關係，為一為具有上下限數值的倒 U 字形。此結果可能反映，對於沒有高血壓病史的復甦後病患，其腦部自我調節機制並未完全被破壞，只是出現了平均動脈壓上下限平行右移的現象。

另一方面，如 Figure 8 所示，對於有高血壓病史的復甦後病患而言，當平均動脈壓增加到門檻值以上時，恢復良好神經學功能的機率首先大致保持不變，然後隨著平均動脈壓增加，達成良好神經學功能的機率也上升。對急性缺血性腦中風病人而言，較高的血壓可能可以為梗塞半陰影區 (Ischemic penumbra) 維持腦部灌流，使腦部不受到續發性傷害。這對有高血壓病史的病患特別重要，因為其腦部血流可能早已因為動脈粥樣硬化而減少。在一多中心關於敗血性休克的研究中，Asfar 等人比較以不同平均動脈壓為目標的治療結果 (80 到 85 mmHg 比上 65 到 70mmHg) (Asfar et al. 2014)。結果顯示，雖然兩組之間的整體死亡率並無差別，但子分析結果顯示：對於有高血壓病史的病患，較高的平均動脈壓可以減少急性腎傷害以及需要腎臟替代性治療的發生率，

而這可能是因為腎臟灌流改善的結果(Asofar et al. 2014)。

誘發高血壓以維持較高的腦部灌流壓，可能有助於改善復甦後因毛細管壓縮、血液黏度增高(Fischer and Hossmann 1995)和微血栓形成所造成(Böttiger et al. 1995; Fischer et al. 1996; Gando et al. 1997)的無再灌流現象(Ames et al. 1968)。一些動物研究的結果顯示，誘發高血壓合併其他治療可能可以改善復甦後腦部血流量、預防多發性的腦部低灌注區域以及改善功能性的復原(Sterz et al. 1990; Leonov et al. 1992; Safar et al. 1996)。不過，亦有其他動物研究的結果顯示，雖然誘發高血壓合併低體溫療法可以提高大鼠在心肺復甦後的存活率，可是並不會改善其神經學功能(Hachimi-Idrissi, Corne, and Huyghens 2001)。針對接受低體溫療法的院外心跳停止病患，Bouzat 等人也指出，以升壓劑提高血壓至平均動脈壓約 90 mmHg 時，並不會改善腦部灌流和組織氧合(Bouzat et al.)。此外，以升壓劑無節制地提高血壓造成的後負荷(Afterload)過高可能對心臟復原反而有害；特別是在復甦後症候群的病患，常常合併有嚴重心肌功能受損的問題(Nolan et al. 2008)。如 Figure 8 所示，在本研究中，平均動脈壓在高原期後的病例數量很少，可能會使得關聯性產生偏差。因此，較高的平均動脈壓和較佳的神經學功能預後之間的關聯性，需要更多病例來確認。

美國心臟協會建議，為了有較佳的預後，在心肺復甦後，平均動脈壓要維持在 65 mmHg 以上(Peberdy et al. 2010)。與此相對，歐洲復甦協會的指南並未建議在心肺復甦後，平均動脈壓需要維持在任一特定目標值(Deakin et al. 2010)。歐洲復甦協會建議，在考量病患的平常血壓值、心跳停止的原因和心肌功能損傷

的嚴重程度後設定的目標平均動脈壓，應該要能產生足夠的尿量，並且可以維持正常或較低的血漿乳酸值。根據本研究結果，作者建議，因為復甦後的腦部自我調節機制可能受損，平均動脈壓的數值可維持在比美國心臟協會建議的數值為高(Peberdy et al. 2010)；根據病患是否有高血壓病史，臨床醫師也應將平均動脈壓維持在不同目標數值以進行治療，這一點和歐洲復甦協會所建議的相同(Deakin et al. 2010)。為了改進復甦後症候群的治療方式，應進行臨床試驗研究不同的平均動脈壓目標值對於復甦後症候群結果的影響，並探討治療復甦後症候群的平均動脈壓最佳範圍，就像 Asfar 等人對於敗血性休克所做的研究一樣(Kilgannon et al. 2014)。考量到復甦後症候群的兩個重要要素，腦部灌流和心肌功能受損，不同狀況的病患，需要的平均動脈壓最佳範圍應該也會有所不同。

有幾點因素可能會限制本研究結果的解釋。第一，本研究為回溯性臨床觀察研究，因此本研究得到的結論只能說明各個獨立變數和結果變數間的相關性，而非因果關係。第二，因為為回溯性研究，許多影響預後的干擾因子沒有被前瞻性的收集納入分析，可能會導致結果判讀的偏差。關於升壓劑是否使用的資訊並未被收集分析。因此，究竟觀察到的復甦後高血壓，是自發的或是被升壓劑所誘發的，無法被納入分析釐清。第三，因為是回溯性分析，因此量測血壓的時間點以及頻率均未事前統一，只是根據臨床需求所記錄；如此可能導致偵測偏差（Surveillance bias）。

第二段 動脈氧分壓以及二氧化碳分壓

在此臨床觀察性研究中，作者的目的是檢驗病人恢復自主循

環後的早期動脈血氧以及二氧化碳分壓與病人的神經學預後以及存活率間的關係。研究對象主要是以院内心跳停止病人為主。作者藉由多變數羅吉斯迴歸和 GAM plot 的分析發現，早期動脈血氧以及二氧化碳分壓皆與神經學預後以及存活率有顯著相關。而且，動脈氧分壓可能存在一最適範圍，大約介於 70-240 mmHg 之間；至於動脈二氧化碳分壓則是呈現負相關，亦即動脈二氧化碳分壓愈高，病人預後愈差。

2010 年的美國心臟協會指引，關於心跳停止的病人恢復自主循環後的氧氣使用，建議盡可能調降呼吸器的吸入氧氣濃度至可維持病人的血氧飽和度 (SpO_2) 大於 94% 即可(Peberdy et al. 2010)。此項建議主要是根據動物實驗而來。這些動物實驗中，研究者在實驗動物恢復自主循環後最初 60 分鐘內，分別給予高氧以及正常氧氣濃度並且發現接受高氧治療的實驗動物，其神經學表現較差(Pilcher et al. 2012)。Kuisma 等人(Kuisma et al. 2006)曾經做過一小型前瞻性的隨機分派研究：研究者在病人心跳停止恢復自主循環後頭 60 分鐘內分別給予 100% 和 30% 的吸入氧氣濃度，並且比較其預後的差異。但因為被納入隨機分派的人數只有 28 人，因此兩組病人的存活率或是神經學預後都沒有統計上的顯著差異；只有在神經損傷的血清標記 Neuron-specific enolase (NSE) 方面，接受高氧治療的病人血中 NSE 濃度顯著較高。在動物實驗和唯一的臨床隨機分派實驗中，研究者們都是比較實驗動物或是病人在恢復自主循環後最初六十分鐘內接受不同氧氣濃度治療的組別間的預後差異。但是在大部分的臨床回溯性觀察性的研究中（如 Table 1 所示），研究者大多是利用在恢復自主循環後最初 24 小時內的動脈血氧分壓來做為比較基準。但是，不論是取最初，

最高或是最差的動脈血氧分壓來做分組，事實上，研究者仍然沒有控制接觸到正常或是不正常動脈血氧分壓的時間點。而在某些實驗中，研究者發現，初期的不正常動脈氧分壓暴露帶來的傷害有可能較後期暴露為重(Rosenthal et al. 2003)。因此，如果時間點沒有納入控制的話，研究者無法很好地解釋在兩組間觀察到的預後差異是因為不正常動脈氧分壓或是因為接觸的時間點不同所導致。而這個原因，也可以解釋各個臨床研究間觀察到的高氧所帶來的傷害程度不等，就如同在系統性回顧以及薈萃分析中觀察到的結果一樣。

而在此研究中，作者更進一步記錄了病人達成持續性恢復自主循環後第一次動脈血氣體分析的時間點，並且納入變數分析。其結果發現，在出院時良好神經學狀態和不良神經學狀態的兩組病人間，第一次抽血做動脈血氣體分析的時間點相近，沒有統計上顯著差異，平均是在達成持續性恢復自主循環後 2 個小時左右。這樣的時間點也符合照顧這類病人的實際臨床經驗，在這短短兩個小時中，醫師可能還必須處理血壓問題（置放中心靜脈導管），與家屬溝通，聯絡加護病房，甚至需要聯絡其他專科醫師進行侵襲性檢查或是治療（例如心導管介入）等。根據動脈血氧分壓，盡速調整呼吸器的吸入氧氣濃度雖然在美國心臟協會指引中被強調。但是大多數醫師可能會等到病人狀況較為穩定，入住加護病房後才來施行。也因此在 Nelskylä 等人(Nelskyla, Parr, and Skrifvars 2013)的研究中才會觀察到，延遲入住加護病房和恢復自主循環後的高動脈血氧分壓有關。在本研究中，結果顯示，即使只是初期兩小時暴露到不正常動脈血氧分壓，仍然可能會對病人的存活率和神經學預後造成影響。和之前的觀察性研究相比，本

研究更進一步強調了時間的重要性。而這樣的觀察性研究結果也符合之前在動物實驗或是小規模前瞻性隨機分派研究觀察到的現象(Pilcher et al. 2012; Kuisma et al. 2006)。

本臨床研究觀察到的另一個重點，即動脈氧分壓確實可能存在一最適範圍，大約介於 70-240 mmHg 之間；動脈氧分壓在這個範圍內的病人，其存活率或是神經學預後皆會較高於或是低於這範圍的病人為佳。動脈氧分壓在 70 mmHg 即相當於血氧飽和度 94%左右。這是第一次臨床觀察性研究的結果可以呼應美國心臟協會的建議。Kilgannon 等人(Kilgannon et al. 2011)利用大型資料庫，觀察到病人的動脈血氧分壓和在院死亡率間存在一個線性關係，而非一單峰曲線分布。由動脈氧分壓為 60 mmHg 開始，每增加 100 mmHg，死亡率會增加 24% (OR, 1.24; 95% CI, 1.18-1.31)。不過，Kilgannon 等人(Kilgannon et al. 2011)利用的動脈氧分壓數值為病人在恢復自主循環後進入加護病房最初 24 小時內最高的數值。而且，暴露到此高氧的時間點並不一定是如同本研究的復甦後初期的階段。與本研究相似，在小兒科病人的研究，Ferguson 等人(Ferguson, Durward, and Tibby 2012)利用病人入加護病房第一小時內的動脈血氣體分析，發現動脈氧分壓和病人的加護病房死亡率亦是和本研究一樣呈現單峰曲線。但是小兒科病人動脈血氧分壓和死亡率的關係，考慮的危險因子和成年人不同，例如小兒科病人需要考慮有無先天性心臟病的影響等；而且 Ferguson 等人只追蹤到加護病房的死亡率，而非出院存活率或是神經學狀態。而本研究則是第一個在成年病人發現動脈氧分壓和預後間呈單峰曲線分布的研究。

更重要的是，本研究以病人神經學預後作為結果變數，而非

單純的死亡率。前述 Kilgannon 等人(Kilgannon et al. 2011)和 Ferguson 等人(Ferguson, Durward, and Tibby 2012)的研究中，受限於利用大型資料庫作分析，分別以在院死亡率和加護病房死亡率作為結果變數。但是在前述動物實驗中(Pilcher et al. 2012)或是小型前瞻性隨機分派研究中(Kuisma et al. 2006)所提供的證據卻是高氧造成神經損傷的資料。截至目前為止，研究動脈氧分壓與神經學預後的研究並不多：Janz 等人(Janz et al. 2012)以接受低溫治療的心跳停止病人為研究族群，發現病人在恢復自主循環後 24 小時內如果曾經暴露到高氧，和其之後的在院死亡率以及較差的神經學狀態有相關性；而 Lee 等人(Lee et al. 2014)亦是研究接受低溫治療的心跳停止病人，他們亦注意到病人在低溫治療中的平均動脈氧分壓和神經學預後間有相關性；Vaahersalo 等人(Vaahersalo et al. 2014)則是發現病人在恢復自主循環後 24 小時內的高氧暴露和 12 個月後的神經學預後無顯著相關。這些研究都不是以早期的動脈血氧分壓作為主要研究變數，而且主要研究對象是院外心跳停止或是接受低溫療法為主的族群。相對地，本研究收錄的族群是以院內心跳停止或是沒有接受低溫療法的病人為主。在大部分的院內心跳停止病人，低溫療法的施行比率是相當低的；而比率低除了和病人本身因素相關外，亦可能和醫院的型態相關(Mikkelsen et al. 2013)。低溫療法需要有專門的團隊和資源才可能實行，因此需要有其他現實可操作的方法來改善病人的神經學預後。藉由本研究的結果，或許可以提供這類病人除了低溫療法外，藉由呼吸器調整策略的不同而改善其神經學預後的證據。

除動脈氧分壓外，美國心臟協會根據動物實驗，建議對恢復自主循環後的病人維持其動脈二氧化碳分壓在 40-45 mmHg 左右

(Peberdy et al. 2010)。關於高動脈二氧化碳分壓的影響，Roberts 等人(Roberts et al. 2013)發現動脈二氧化碳分壓大於 50 mmHg 的病人較正常動脈二氧化碳分壓（介於 30-50 mmHg）的病人的出院神經學狀態為差；Schneider 等人(Schneider et al. 2013)則是發現動脈二氧化碳分壓大於 45 mmHg 的病人較正常動脈二氧化碳分壓（介於 35-45 mmHg）的病人，有較高的機會出院回家而不是轉至安養機構；Vaahersalo 等人(Vaahersalo et al. 2014)則是發現較高的動脈二氧化碳分壓與較佳的一年後神經學狀態相關。本研究結果則顯示早期高動脈二氧化碳分壓，可能與病人較差的出院神經學狀態相關。和動脈氧分壓分析時面臨的問題類似，動脈二氧化碳分壓的定義在各個研究中都不一致，而檢驗的時間點也沒有被控制；因此，高動脈二氧化碳分壓對於神經學預後的影響，各研究的結果也不同，甚至相反。

除此之外，可能影響動脈二氧化碳分壓的因素遠較動脈血氧分壓複雜。Roberts 等人(Roberts et al. 2014)注意到在恢復自主循環後的病人，其初始的動脈二氧化碳分壓和初始的呼吸器設定（包括呼吸速率以及潮氣量等）的相關性很微弱，原因可能是還有其他許多未被記錄到的因子在影響，例如代謝性酸中毒，肌肉鬆弛劑使用，急救時間長短，病人體型，肺部是否損傷等等。本研究檢驗動脈二氧化碳分壓的時間點大約是在病人達成持續性自主循環 2 小時後，除了呼吸器的設定外，可能也會受急救過程影響。雖然作者已經控制了急救過程中施打的碳酸氫鈉劑量，以及鹼基缺乏等可能的干擾因子，但很可能還有其他干擾因子未被控制。因此，關於動脈二氧化碳分壓與神經學或是存活預後間的關係，需要更進一步的研究收集更多變數後才能解答。

總結來說，此臨床觀察性研究發現心跳停止病人恢復自主循環後早期不正常的動脈氧和二氧化碳分壓可能和病人神經學預後以及存活率相關；而且動脈氧分壓可能存在一最適範圍，大約介於 70 mmHg 以及 240 mmHg 之間。另一方面，較高的動脈二氧化碳分壓和病人較差的神經學預後相關；但是因為恢復自主循環後早期的動脈二氧化碳分壓可能會受到許多干擾因子的影響，因此需要更進一步的研究才能做結論。

有幾點因素可能會限制本研究結果的解釋。第一，本研究為回溯性臨床觀察研究，因此本研究得到的結論只能說明各個獨立變數和結果變數間的相關性，而非因果關係；第二，因為為回溯性研究，許多影響預後的干擾因子沒有被前瞻性的收集納入分析，可能會導致結果判讀的偏差；第三，心肺復甦術當下的急救品質無法藉由回溯性分析判斷；第四，本研究為單一醫學中心的研究，而且收錄的病人全數為院內心跳停止病人，因此本研究結論是否能夠外推到其他醫院，或是院外心跳停止的病人，需要更大規模的病人資料分析才能得到。

第三段 血色素濃度

透過研究血色素在氧氣輸送扮演的角色，作者探討血色素濃度和復甦後症候群的神經學功能預後之間的關係。研究結果顯示，在院內心跳停止恢復自主循環後的病患中，貧血的盛行率很高（90.8%）。在多變數模型中，血色素濃度和血氧飽和度的乘積與良好神經學功能預後呈現正相關。換句話說，在動脈血氧含量上升的時候（動脈血氧含量相當於常數、血色素濃度和血氧飽和度的乘積），達成良好神經學功能預後的機率也會隨之上升。

對於復甦後症候群的患者而言，關於貧血的盛行率很少有研究報告提及。相較於其他類型的病患，例如急性缺血性中風（19-43%）、急性冠狀動脈症候群（12.8-23%）和心臟衰竭（42.6%）的病患，復甦後症候群患者的貧血盛行率相當高（90.8%）。貧血在重症病患之間很常見，通常在入住加護病房初期即出現。研究指出，進入加護病房後第三天，幾乎 95% 的病患都會出現貧血現象(Corwin et al. 1999; Rodriguez et al. 2001; Thomas et al. 2010)。此貧血產生的原因有很多，例如頻繁的抽血(Smoller and Kruskall 1986)、紅血球細胞生成異常低下(Corwin and Krantz 2000)或是因為急救復甦中接受大量的輸液輸注。在本研究中，納入的病患都曾發生過院内心跳停止；因此，貧血的高盛行率應是正常的。

因為血色素具氧氣結合能力，因此血色素濃度過低很合理地可能會危及遭受缺血性傷害的病患。反之，高血色素濃度雖然會增加動脈血氧含量，但也可能會增加血液黏滯度，反而導致腦部血流(Grotta et al. 1982)或冠狀動脈血流(Kershenovich, Modiano, and Ewy 1992)下降。因為氧氣運送量是由血流和動脈血氧含量共同決定的，因此血色素濃度增加可能會因為血流下降，反而減少往重要器官的氧氣運送。

臨床研究觀察到，在急性缺血性中風(Tanne et al. 2010; Diamond, Gale, and Evans 2003)、急性冠狀動脈症候群(Sabatine et al. 2005)和心臟衰竭(Go et al. 2006)的病患，血色素濃度和預後結果之間的關聯性，呈現 U 形或 J 形的關係，代表過低或過高的血色素濃度都會造成不良的預後。不過，亦有研究報告指出，在急性缺血性腦中風(Kellert et al. 2011)、急性冠狀動脈症候群(Lee et al. 2004b)、心臟衰竭(Anand et al. 2004)和院外心跳停止(Relationship between the hemoglobin level at hospital arrival and

post-cardiac arrest neurologic outcome' 2012b)的病患，較高的血色素濃度和較佳的預後結果密切相關。如 Figure 10 的 GAM 圖所示，較高的血色素濃度和較佳的神經學功能預後相關。不過，因為高血色素濃度病患的數目較少，因此本研究主要聚焦在找出血色素濃度的最低門檻閾值；關於高血色素濃度的影響應在未來的研究中更近一步探明。

從 Figure 10 的 GAM 圖可看出，如果血色素濃度大於 9 g/dL，達成良好神經功能預後的勝算也會高於 1。因此，此一血色素濃度 (9 g/dL) 可被假定為血色素濃度的最低門檻閾值。不過，血色素攜帶的氧氣量不只是由血色素濃度決定，血氧飽和度也是決定因子。因此，根據血色素濃度和血氧飽和度的乘積 (Figure 12)，可算出在不同的血氧飽和度時，血色素濃度的最低門檻閾值 (8.6-9.0 g/dL)。此一血色素濃度，和根據 Figure 10 的 GAM 圖得到的最低門檻閾值，只有微小差異，或許是因為血氧飽和度範圍很小 (94-98 %) 的關係。根據血氧飽和度，提供血色素濃度的最低門檻閾值或許可以提供病患更佳的個人化照護，而且更適用於臨床照護工作。

我們所找出的血色素濃度最低門檻閾值的範圍，比起先前關於急性缺血性中風(Diamond, Gale, and Evans 2003)、急性冠狀動脈症候群(Sabatine et al. 2005)和心臟衰竭(Go et al. 2006)的研究結果，要低得許多；這些研究所找出的最適血色素濃度範圍介於 13 和 15 g/dL 之間(Tanne et al. 2010; Diamond, Gale, and Evans 2003; Sabatine et al. 2005)。在一多中心關於輸血治療的隨機分派研究中，研究者比較了嚴格輸血策略（輸血門檻：血色素濃度，7 g/dL）和寬鬆輸血策略（輸血門檻：血色素濃度，10 g/dL）對於

重症病人的影響。研究顯示，除了罹患急性冠狀動脈症候群的病患外，兩種策略對於死亡率的影響差異不大。現行的輸血指南(Carson et al. 2012)沒有針對復甦後病患建議最適合的血色素濃度值或是輸血門檻閾值。但指南(Carson et al. 2012)建議對於穩定病患，採用嚴格輸血策略（維持血色素濃度 7-8 g/dL 以上）；而對於先前有過心血管疾病的病人，採取較寬鬆的輸血策略（維持血色素濃度 8 g/dL 以上）。對於復甦後病患，心肺復甦指南亦無任何關於最適血色素濃度或是輸血門檻閾值的建議(Peberdy et al. 2010; Deakin et al. 2010)。本研究資料也許可以作為第一份關於復甦後病患的血色素濃度最低需求數值的證據。但是關於此血色素濃度最低必要數值是否可以作為輸血門檻閾值，仍須以前瞻式的方法進一步加以驗證。

輸血指南建議，輸血的治療決定不應只依靠血色素濃度，也應考量到病人整體病況。用一武斷的數值決定病人是否應該輸血並不洽當；個別病患的狀況應分別評估，給予個人化的貧血治療策略。在本研究，分析結果指出對於某些族群（女性，肺炎或心臟衰竭的族群），其最適血色素濃度要比其它族群為高。不過，因為病患數目有限，分析無法針對這些次族群分別計算其最適血色素濃度。

動脈氧氣含量不止包括血色素的氧氣攜帶量，也包括血漿中的溶氧量。在正常大氣壓下，血漿中溶氧量非常小，動脈氧分壓的增加只會稍微提高動脈氧氣含量。此外，由於氧氣會造成血管收縮(Johnston et al. 2003; Farquhar et al. 2009)，動脈氧分壓的增加很可能會降低重要器官的血流灌注；此血流降低的幅度，比起因動脈氧分壓增加而稍微增高的動脈氧氣含量，可能還要大得多，

因此可能反而降低氧氣運送量。此外，高氧分壓可能會增加活性氧(Zwemer, Whitesall, and D'Alecy 1994; Liu et al. 1998; Vereczki et al. 2006; Richards et al. 2007)，惡化復甦後症候群的臨床預後(Wang et al. 2014; Kilgannon et al. 2010)。Kilgannon 等人(Kilgannon et al. 2010)的研究結果顯示，對於復甦後症候群的病患，動脈氧分壓大於 300 mmHg 和死亡率上升密切相關。與此相似，本研究分析指出，當動脈氧分壓介於 85 mmHg 到 210 mmHg 之間時，和較佳的預後有關聯性。雖然這個動脈氧分壓的範圍可能因為研究的回溯性設計而不是很準確，但結果確實支持現行的心肺復甦指南(Peberdy et al. 2010; Deakin et al. 2010)所建議：對於復甦後症候群病患，要謹慎控制供氧以避免病人暴露於高氧分壓的環境。

總結來，對於復甦後症候群的病患，因為血色素在氧氣運送上的重要性，血色素濃度可能和神經學功能恢復以及存活率有關聯性。針對這些病患，本研究辨識出血色素濃度最低需求數值的範圍。臨床上來說，可以利用輸血療法來達成這個最低需求，但輸血並非沒有風險，只有在利益大於風險時才能使用。對於復甦後症候群的病患，在血色素濃度低到何種程度再進行輸血才算是利益大於風險仍然未知。本研究結果可以作為將來進行前瞻性隨機分派研究的基礎，以便確定，對於復甦後症候群的病患，可改善預後的精確血色素濃度。

有幾點因素可能會限制本研究結果的解釋。首先，這是一個觀察性研究，分析只能建立自變數和應變數之間的關聯性，無法確認其因果關係。第二，每個病患的病歷記錄都是由不同的研究助理審閱。神經學預後結果的評估可能無法確保其一致性，也許

會造成偏差。不過，因無差別的分類錯誤所造成的偏差（Nondifferential misclassification bias），通常會減低變數的影響力。而本研究的分析結果為顯著相關，因此可能此偏差所導致的誤差並不嚴重。第三，本研究試圖在分析中納入許多風險因子，以減低貧血僅僅是病情嚴重性反映指標的可能性。即使如此，因為回溯性研究設計的先天限制，未知或未被量測的干擾因子仍是無法被納入分析。最後，我們的研究目標族群是院内心跳停止病患，本研究結論是否能應用到院外心跳停止病患上，仍有待進一步驗證。

第四段 血糖濃度

本研究發現，對於院内心跳停止病患，心肺復甦後的血糖濃度和神經學功能預後與存活率有所關聯。對這些病患而言，最佳血糖濃度可能會依是否有糖尿病病史而有所差異。相較於歐洲復甦協會的血糖控制建議（也就是血糖濃度低於 180 mg/dL 或是 10 mmol/L）(Nolan et al. 2015)，本研究結果顯示，對於某些病患而言，血糖控制的要求再更寬鬆些可能會比較適當。

針對院外心跳停止的研究顯示，高血糖濃度和較差的神經學功能預後有關(Mullner et al. 1997; Nurmi et al. 2012; Daviaud et al. 2014; Kim et al. 2014)。針對心室顫動的院外心跳停止病患，Mullner 等人(Mullner et al. 1997)和 Nurmi 等人(Nurmi et al. 2012)指出，在恢復自主循環後的初期階段，血糖濃度增高和較差的神經學功能預後有關。不過，在這些研究的統計分析中，並未考慮到共病症的干擾效果(Mullner et al. 1997; Nurmi et al. 2012)。

Kaukonen 等人證實(Kaukonen et al. 2014)，高血糖濃度對重症病患

而言，可能只是一個病情嚴重程度的指標；在迴歸分析中，如果將乳酸濃度列入考量，高血糖濃度和死亡率之間的關聯性就會減小。此外，Steingrub 等人也指出(Steingrub and Mundt 1996)，在恢復自主循環後初期，高血糖濃度和神經學功能預後之間的關聯性可能存在；因為恢復自主循環後初期的血糖濃度增高可能只是肇因於較長的心跳停止期間，而較長的心跳停止期間本身就會造成較差的臨床結果。如果沒有考慮共病症和心肺復甦時的周邊情況(Mullner et al. 1997; Nurmi et al. 2012)，血糖濃度和神經學功能預後之間的關聯性可能會有所偏差。

針對接受低溫治療的院外心跳停止病患，Kim 等人(Kim et al. 2014)指出，恢復自主循環後初期的血糖濃度增高和較差的神經功能預後結果有關聯性。不過，Losert 等人的研究結果顯示(Losert et al. 2008)，對於沒有罹患糖尿病的病患，在心肺復甦後的最初 12 個小時內，適度的血糖濃度增高和較佳的神經功能預後結果有關聯性。對於在恢復自主循環後存活超過 48 個小時的到院前心跳停止病患，Daviaud 等人指出(Daviaud et al. 2014)，在此 48 小時的期間內，較高的血糖濃度中位數和較差的神經學功能預後有關聯性。不過，院外心跳停止和院內心跳停止病患的死亡模式有所不同，前者有較高比例的病患是死於神經學功能恢復不良(Laver et al. 2004)；在院內心跳停止病患中，接受低溫治療的比例也很低(Mikkelsen et al. 2013)。因此，目前仍不清楚，院外心跳停止病患的研究結果(Daviaud et al. 2014; Kim et al. 2014; Losert et al. 2008)是否可以應用在院內心跳停止病患身上。

Beiser 等人(Beiser et al. 2009)是首先研究血糖濃度和院內心跳停止病患存活率之間關係的研究者。利用具代表性的大型國家型

資料庫，Beiser 等人(Beiser et al. 2009)的研究結果證實，對於糖尿病患者和無糖尿病的患者，血糖濃度和存活率結果之間的關聯性具有不同的模式。不過，在 Beiser 等人的研究中(Beiser et al. 2009)，在恢復自主循環後頭 24 個小時內，血糖濃度的最大值和最小值在迴歸分析中，是分別進行分析的，因此這些結果難以解讀和應用。即使當下血糖濃度相同，存活機率也會因為此血糖濃度被分類為最低或最高血糖濃度而不同。但是到底當下測量到的血糖要如何分類，只有在回溯追蹤時才能知道(Beiser et al. 2009)，當下無法預知並利用。

本研究選擇使用平均血糖濃度進行分析，以避免在 Beiser 等人(Beiser et al. 2009)的研究中出現過的問題。研究結果顯示，血糖濃度和存活率之間關聯性的模式，與 Beiser 等人(Beiser et al. 2009)的研究結果相似；如 Figure 18 和 Figure 19 所示，血糖濃度偏低或血糖濃度偏高的病患，其存活率較低，GAM 圖呈現倒 U 字形曲線。此外，對於患有糖尿病的院内心跳停止病患，若血糖濃度介於 183 和 307 mg/dL 之間 (10.2-17.1 mmol/L 之間)，神經學功能恢復會較佳；對於沒有罹患糖尿病的院内心跳停止病患，血糖濃度和神經學功能育後的關聯性並不顯著，原因可能是統計檢定力不足。最後，本研究結果顯示，對於糖尿病的病患，改善神經學功能預後和存活率的最佳血糖濃度範圍的上限值，比起無糖尿病的病患為高。這些結果和 Egi 等人(Egi et al. 2008)的研究結果相符，他們指出，重症的糖尿病患，比起沒有糖尿病的病患，更能容忍高血糖的影響；糖尿病的病患在各種程度的高血糖狀況下，其死亡率較沒有糖尿病的病患都顯著地更低。不過對於糖尿病患和無糖尿病的病患來說，其最佳血糖濃度範圍的上限值，都

比 ERC 建議的還要高(Nolan et al. 2015)。

低血糖對於重症病患的傷害已經被研究得很清楚了(Finfer et al. 2012; Duning et al. 2010)，但是高血糖的影響則爭議甚多。因為平均血糖濃度在統計分析和臨床施作的應用較為容易，本研究因此選擇使用平均血糖濃度。平均血糖濃度會受極端值影響，因此可能會造成最佳血液濃度範圍升高。在先前的研究中，有的用平均血糖濃度(Skrifvars et al. 2003)，有的用中位數血糖濃度(Daviaud et al. 2014)，有的用最大值/最小值的血糖濃度範圍(Beiser et al. 2009)進行分析。是否可以使用單一血糖數值代表某期間內的葡萄糖控制好壞仍是未知。Eslami 等人(Eslami et al. 2008)指出用以描述血糖控制品質的方法，在目前已出版文獻上已多達 30 種。在各種不同的研究中，採用不同的血糖控制的指標進行分析(Mullner et al. 1997; Nurmi et al. 2012; Daviaud et al. 2014; Kim et al. 2014; Beiser et al. 2009; Steingrub and Mundt 1996; Losert et al. 2008; Skrifvars et al. 2003)；這可能就是為什麼美國心臟協會(Callaway et al. 2015)無法對於恢復自主循環後的病患建議保持在某特定的血糖濃度範圍。未來的研究應尋求建立最佳的血糖控制指標，用以描述和分析血糖濃度的動態效應。

雖然使用單一血糖數值來描述血糖的動態效應有其侷限，但本研究觀察到的適當程度高血糖的角色，值得後續更進一步的討論和研究。長時間的高血糖可能會使得腦部的續發性傷害更嚴重，導致神經學功能預後不佳(Bruno et al. 1999; Jeremitsky et al. 2005)。不過，對於腦部損傷來說，何種程度的血糖濃度才代表高血糖，目前尚未被確立。人類腦部幾乎只仰賴系統性的血糖供應來維持其正常的新陳代謝。在缺血性傷害後，運送到腦部組織的

血糖可能會變得不足以維持腦部正常新陳代謝所需(Abi-Saab et al. 2002)。當腦部灌流出現問題時，適當程度的高血糖可能透過血糖濃度增加造成的葡萄糖擴散梯度，幫助葡萄糖自血中運送到腦部組織，使腦部缺血細胞葡萄糖的攝取盡可能維持正常(Losser, Damoisel, and Payen 2010)。某些研究顯示，將腦部受傷的重症病患的血糖濃度正常化，可能和腦部組織葡萄糖濃度嚴重降低以及能量利用災難風險增加有關聯性(Oddo et al. 2008; Vespa et al. 2012)。因此，在恢復自主循環後初期，急性壓力性高血糖的出現，可能是一個生理反應而非病理現象；當醫師試圖干擾這個複雜的人體適應性反應，反而可能對病患造成傷害，而非保護病患(Marik and Bellomo 2013)。

Oksanen 等人(Oksanen et al. 2007)指出，對於院外心跳停止病患，嚴格的血糖控制策略，可能會造成更嚴重的腦部傷害。對於其他重症病患，目前沒有證據顯示，嚴格的血糖控制策略可以降低死亡率；這可能是因為低血糖發生率也增加所致。從本研究結果來看，放寬歐洲復甦協會所建議的血糖濃度的上限值，可能是可以接受的(Nolan et al. 2015)。但是，只有針對心跳停止後病患進行不同血糖濃度目標值比較的隨機分派研究才能驗證此假設。

有幾點因素可能會限制本研究結果的解釋。第一，這是一份觀察研究，只能建立自變數和應變數之間的關聯性，無法確認其因果關係。第二，許多未量測的干擾因子可能會導致結果的偏差。第三，本研究並沒有使用特定的血糖控制策略。本研究結果並不是建議臨床醫生為了將血糖濃度維持在一定範圍內而實施葡萄糖靜脈注射，也不是建議臨床醫生允許高血糖而不做任何處置。對於恢復自主循環後的病患，實施葡萄糖靜脈注射可能和較

差的神經學功能預後有關聯性(Peng et al. 2015)。因此，應進行隨機分派研究，以探明維持血糖濃度在一定範圍內的最佳策略。

第三節 動物實驗

在控制組方面，透過 OxyFlo 監測得到的局部腦組織灌流可以得知，在恢復自主循環後約十分鐘左右，局部腦組織灌流會逐漸上升至超過心跳停止前的基準值，接著在二十至三十分鐘左右，組織灌流下降至低於基準值，此後維持在基準值的六成左右 (Figure 20)。此一觀測結果，和 Drabek 等人(Drabek, Foley, Janata, Stezoski, Kevin Hitchens, et al. 2014)利用磁振造影技術觀察窒息性心跳停止大鼠復甦後腦血流的結果一致。因此，本研究利用 OxyFlo 導管監測復甦後大鼠腦局部灌流壓的模型，其再現性是可以確定的；相較於先前如 Drabek 等人(Drabek, Foley, Janata, Stezoski, Kevin Hitchens, et al. 2014)的研究，本模型的優點在於可以即時觀測介入治療對於腦局部灌流壓的影響，有利於推論介入治療產生影響的背後機轉。

在實驗組方面，作者經由注射 Norepinephrine 可以明顯地提升恢復自主循環後大鼠的平均動脈壓，並且使其局部腦組織灌流恢復至心跳停止前的水準。此一觀察結果，亦即，腦部血流量與平均動脈壓成正比，間接證實腦部血流的自我調控機制在心跳停止後受到損傷。Sundgreen 等人(Sundgreen et al. 2001)利用經顱都卜勒超音波量測中大腦動脈在不同平均動脈壓下的血流速度，發現在心肺復甦後的病人，其腦部自我調節機制可能消失，或是右移：亦即在某些病人，腦部血流量和平均動脈壓成完全正比，沒有明顯的恆定範圍；而在另外一些病人，需要有較高的平均動脈

壓才能維持腦部血流量恆定。但是因為本研究只有利用 Norepinephrine 調控血壓，使局部腦組織灌流上升至心跳停止前的水準，因此無法推斷恢復心跳後的大鼠，其腦部自我調節機制是消失，或是右移。

在前人的研究中尚未見到。先前大部分研究(Hachimi-Idrissi, Corne, and Huyghens 2001)都是利用升壓劑提升平均動脈壓至一定水準後，再觀察對預後的影響；但實際上，研究者並未說明目標平均動脈壓設定的理由。例如 Hachimi-Idrissi 等人，同樣利用窒息八分鐘的大鼠模型進行研究，即以平均動脈壓 140 mmHg 為目標值；他們發現，利用 Norepinephrine 提升平均動脈壓至 140 mmHg 並維持一小時後，實驗組與控制組的神經學預後並無顯著差異。有趣的是，本研究發現，恢復局部腦組織灌流至心跳停止前基準值的平均動脈壓僅需約 110 mmHg (Figure 20) 左右。因此，Hachimi-Idrissi 等人所選擇的目標平均動脈壓可能使局部腦組織灌流遠遠地超過心跳停止前的基準值，是否因此反而使得腦部受到過度充血帶來的續發性腦損傷(Shoykhet et al. 2012)而抵銷了可能的好處？因此，利用腦部監視器觀測升壓劑使用對於腦部灌流產生的即時變化仍是需要的。尤其在臨床上，每個病人的最適腦部血流可能會隨著其各自擁有的共病症，例如糖尿病，高血壓等而不同時，最適血壓值也可能不同。

就臨床預後而言，實驗組各組與控制組在神經學功能預後方面沒有明顯差別，除了 Norepinephrine 滴注兩小時的實驗組似乎有較差。不過因為 Norepinephrine 滴注兩小時組的實驗隻數較少，且和控制組相比，尚有心跳停止時間較短，復甦後兩小時二氧化碳分壓以及血色素濃度較高等問題，所以很難做出結論。另

一方面，比較控制組與 Norepinephrine 滴注四小時兩組的神經學功能預後結果，看起來似乎後者有趨勢較前者為佳。但因為實驗大鼠數目不多，本研究尚無法做出結論肯定提升平均動脈壓對於改善臨床預後的可能性。不過，至少本研究初步證實，大鼠可以忍受 Norepinephrine 滴注四小時的程序。因此，為了加強可能有的治療效果，後續實驗需增加實驗組 Norepinephrine 滴注四小時的大鼠隻數，與控制組進行比較，來判定改善腦部灌流是否可以增加神經學功能恢復的機會；同時，在微觀方面，亦可以利用組織切片觀察局部腦組織細胞凋亡的現象或是利用西方墨點法觀察與細胞凋亡等有關的信息活化路徑，比較兩組是否有差異，來進一步判定改善腦部灌流的效果。



本研究結果指出，對於復甦後病人的照護，調整生理參數進行腦部能量運用的最適化是有可能改善病人預後的。但是本研究最主要的結果是來自於回溯性分析，因此是否能夠直接利用本研究辨識出的最適生理範圍至實際臨床照護，恐需更近一步的前瞻性研究方能執行。雖然如此，這不影響本研究對於臨床醫師最重要的訊息：針對復甦後症候群，沒有 one-size-fits-all 的生理指標範圍。如同本研究所指出的，病人的復甦後最適血壓必須參考病人是否有高血壓的病史；病人的復甦後最適血色素範圍必須參考病人的性別以及是否有肺炎的存在；病人的復甦後最適血糖濃度必須參考病人是否有糖尿病的病史。心肺復甦術發展的最初目的是針對院外心跳停止病人而設立。參與第一時間搶救的人員大部分都是沒有醫學背景的非醫療從業人員，而急救現場往往也缺乏各種監視設備。因此，心肺復甦術並未針對生理參數予以最適化；其講究的是針對心肺復甦術技術本身做最適化，例如每分鐘壓胸速率或是每分鐘通氣速率等。但是，現代醫學愈來愈朝向精準醫療以及個人化醫療發展，即使在心肺復甦術或是復甦後照護也應該盡可能如此。

著名的重症醫學大師 Max Harry Weil 曾經說過：“進行心肺復甦術卻不去測量它所造成的效果，就像開飛機不看高度計一樣。”原先被設計來處理院外心跳停止病人的心肺復甦術，目前也廣泛地運用在院內心跳停止病人。在美國，每年約有二十萬位住院病人，接受專業醫療人員所施行之心肺復甦術(Merchant et al. 2011)。因為早期預警系統的設計以及醫療急救團隊的設立，目前

絕大多數這些院內心跳停止都是發生在加護病房(Berg et al. 2013; Girotra et al. 2012)。在過去十年內，發生於加護病房內的心跳停止佔全體院內心跳停止的比例逐漸上升，在兒童病人上升至 95%，在成人則有約 60%左右(Berg et al. 2013; Girotra et al. 2012)。在加護病房裡，絕大部分病人身上都有侵襲性的設備可以監視心肺復甦術的品質，例如動脈導管，中央靜脈導管或是可以接潮氣末二氧化碳濃度監視器的氣管插管。根據美國一大型院內心跳停止登錄資料庫 Get With The Guideline-Resuscitation，有幾近一半左右的兒科病人，當院內心跳停止發生時，身上有連接著動脈導管(Berg et al. 2013)；對成人病患來說，當院內心跳停止發生時，有超過 30%左右的病人，身上可能連接著中心靜脈導管(Girotra et al. 2012)。因此，就實務操作而言，大部分的院內心跳停止病人，應該可以接受以生理指標為導向的心肺復甦術。

但是，在心肺復甦術時，要以何者為目標生理指標？研究指出，在進行心肺復甦術時，心肌的血流灌注量是決定病人能否恢復心跳的關鍵(Kern et al. 1988)。但是，在急救當中，要得到心肌的血流灌注量在實務上不可行。因此，研究者提出以冠狀動脈灌流壓做為心肌血流灌注量的替代指標。冠狀動脈灌流壓雖然不直接等於心肌血流灌注量，但是作為冠狀動脈血流的驅動力，冠狀動脈壓應該與心肌血流灌注量成某種程度的比例而可資臨床應用(Sanders, Ewy, and Taft 1984)。實務上計算冠狀動脈灌流壓就簡單多了；透過動脈導管量測到的動脈舒張壓以及中心靜脈導管量測到的右心房舒張壓間的差異，可以很快計算出即時的冠狀動脈灌流壓。

描述冠狀動脈灌流壓與心肺復甦術急救成功間的關係的研究

最早可以回溯到二十世紀初期。在 1906 年，Crile 和 Dolley 等人 (Crile and Dolley 1906) 利用腎上腺素提升心跳停止後急救成功率的同時，他們也注意到，此一急救成功率與腎上腺素提升的動脈舒張壓相關。更進一步，在 1988 年，Kern 等人(Kern et al. 1988) 指出冠狀動脈灌流壓可以準確預測 24 小時存活率；冠狀動脈灌流壓小於 20 mmHg 幾乎可以預測接受心肺復甦術的犬隻不會存活（陰性預測值 96%）。也因此，Kern 等人建議，在心肺復甦術時，應該要想辦法提升冠狀動脈灌流壓以提升急救品質。這些觀察，直到 2013 年，Sutton 等人(Sutton et al. 2013) 以及 Friess 等人(Friess et al. 2013) 才首次利用生理指標參數調整心肺復甦術施行方式於心跳停止的豬隻。Sutton 等人(Sutton et al. 2013) 以及 Friess 等人(Friess et al. 2013) 採取的心肺復甦術是利用壓胸深度調整心肺復甦中的動脈收縮壓至大於 100 mmHg 並且利用腎上腺素的施打調整心肺復甦中的冠狀動脈灌流壓至大於 20 mmHg。Sutton 等人(Sutton et al. 2013) 以及 Friess 等人(Friess et al. 2013) 分別利用此一經生理參數調整的心肺復甦術於窒息引發心跳停止和心室震顫引發心跳停止的豬隻模型；其結果指出(Sutton et al. 2013; Friess et al. 2013)，不論是何種模型，相較於固定壓胸深度以及固定頻率注射腎上腺素的傳統心肺復甦術而言，經生理參數調整的心肺復甦術的短期急救存活率均較佳。同時研究者(Sutton et al. 2013; Friess et al. 2013) 也發現接受經生理參數調整的心肺復甦術與傳統心肺復甦術的兩組之間，其所注射的腎上腺素總量其實相似的，雖然注射頻率不同；這結果暗示，在適合的時機給予合適劑量的腎上腺素才是心跳停止的病人所需要的。目前尚未有前瞻性的人體研究針對經生理參數調整的心肺復甦術進行探討。但可預期的是，這類

研究應該會相當難以執行，而且只有在院內心跳停止病人才有可能適用經生理參數調整的心肺復甦術。

經生理參數調整的心肺復甦術雖然在動物模型中展現了其有效性，但是臨床實務上有其困難。相對地，針對復甦後病人的目標導向療法則是容易實行得多。本研究結果顯示，針對腦部血流以及能量的最適化進行治療是有可能改善復甦後病人的預後的。而且，本研究所針對的五大生理指標：平均動脈壓，動脈血氧以及二氧化碳分壓，血色素濃度和血糖濃度，均是臨床上常規監測的生理指標。只是，正如同本研究結果顯示，這些生理指標的最適範圍有可能因為不同病人族群而改變，例如平均動脈壓的最適範圍會因為病人是否有高血壓病史而變動；血色素濃度的最適範圍會因為病人的血氧飽和度，性別以及是否有肺炎而變動；血糖濃度的最適範圍會因為病人是否有糖尿病病史而變動。有些病史是可經病史詢問得知，但是有些病史則常常是不可得的。而且，即使是最常見的高血壓和糖尿病，其程度也有所差異。診斷三十年的高血壓與診斷五年的高血壓；服用三種藥物控制的高血壓與服用一種藥物控制的高血壓；控制不良有併發症的高血壓與控制良好的高血壓。對於這些不同程度高血壓的病人，其復甦後的最適血壓範圍仍會一樣嗎？顯然不應該是一樣的。但是不管是現今的心肺復甦術指南或是本研究結果，似乎仍無法針對這些臨床實務上常見的疑問，提出建議。因此，回到本研究最初的假設：復甦後病人最主要的死亡原因是神經學傷害；造成神經學傷害的原因，除了心跳停止時的缺血性傷害，尚包括即使恢復自主循環後，病人的腦部因為腦部血流調控機制的改變，顱內壓的升高，能量代謝障礙，氧氣運送與利用的不平衡，以及再灌流傷害等，

而遭受到持續進展的續發性腦部傷害。因此，是否有可能監測關於腦部的這些病生理變化，進而來調整本研究所辨識出的五大生理指標的最適範圍呢？本研究利用 OxyFlo 導管插入大鼠腦部直接觀測其腦部血流變化，並且測試不同治療措施對於腦部血流以及神經學預後的影響。因此，如果臨床上，有儀器可以執行類似 OxyFlo 儀器監測的功能，那麼醫師就可以根據此監測數據來調整治療策略。目前有眾多儀器在臨床上被使用來監測腦部的生理狀態，包括 infrared pupillometry，transcranial doppler，intracranial pressure monitoring，cerebral microdialysis，brain tissue oxygenation 等。其中，跟本研究假設相符的監測儀器為 brain tissue oxygenation 以及 cerebral microdialysis。

Cerebral oximetry 利用 near-infrared spectroscopy (NIRS) 非侵襲性地監測腦部血氧飽和度。NIRS 根據近紅外光的吸收比例，計算出氧合血紅蛋白與去氧合血紅蛋白的比例進而推論出腦部血色素氧氣飽和度；因此，透過 NIRS，臨床醫師可以監測腦部某區域的血色素氧氣飽和度的變化(Pollard et al. 1996)。因為在 NIRS 監測下的腦部區域，70-80%左右的血液都是靜脈血；因此透過 NIRS 監測得到的數據主要代表的是腦部靜脈的血氧飽和度。已經有不少研究針對心跳停止接受心肺復甦術的病人進行關於 NIRS 的探討。不少研究顯示腦部區域血氧飽和度的增加，與病人恢復自主循環的機會密切相關。也有研究顯示，腦部區域血氧飽和度可以被用來監測心肺復甦術的品質以及預測病人的神經學預後 (Parnia et al. 2016; Parnia et al. 2014; Cournoyer et al. 2016)。在最近一個關於院內心跳停止的觀察性研究，分析指出在 183 位病人中，較高的平均腦部血氧飽和度與病人是否可以恢復自主循環以

及恢復自理生活的能力顯著相關(Parnia et al. 2016)。腦部血氧飽和度也可以作為一個診斷工具來預測病人是否可以恢復自主循環。當血氧飽和度 $\geq 25\%$ 時，其預測病人是否能夠恢復自主循環的敏感度可以達到 100% (95%信賴區間，94-100%)；當血氧飽和度 $\geq 65\%$ 時，其預測病人是否能夠恢復自主循環的特異性可以達到 99% (95%信賴區間，95-100%) (Parnia et al. 2016)。更進一步，研究者觀察在進行機械式心肺復甦術時的腦部血氧飽和度的變化發現：當徒手心肺復甦術轉換成機械式心肺復甦術時，腦部血氧飽和度大幅上升；因此，腦部血氧飽和度不只可以做為靜態的預測指標，也可以作為心肺復甦品質的動態指標(Parnia et al. 2014)。在最近的一個薈萃分析中，研究者統合了 20 個觀察性研究，納入 2436 位病人，分析指出在心跳停止時，平均腦部血氧飽和度與最初的腦部血氧飽和度相比，較能預測病人是否可以恢復自主循環。總和來說，當平均腦部血氧飽和度小於 30%時，病人幾乎不會恢復自主循環；更進一步，較高的最初和平均血氧飽和度與病人是否能夠恢復自理生活能力的機會密切相關(Cournoyer et al. 2016)。對於復甦後腦部血氧飽和度以及復甦後是否能夠恢復自理生活能力之間的關係，目前只有一些小型研究進行探討。在一個納入 60 位復甦後病人的小型研究，相較於死亡或是神經學預後不良的病人，復甦後可以恢復自理生活能力的病人，其平均腦部血氧飽和度顯著較高(Storm et al. 2014)。在另一納入 21 位復甦後入住加護病房的病人的研究，其結果也相似。存活者的平均腦部血氧飽和度可以達到 68.2% (66.0-71.0%)，顯著地較未存活者的腦部血氧飽和度 62.9% (56.5-66.6%) ($p=0.01$) (Ahn et al. 2014)為高。在這兩個納入復甦後病人的觀察性研究中，最終可以存活出

院的病人，其平均的腦部血氧飽和度都在接近 70% 的正常腦部血氧飽和度範圍內，顯示其腦部的氧氣運送和利用都在平衡的狀態；而最終未能存活出院的病人，其腦部的血氧飽和度則多落於缺血的範圍。雖然這些關於腦部血氧飽和度的研究結果令人振奋，但是對於復甦後病人的研究則是相對偏少。而且，目前的研究都是以觀察性研究為主，事實上無法區分腦部血氧飽和度與病人預後間是否存在有因果關係：是因為病人腦部傷害嚴重，所以腦部血氧飽和度差，因此預後不好；或者是因為血氧飽和度不好，所以使病人腦部傷害加劇，因此病人預後不好？觀察性研究無法區分這兩者的差異。對臨床醫師來說，前者是無法改變的，病人腦部傷害的嚴重度在心跳停止當下就已經決定，腦部血氧飽和度只是反映腦部傷害的嚴重程度；但是後者對臨床醫師來說則是大有可為，表示臨床醫師可以透過改善血氧飽和度，減少腦部傷害，進而改善病人預後。Denault 等人，參考現有的證據，曾提出一完整的流程圖來優化腦氧飽和度，希望能夠避免如主動脈弓置換等重大心肺手術中病人腦部缺氧的危機(Denault, Deschamps, and Murkin 2007)。Denault 等人提出的優化腦氧飽和度的步驟和監測的生理指標(Denault, Deschamps, and Murkin 2007)即包括平均動脈壓，動脈血氧和二氧化碳分壓以及血色素濃度。因此，同樣的程序是否也能夠應用在復甦後病人身上來改善復甦後的腦部血氧飽和度有待進一步的臨床介入性試驗來解答。

雖然腦部血氧飽和度的研究結果相當不錯，但是要監測腦部血氧飽和度仍需要特殊的儀器，在臨牀上要應用不是那麼立即可行。要觀察腦部氧氣運送與使用的一個簡便方法是監測頸靜脈球部 (bulb) 的靜脈血氧氣飽和度。臨床可以透過穿刺內頸靜脈，

逆行性送入導管至頸靜脈球部，監測經由腦部送回至心臟的靜脈血氧氣飽和度。與測量局部的腦部血氧飽和度不同，頸靜脈血氧飽和度代表的是全腦氧氣運送與使用的平衡狀態。要測量頸靜脈血氧飽和度必須經由侵襲性方式置放中央靜脈導管才可得。對於正在接受心肺復甦術的病人而言並不可行；但是對於復甦後病人的監控，測量頸靜脈血氧飽和度則顯得相當有吸引力。因為這些復甦後病人，往往會因為各種原因，而需要置入中央靜脈導管。正常的頸靜脈血氧飽和度為 55-75%。頸靜脈血氧飽和度小於 55% 代表腦部有缺血的可能性；當頸靜脈血氧飽和度超過正常上限時，代表腦部組織可能無法利用運送到腦部的氧氣。但是頸靜脈血氧飽和度對於偵測腦部缺血的敏感性可能是不足的，因為至少要有 13% 的腦部容量在缺血狀態時，頸靜脈血氧飽和度才有可能出現異常(Ondo and Bosel 2014)。在一納入八位復甦後病人的研究中，研究者發現死亡病人的平均頸靜脈血氧飽和度（80%）相較於存活者平均頸靜脈血氧飽和度（67%）顯著地較高，暗示在這些恢復自主循環後的病人，腦部氧氣利用發生障礙的病人，也會對預後造成不利的影響(Takasu et al. 1995)。在一納入 34 位復甦後病人的研究中，研究者注意到，如果混合中央靜脈血氧飽和度大於頸靜脈血氧飽和度可以準確預測病人是否會恢復意識(Zarzuelo and Castaneda 1995)。在另外一個復甦後病人的研究，研究者在不同的時間點比較混合中央靜脈血氧飽和度和頸靜脈血氧飽和度(Buunk, van der Hoeven, and Meinders 1999)。結果發現，在存活出院的病人，其頸靜脈血氧飽和度在不同的時間點不太變動，而且都比混合中央靜脈血氧飽和度為低；相對地，對於死亡病人，其頸靜脈血氧飽和度顯著增加，而且較混合中央靜脈血氧飽和度為

高(Buunk, van der Hoeven, and Meinders 1999)。研究者認為這些資料指出，頸靜脈血氧飽和度上升，代表氧氣消耗不足，暗示腦部有功能的細胞在心跳停止時和其後的復甦後階段喪失太多，因此最後預後不佳。

除了利用混合中央靜脈血氧飽和度和頸靜脈血氧飽和度的比較來判斷腦部氧氣消耗的情形外。臨牀上亦可以使用腦部微透析(cerebral microdialysis)導管來判斷腦部能量代謝利用的情況。腦部微透析係利用一半透膜組成的兩腔室導管插入腦部組織。當灌注液和導管尖端周遭的腦部組織接觸時，灌注液內的小分子會與腦組織的胞外液透過半透膜開始做交換；經交換後的灌注液稱微透析液(Mahajan and Rath 2015)。經由分析微透析液，即可知局部腦組織腦部血流改變的情況，細胞的新陳代謝(葡萄糖，乳酸或是丙酮酸的濃度，以及乳酸/丙酮酸比等)，興奮毒性(谷氨酸濃度)以及細胞膜損傷(甘油濃度)等。除了這些物質外，一些可以自由移動的小分子(如尿素)，一氧化氮代謝物(與發炎和受傷相關)，N-acetylaspartate(與神經元相關的特別物質)等也都可被測量。根據觀察性研究，微透析液中關於腦部傷害以及缺血性損傷的各種物質的臨界值如下：葡萄糖濃度 $<0.2\text{ mmol/l}$ ，乳酸濃度 $>1.5\text{ mmol/l}$ ，丙酮酸濃度 $<25\text{ }\mu\text{mol/l}$ ，乳酸/丙酮酸比 >25 ，甘油濃度 $>50\text{ }\mu\text{mol/l}$ ，以及谷氨酸濃度 $>5\text{ }\mu\text{mol/l}$ (Ungerstedt and Rostami 2004)。

因為腦部微透析導管的侵襲性，目前只有少數個案研究報導腦部微透析監測於復甦後病人的照護。Nordmark 等人(Nordmark et al. 2009)在四位接受低溫治療的病人施行腦部微透析的監測。微透析導管在病人恢復自主循環後六小時內置入，並且每小時收集

微透析液分析其成分直到恢復自主循環後 36 小時。最終這四位病人的神經學預後都恢復良好。Nordmark 等人(Nordmark et al. 2009)發現在恢復自主循環後的最初六小時，即使病人臨床狀況在恢復中，但是乳酸/丙酮酸比卻是持續異常，不總是隨著病人狀況恢復而恢復至基礎值。事實上，Nordmark 等人(Nordmark et al. 2009)注意到，在四位病人中，有三位病人的乳酸/丙酮酸比在持續監測腦部微透析液的 36 小時內，從未達到正常值過；即使這三位病人後來順利拔管而且經評估後，神經學功能經評估無顯著異常。

Nordmark 等人(Nordmark et al. 2009)推測是腦部的能量使用機制出現異常。在其中兩位病人，研究者注意到，當低溫治療結束逐漸回溫時，乳酸/丙酮酸比由 20 逐漸上升至 30，而此上升現象在結束低溫治療的隔天又逐漸恢復至先前的數值。在這些病人，谷氨酸的濃度一開始都是顯著上升，但是到觀測結束時，所有病人的谷氨酸濃度都恢復至正常範圍內。甘油濃度的變化則是呈現一雙峰的形式：第一個高峰期可能與細胞膜的破壞相關，而第二個高峰期則可能肇因於低溫治療結束回溫後，全身性脂質分解反應上升後增加的脂質經由血液運送到腦部，透過因為缺血反應而損傷的血腦屏障進入腦部組織而被腦部微透析管偵測到。總合來說，即使在臨床表徵不明顯時，透過腦部微透析液的分析，臨床醫師對於復甦後病人可以更靈敏地偵測到腦部缺血現象（乳酸/丙酮酸比例上升）以及神經興奮毒性（谷氨酸濃度上升）並做出可能的處置。這些研究結果暗示在復甦後階段，腦部微透析液的分析可能扮演了可以監測這些新陳代謝變化的重要腳色。

總結來說，本研究結果顯示，對於復甦後病人而言，目標導向療法是有可能可以改善病人的神經學功能預後的。而隨著臨床

上可以使用來監測腦部功能的儀器，例如腦部血氧飽和度監測器和腦部微透析導管等，漸趨成熟，動物模型研究的結果轉譯於臨床的實際照顧也漸趨可能。因此，根基於本研究結果，未來應該進一步進行應用腦部血氧飽和度或是腦部微透析導管於院内心跳停止病人復甦後照顧的觀察性研究；以及在動物模型，利用各種可能的介入治療，透過 OxyFlo 導管觀察腦部血流變化以及神經學功能恢復間的關係。而在臨床應用方面，本研究的結果提醒醫師在照顧復甦後病患時，需要注意此五大指標的監測；並且需參考病患原先即有的共病症，例如高血壓或是糖尿病等，對於這些生理指標做適當的對應。



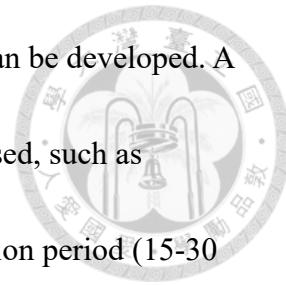
Sudden death continues to be a great challenge for all physicians around the world despite the remarkable advances in modern medicine. In the United States, more than 350,000 people suffered from sudden death outside the hospital every year(Gillum 1989). It is estimated that sudden death occurs almost once in every minute in America, and becomes the most common cause of death in adults aged 65 years old and younger(Kuller, Cooper, and Perper 1972). For decades, efforts have been launched toward primary prevention by searching and modifying the risk factors associated with sudden death. In recent years, this work has been extended further for optimizing the resuscitation of the patients. By strengthening the concept of “chain of survival”, researchers of both basic and clinical backgrounds have made great efforts trying to understand the pathophysiology of cardiac arrest and develop therapies aiming at mitigating the global injuries resulting from circulatory arrest and cardiopulmonary resuscitation (CPR).

The “chain of survival” consists of early access, early CPR, early defibrillation, and early advanced care, most of which are associated

with the integrity of the emergency medical services system in the community. For years, efforts have been launched trying to strengthen the linkage of the “chain of survival”, and have proved important in improving the resuscitation rate and overall prognosis of the patients. Unfortunately, the final outcomes of the victims with out-of-hospital cardiac arrest are still poor. About 50-70% of those who are initially resuscitated eventually died before they are discharged from the hospital(Kern 2002). One third of these died of post-resuscitation cardiac dysfunction, one third died of neurological failure, and the others died of the systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ failure(Schoenenberger, von Planta, and von Planta 1994). Even in the patients who survive to hospital discharge, most exhibit moderate to severe neurological deficits and need prolonged nursing care, resulting in tremendous increases of the socioeconomic burden. In general, only about 1-2% of the patients with out-of-hospital sudden death are able to return to the society with adequate neurological and functional recovery. Therefore, delicate goal-directed post-resuscitation therapy and care are urgently mandated for mitigating the global ischemia/reperfusion injuries and improving

outcomes in the post-resuscitation phase. Such extension of the “chain of survival” has recently attracted significant attention, and becomes an issue of great interest in both researches and clinical practice(Peberdy and Ornato 2005).

Among all organ systems, heart and brain are of particular importance since failure of these two organs is responsible for two-thirds of the post-resuscitation mortality. For the former, post-resuscitation myocardial dysfunction has been described in both animal and human cardiac arrest(Tang et al. 1993; Gazmuri et al. 1996; Kern et al. 1996; Laurent et al. 2002; Chang et al. 2007). Though it is basically myocardial stunning due to transient ischemia and is usually reversible, if the stunning is severe, the hemodynamics can be significantly compromised in the critical first hours post-resuscitation, resulting in severe circulatory failure that leads to global hypoperfusion, multiple organ failure and mortality. As to brain, it is least tolerable to ischemia. This can largely account for the poor neurological outcomes usually seen in these patients. In the past decades, efforts have been devoted trying to investigate the pathophysiological mechanisms underlying the neurological injury,

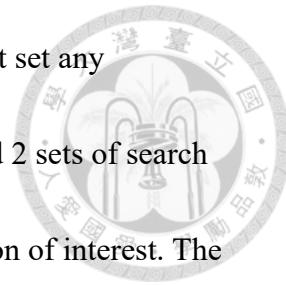


based on which potential therapeutic interventions can be developed. A number of pathogenic mechanisms have been proposed, such as transient hyperemia in the immediate post-resuscitation period (15-30 min), microcirculatory disturbance thereafter leading to multiple “no-reflow” phenomenon (90 min to 12 hours), massive outpouring of excitotoxic glutamate resulting in activation of NMDA and AMPA receptors, and opening of calcium channels leading to calcium overload(Maramattom and Wijdicks 2005). Therapeutic interventions have also been developed aiming at these pathophysiological targets. Examples include hypertensive bout of short duration in the post-resuscitation period for resolving the cerebral “no-reflow phenomenon”(Leonov et al. 1992; Sterz et al. 1992), nitric oxide synthase inhibition for prevention of the damaging effects of hyperemia(Schleien, Kuluz, and Gelman 1998), calcium entry blocker for decreasing the calcium overload in the ischemic/hypoxic neurons(Vaagenes et al. 1984), and free radical scavengers for attenuating the oxidative stress during ischemia/reperfusion injury(Traystman, Kirsch, and Koehler 1991; Cerchiari et al. 1987).

In current research, we aimed to develop a goal-directed therapy

to resolve the so-called post-cardiac arrest syndrome. Since the major cause leading to post-resuscitation death was the neurological injury, we set the neurological recovery as the primary outcome in the analysis. We used three approaches to achieve our research goal. First, we used systematic review and meta-analysis to examine the effect of hyperoxia on post-resuscitation outcomes. Second, we analyzed the cohort of in-hospital cardiac arrest (IHCA) in an attempt to identify the optimal range of mean arterial pressure, partial pressure of arterial oxygen and carbon dioxide, hemoglobin level and blood glucose level for post-resuscitation patients. Finally, by directly observing the influence of brain flow changes on the post-resuscitation rat models, we tried to investigate the underlying mechanisms involved in the pathogenesis of the neurological injuries and explored the possible therapeutics.

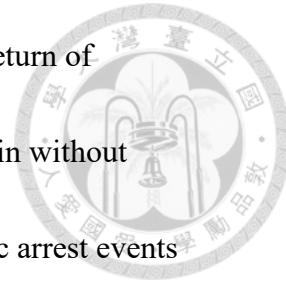
First, in the systematic review and meta-analysis, we followed the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses(Moher, Liberati, Tetzlaff, and Altman 2009) and the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology(Stroup, Berlin, Morton, and et al. 2000). We searched PubMed and Embase



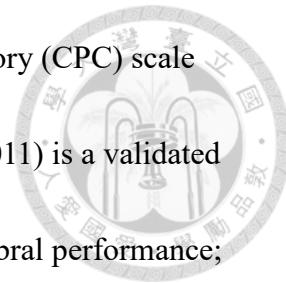
from the inception through October 2013. We did not set any restrictions on publication year or language. We used 2 sets of search terms to represent the primary variable and population of interest. The search terms for the primary variable included “normox*,” “hyperox*,” and “oxygen*.” Then, the search results were cross-checked for the population of interest, using the terms “cardiac arrest” and “cardiopulmonary resuscitation.” To ensure completeness, we also reviewed the references of relevant articles. Studies that were eligible for inclusion (1) compared different levels of partial pressure of arterial oxygen (PaO_2) in adult patients following return of spontaneous circulation (ROSC); (2) included mortality or neurological status as outcome; and (3) used an observational study design, either a cohort or case-control study with an appropriate control group. Studies only comparing hypoxia with normoxia were excluded. We defined hyperoxia as a PaO_2 higher than 300 mm Hg(Douzinas et al. 2001); hypoxia, as a PaO_2 lower than 60 mm Hg(Abraham et al. 2000); and normoxia, as a PaO_2 between 60 and 300 mm Hg. Odds ratio (OR) was used as an effect estimate for the data synthesis. Data were combined and expressed as a Mantel-Haenszel weighted mean of the ORs, with

their associated 95% CIs. Heterogeneity was quantified by the I^2 statistics and tested with Cochran Q statistics ($p < 0.05$)(Higgins et al. 2003a; Ioannidis, Patsopoulos, and Evangelou 2007a). For values of I^2 $< 50\%$ or $p > 0.05$, fixed-effects models were chosen; otherwise, random-effects models were used(DerSimonian and Laird 1986). In the literature search, 14 studies were identified from 2,982 references. Meta-analysis indicated that hyperoxia appeared to be correlated with increased in-hospital mortality (OR, 1.40; 95% Confidence interval[CI], 1.02–1.93; I^2 , 69.27%; 8 studies) but not worsened neurological outcome (OR, 1.62; 95% CI, 0.87–3.02; I^2 , 55.61%; 2 studies). However, the results were inconsistent in subgroup and sensitivity analyses.

Second, we performed the retrospective cohort study at National Taiwan University Hospital (NTUH), which is a tertiary medical center with 2600 beds, including 220 beds in intensive care units. We screened patients who suffered IHCA at NTUH between 2006 and 2014. We included patients who met the following criteria: (1) age 18 years or older, (2) documented absence of pulse with performance of chest compression for at least 2 min, (3) no documentation of a do-not-

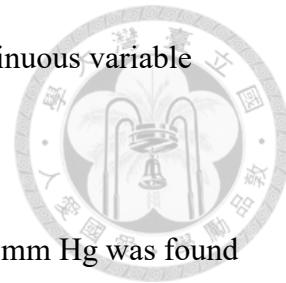


resuscitate order, and (4) achievement of sustained return of spontaneous circulation (ROSC) (i.e., ROSC \geq 20 min without resumption of chest compression). If multiple cardiac arrest events occurred in a single patient, only the first event of the same hospitalization was recorded. We excluded patients without any measurement of variables of interest within the first 24 h after sustained ROSC, such as mean arterial pressure, partial pressure of arterial oxygen or carbon dioxide, hemoglobin level or blood glucose level. We also excluded patients who suffered a cardiac arrest related to major trauma. We recorded the following information for each patient: age, gender, comorbidities, variables derived from the Utstein template (Jacobs et al. 2004), critical interventions implemented at the time of cardiac arrest or after sustained ROSC, and the first, maximum and minimum values of mean arterial pressure (MAP), partial pressure of arterial oxygen (PaO_2) or carbon dioxide(PaCO_2), hemoglobin (Hb) level and blood glucose (BG) level measured during the first 24 h after sustained ROSC. The primary outcome was favourable neurological outcome at hospital discharge, and the secondary outcome was survival to hospital discharge. Favourable neurological outcome was defined as



a score of 1 or 2 on the Cerebral Performance Category (CPC) scale (Becker et al. 2011). The CPC scale (Becker et al. 2011) is a validated 5-point scale of neurological disability (1, good cerebral performance; 2, moderate cerebral disability; 3, severe cerebral disability; 4, coma/vegetative state; 5, death). Patients with a CPC score of 1 or 2 had sufficient cerebral function to live independently. We selected the OR as the outcome measure and we performed multivariable logistic regression analyses to examine the associations between independent variables and outcomes. We considered all available independent variables in the regression model, regardless of whether they were significant by univariate analysis. We applied the stepwise variable selection procedure (with iterations between the forward and backward steps) to obtain the final regression model. Significance levels for entry and to stay were set at 0.15 to avoid exclusion of potential candidate variables. We calculated the final regression model by excluding individual variables with a p-value greater than 0.05 until all regression coefficients were statistically significant. We used generalized additive models (Hastie TJ and Tibshirani RJ 1990) to examine the nonlinear effects of continuous variables and, if necessary, to identify the

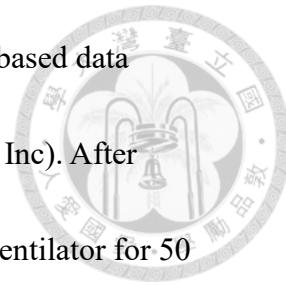
appropriate cut-off point(s) for dichotomizing a continuous variable during the variable selection procedure.



The results were as follows: (1) MAP above 85 mm Hg was found to correlate with a favorable neurological outcome (OR 4.12, 95% CI 1.47–14.39, $p = 0.01$). For patients without arterial hypertension, the optimal MAP was between 85 and 115 mm Hg (OR 8.80, 95% CI 3.13–28.55, $p < 0.001$); for patients with arterial hypertension, the threshold MAP for achieving a favorable neurological outcome was above 88 mmHg (OR 4.04, 95% CI 1.41–13.03, $p = 0.01$). (2) PaO₂ between 70 and 240 mmHg (OR 1.96, 95% CI 1.08–3.64) and PaCO₂ levels (OR 0.98, 95% CI 0.95–0.99) were positively and inversely associated with favorable neurological outcome, respectively. (3) The product of Hb level \times peripheral hemoglobin oxygen saturation (SpO₂) was correlated with a favorable neurological outcome (OR 1.003, 95% CI 1.002–1.004). According to recommended SpO₂ by resuscitation guidelines [94% to 98%], we calculated the corresponding range of minimum required Hb level to be 8.6 to 9.0 g/dL for a favorable neurological outcome. (4) For diabetic patients, a mean BG level between 183 and 307 mg/dL (10.2–17.1 mmol/L) was significantly

associated with favourable neurological outcome (OR: 2.71, 95% CI: 1.18-6.20; *p*-value = 0.02); a mean BG level between 147 and 317 mg/dL (8.2-17.6 mmol/L) was significantly associated with survival to hospital discharge (OR: 2.38, 95% CI: 1.26-4.53; *p*-value = 0.008). For non-diabetic patients, a mean BG level between 143 and 268 mg/dL (7.9-14.9 mmol/L) was significantly associated with survival to hospital discharge (OR: 2.93, 95% CI: 1.62-5.40; *p*-value < 0.001).

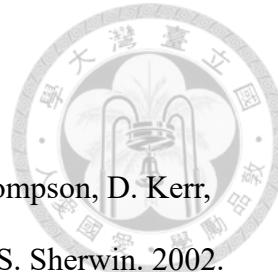
Finally, we used a rat model of asphyxia-induced cardiac arrest to examine the effect of cerebral blood flow changes on post-resuscitation outcomes. Male Wistar rats (450 to 550 g) were used for the experiments. Animals were anesthetized with intra-peritoneal pentobarbital (45 mg/ Kg). The trachea was intubated with a PE 200 catheter (Angiocath, Becton Dickinson). Mechanical ventilation (Flexivent EC-VF-2, Scireq Scientific Respiratory Equipment Inc) was initiated with a tidal volume of 2 ml, a respiratory rate of 100 breaths per min and FiO₂ of 21%. Arterial blood pressure was measured with saline-filled PE-50 tube inserted through the left femoral artery. A saline-filled PE-50 tube was inserted into the right jugular vein for fluid and drug administration. Blood pressure and needle-probe ECG



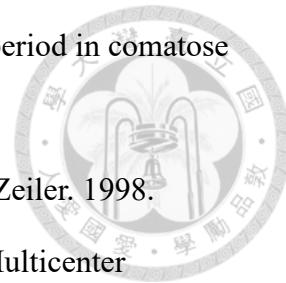
monitoring data were recorded with the use of a PC-based data acquisition system (Biobench, National Instruments, Inc). After surgical preparation, animals were observed on the ventilator for 50 min. Cardiac arrest was induced by asphyxia (turning-off of the ventilator with obstruction of the endotracheal tube in situ with clay). Bradycardia and hypotension usually developed soon after asphyxia, which soon progressed to asystole with complete loss of arterial pressure about 3 to 4 min after asphyxia. After a total of 8 min of asphyxia, ventilator was turned on, epinephrine (0.005 mg/100g) was administrated via the central venous line, and chest compressions instituted promptly by index and middle fingers at a rate 200-300 beats per min. Chest compressions were adjusted to provide a uniform rate seen on monitors and a target aortic diastolic pressure of > 20 mm Hg. ROSC could usually be achieved within 1 min after start of CPR. If ROSC could not be reached within 6 min, the animal was excluded from the study. After 4 h of invasive monitoring, the endotracheal tube and catheters were removed, and surgical wounds closed. The animals achieving ROSC were monitored up to 24 hours for survival and neurological assessment. In the experimental group, norepinephrine

was administered for one hour after ROSC to titrate the mean arterial pressure in order to maintain the OxyFlo-measured local cerebral perfusion close to the prearrest level. The result demonstrated that there were no significant differences in 24-hour survival and neurological outcomes between the control and the experimental groups despite that the mean arterial pressure and cerebral perfusion were significantly higher in the experimental group during the norepinephrine infusion period.

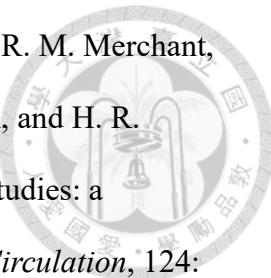
第七章 參考文獻



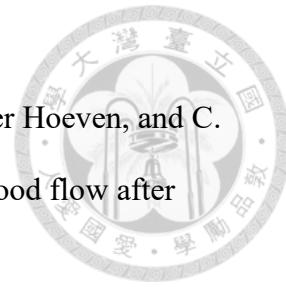
- Abi-Saab, W. M., D. G. Maggs, T. Jones, R. Jacob, V. Srihari, J. Thompson, D. Kerr, P. Leone, J. H. Krystal, D. D. Spencer, M. J. During, and R. S. Sherwin. 2002. 'Striking differences in glucose and lactate levels between brain extracellular fluid and plasma in conscious human subjects: effects of hyperglycemia and hypoglycemia', *J Cereb Blood Flow Metab*, 22: 271-9.
- Abraham, E., M. A. Matthay, C. A. Dinarello, J. L. Vincent, J. Cohen, S. M. Opal, M. Glauser, P. Parsons, C. J. Fisher, Jr., and J. E. Repine. 2000. 'Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation', *Crit Care Med*, 28: 232-5.
- Adams, J. A. 2006. 'Endothelium and cardiopulmonary resuscitation', *Crit Care Med*, 34: S458-65.
- Adrie, C., M. Adib-Conquy, I. Laurent, M. Monchi, C. Vinsonneau, C. Fitting, F. Fraisse, A. T. Dinh-Xuan, P. Carli, C. Spaulding, J. F. Dhainaut, and J. M. Cavaillon. 2002. 'Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome', *Circulation*, 106: 562-8.
- Adrie, C., I. Laurent, M. Monchi, A. Cariou, J. F. Dhainaou, and C. Spaulding. 2004. 'Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome?', *Curr Opin Crit Care*, 10: 208-12.
- Ahn, A., A. Nasir, H. Malik, F. D'Orazi, and S. Parnia. 2013. 'A pilot study examining the role of regional cerebral oxygen saturation monitoring as a marker of return of spontaneous circulation in shockable (VF/VT) and non-shockable (PEA/Asystole) causes of cardiac arrest', *Resuscitation*, 84: 1713-6.
- Ahn, A., J. Yang, L. Inigo-Santiago, and S. Parnia. 2014. 'A feasibility study of



- cerebral oximetry monitoring during the post-resuscitation period in comatose patients following cardiac arrest', *Resuscitation*, 85: 522-6.
- Aichner, F. T., F. Fazekas, M. Brainin, W. Polz, B. Mamoli, and K. Zeiler. 1998. 'Hypervolemic hemodilution in acute ischemic stroke: the Multicenter Austrian Hemodilution Stroke Trial (MAHST)', *Stroke*, 29: 743-9.
- Ames, A., 3rd, R. L. Wright, M. Kowada, J. M. Thurston, and G. Majno. 1968. 'Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon', *Am J Pathol*, 52: 437-53.
- Anand, I., J. J. McMurray, J. Whitmore, M. Warren, A. Pham, M. A. McCamish, and P. B. Burton. 2004. 'Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure', *Circulation*, 110: 149-54.
- Asfar, P., F. Meziani, J. F. Hamel, F. Grelon, B. Megarbane, N. Anguel, J. P. Mira, P. F. Dequin, S. Gergaud, N. Weiss, F. Legay, Y. Le Tulzo, M. Conrad, R. Robert, F. Gonzalez, C. Guitton, F. Tamion, J. M. Tonnelier, P. Guezennec, T. Van Der Linden, A. Vieillard-Baron, E. Mariotte, G. Pradel, O. Lesieur, J. D. Ricard, F. Herve, D. du Cheyron, C. Guerin, A. Mercat, J. L. Teboul, and P. Radermacher. 2014. 'High versus low blood-pressure target in patients with septic shock', *N Engl J Med*, 370: 1583-93.
- Aufderheide, T. P., D. Yannopoulos, C. J. Lick, B. Myers, L. A. Romig, J. C. Stothert, J. Barnard, L. Vartanian, A. J. Pilgrim, and D. G. Benditt. 2010. 'Implementing the 2005 American Heart Association Guidelines improves outcomes after out-of-hospital cardiac arrest', *Heart Rhythm*, 7: 1357-62.
- Böttiger, Bernd W., Johann Motsch, Hubert Böhrer, Thomas Böker, Michael Aulmann, Peter P. Nawroth, and Eike Martin. 1995. 'Activation of Blood Coagulation After Cardiac Arrest Is Not Balanced Adequately by Activation of Endogenous Fibrinolysis', *Circulation*, 92: 2572-78.
- Becker, L. B., T. P. Aufderheide, R. G. Geocadin, C. W. Callaway, R. M. Lazar, M. W.



- Donnino, V. M. Nadkarni, B. S. Abella, C. Adrie, R. A. Berg, R. M. Merchant, R. E. O'Connor, D. O. Meltzer, M. B. Holm, W. T. Longstreth, and H. R. Halperin. 2011. 'Primary outcomes for resuscitation science studies: a consensus statement from the American Heart Association', *Circulation*, 124: 2158-77.
- Beiser, D. G., G. E. Carr, D. P. Edelson, M. A. Peberdy, and T. L. Hoek. 2009. 'Derangements in blood glucose following initial resuscitation from in-hospital cardiac arrest: a report from the national registry of cardiopulmonary resuscitation', *Resuscitation*, 80: 624-30.
- Bellomo, R., M. Bailey, G. M. Eastwood, A. Nichol, D. Pilcher, G. K. Hart, M. C. Reade, M. Egi, and D. J. Cooper. 2011. 'Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest', *Critical Care (London, England)*, 15: R90.
- Bennett, K. S., A. E. Clark, K. L. Meert, A. A. Topjian, C. L. Schleien, D. H. Shaffner, J. M. Dean, and F. W. Moler. 2013. 'Early oxygenation and ventilation measurements after pediatric cardiac arrest: lack of association with outcome', *Critical Care Medicine*, 41: 1534-42.
- Berg, R. A., R. M. Sutton, R. Holubkov, C. E. Nicholson, J. M. Dean, R. Harrison, S. Heidemann, K. Meert, C. Newth, F. Moler, M. Pollack, H. Dalton, A. Doctor, D. Wessel, J. Berger, T. Shanley, J. Carcillo, and V. M. Nadkarni. 2013. 'Ratio of PICU versus ward cardiopulmonary resuscitation events is increasing', *Crit Care Med*, 41: 2292-7.
- Beylin, Marie E., Sarah M. Perman, Benjamin S. Abella, Marion Leary, Frances S. Shofer, Anne V. Grossstreuer, and David F. Gaieski. 2013. 'Higher mean arterial pressure with or without vasoactive agents is associated with increased survival and better neurological outcomes in comatose survivors of cardiac



- arrest', *Intensive Care Med*, 39: 1981-88.
- Bisschops, L. L., G. A. Pop, S. Teerenstra, P. C. Struijk, J. G. van der Hoeven, and C. W. Hoedemaekers. 2014. 'Effects of viscosity on cerebral blood flow after cardiac arrest', *Crit Care Med*, 42: 632-7.
- Bolduc, B., R. R. Riker, K. Threlkeld, A. Walker-Elders, B. McCrum, J. Dziodzio, T. May, and D. B. Seder. 2012. 'No association of early hemodynamic factors and oxygenation with outcome in cardiac arrest survivors undergoing therapeutic hypothermia', *Neurocritical Care*, 17: S108.
- Bottiger, B. W., J. Motsch, H. Bohrer, T. Boker, M. Aulmann, P. P. Nawroth, and E. Martin. 1995. 'Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis', *Circulation*, 92: 2572-8.
- Bouzat, Pierre, Tamarah Suys, Nathalie Sala, and Mauro Oddo. 'Effect of moderate hyperventilation and induced hypertension on cerebral tissue oxygenation after cardiac arrest and therapeutic hypothermia', *Resuscitation*, 84: 1540-45.
- Bruno, A., J. Biller, H. P. Adams, Jr., W. R. Clarke, R. F. Woolson, L. S. Williams, and M. D. Hansen. 1999. 'Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators', *Neurology*, 52: 280-4.
- Buunk, G., J. G. van der Hoeven, and A. E. Meinders. 1999. 'Prognostic significance of the difference between mixed venous and jugular bulb oxygen saturation in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest', *Resuscitation*, 41: 257-62.
- Callaway, C. W., M. W. Donnino, E. L. Fink, R. G. Geocadin, E. Golan, K. B. Kern, M. Leary, W. J. Meurer, M. A. Peberdy, T. M. Thompson, and J. L. Zimmerman. 2015. 'Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart

Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care', *Circulation*, 132: S465-82.

Carson, J. L., B. J. Grossman, S. Kleinman, A. T. Tinmouth, M. B. Marques, M. K.

Fung, J. B. Holcomb, O. Illoh, L. J. Kaplan, L. M. Katz, S. V. Rao, J. D.

Roback, A. Shander, A. A. Tobian, R. Weinstein, L. G. Swinton McLaughlin, and B. Djulbegovic. 2012. 'Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*', *Ann Intern Med*, 157: 49-58.

Cerchiari, E. L., T. M. Hoel, P. Safar, and R. J. Sclabassi. 1987. 'Protective effects of combined superoxide dismutase and deferoxamine on recovery of cerebral blood flow and function after cardiac arrest in dogs', *Stroke*, 18: 869-78.

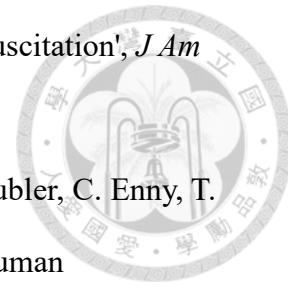
Cerchiari, E. L., P. Safar, E. Klein, and W. Diven. 1993. 'Visceral, hematologic and bacteriologic changes and neurologic outcome after cardiac arrest in dogs. The visceral post-resuscitation syndrome', *Resuscitation*, 25: 119-36.

Chang, W. T., M. H. Ma, K. L. Chien, C. H. Huang, M. S. Tsai, F. Y. Shih, A. Yuan, K. C. Tsai, F. Y. Lin, Y. T. Lee, and W. J. Chen. 2007. 'Postresuscitation myocardial dysfunction: correlated factors and prognostic implications', *Intensive Care Med*, 33: 88-95.

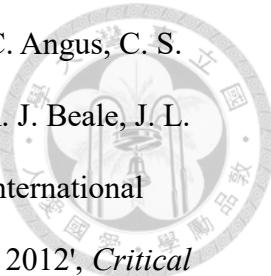
Clarke DD, and Sokoloff L. 1999. 'Regulation of cerebral metabolic rate.' in Siegel GJ, Agranoff BW and Albers RW (eds.), *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects* (Lippincott-Raven: Philadelphia).

Cohan, S. L., S. K. Mun, J. Petite, J. Correia, A. T. Tavelra Da Silva, and R. E. Waldhorn. 1989. 'Cerebral blood flow in humans following resuscitation from cardiac arrest', *Stroke*, 20: 761-5.

Cohen, P. J., S. C. Alexander, T. C. Smith, M. Reivich, and H. Wollman. 1967. 'Effects of hypoxia and normocarbia on cerebral blood flow and metabolism in conscious man', *J Appl Physiol*, 23: 183-9.



- Cole, S. L., and E. Corday. 1956. 'Four-minute limit for cardiac resuscitation', *J Am Med Assoc*, 161: 1454-8.
- Corwin, H. L., A. Gettinger, R. M. Rodriguez, R. G. Pearl, K. D. Gubler, C. Enny, T. Colton, and M. J. Corwin. 1999. 'Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial', *Crit Care Med*, 27: 2346-50.
- Corwin, H. L., and S. B. Krantz. 2000. 'Anemia of the critically ill: "acute" anemia of chronic disease', *Crit Care Med*, 28: 3098-9.
- Cournoyer, A., M. Iseppon, J. M. Chauny, A. Denault, S. Cossette, and E. Notebaert. 2016. 'Near-infrared Spectroscopy Monitoring During Cardiac Arrest: A Systematic Review and Meta-analysis', *Acad Emerg Med*, 23: 851-62.
- Crile, G., and D. H. Dolley. 1906. 'AN EXPERIMENTAL RESEARCH INTO THE RESUSCITATION OF DOGS KILLED BY ANESTHETICS AND ASPHYXIA', *J Exp Med*, 8: 713-25.
- Crumrine, R. C., and J. C. LaManna. 1991. 'Regional cerebral metabolites, blood flow, plasma volume, and mean transit time in total cerebral ischemia in the rat', *J Cereb Blood Flow Metab*, 11: 272-82.
- Daviaud, F., F. Dumas, N. Demars, G. Geri, A. Bougle, T. Morichau-Beauchant, Y. L. Nguyen, W. Bougouin, F. Pene, J. Charpentier, and A. Cariou. 2014. 'Blood glucose level and outcome after cardiac arrest: insights from a large registry in the hypothermia era', *Intensive Care Med*, 40: 855-62.
- Deakin, C. D., J. P. Nolan, J. Soar, K. Sunde, R. W. Koster, G. B. Smith, and G. D. Perkins. 2010. 'European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support', *Resuscitation*, 81: 1305-52.
- Dellinger, R. P., M. M. Levy, A. Rhodes, D. Annane, H. Gerlach, S. M. Opal, J. E. Sevransky, C. L. Sprung, I. S. Douglas, R. Jaeschke, T. M. Osborn, M. E.



- Nunnally, S. R. Townsend, K. Reinhart, R. M. Kleinpell, D. C. Angus, C. S. Deutschman, F. R. Machado, G. D. Rubenfeld, S. A. Webb, R. J. Beale, J. L. Vincent, and R. Moreno. 2013. 'Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012', *Critical Care Medicine*, 41: 580-637.
- Denault, A., A. Deschamps, and J. M. Murkin. 2007. 'A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy', *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 11: 274-81.
- DerSimonian, R., and N. Laird. 1986. 'Meta-analysis in clinical trials', *Controlled Clinical Trials*, 7: 177-88.
- Diamond, P. T., S. D. Gale, and B. A. Evans. 2003. 'Relationship of initial hematocrit level to discharge destination and resource utilization after ischemic stroke: a pilot study', *Arch Phys Med Rehabil*, 84: 964-7.
- Douzinas, E. E., E. Patsouris, E. M. Kyriades, D. J. Makris, I. Andrianakis, P. Korkolopoulou, V. Boursinos, A. Papalois, C. Sotiropoulou, P. Davaris, and C. Roussos. 2001. 'Hypoxaemic reperfusion ameliorates the histopathological changes in the pig brain after a severe global cerebral ischaemic insult', *Intensive Care Medicine*, 27: 905-10.
- Drabek, T., L. M. Foley, A. Janata, J. Stezoski, T. K. Hitchens, M. D. Manole, and P. M. Kochanek. 2014. 'Global and regional differences in cerebral blood flow after asphyxial versus ventricular fibrillation cardiac arrest in rats using ASL-MRI', *Resuscitation*, 85: 964-71.
- Drabek, T., L. M. Foley, A. Janata, J. Stezoski, T. Kevin Hitchens, M. D. Manole, and P. M. Kochanek. 2014. 'Global and regional differences in cerebral blood flow after asphyxial versus ventricular fibrillation cardiac arrest in rats using ASL-MRI', *Resuscitation*, 85: 964-71.

- Du Pont-Thibodeau, G., K. Harrington, and J. Lacroix. 2014. 'Anemia and red blood cell transfusion in critically ill cardiac patients', *Ann Intensive Care*, 4: 16.
- Duning, T., I. van den Heuvel, A. Dickmann, T. Volkert, C. Wempe, J. Reinholtz, H. Lohmann, H. Freise, and B. Ellger. 2010. 'Hypoglycemia aggravates critical illness-induced neurocognitive dysfunction', *Diabetes Care*, 33: 639-44.
- Egi, M., R. Bellomo, E. Stachowski, C. J. French, G. K. Hart, C. Hegarty, and M. Bailey. 2008. 'Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes', *Crit Care Med*, 36: 2249-55.
- Ehlenbach, W. J., A. E. Barnato, J. R. Curtis, W. Kreuter, T. D. Koepsell, R. A. Deyo, and R. D. Stapleton. 2009. 'Epidemiologic study of in-hospital cardiopulmonary resuscitation in the elderly', *N Engl J Med*, 361: 22-31.
- Eslami, S., N. F. de Keizer, E. de Jonge, M. J. Schultz, and A. Abu-Hanna. 2008. 'A systematic review on quality indicators for tight glycaemic control in critically ill patients: need for an unambiguous indicator reference subset', *Crit Care*, 12: R139.
- Esmon, C. T. 2003. 'Coagulation and inflammation', *J Endotoxin Res*, 9: 192-8.
- Farquhar, H., M. Weatherall, M. Wijesinghe, K. Perrin, A. Ranchord, M. Simmonds, and R. Beasley. 2009. 'Systematic review of studies of the effect of hyperoxia on coronary blood flow', *Am Heart J*, 158: 371-7.
- Feest, T. G. 1976. 'Low molecular weight dextran: a continuing cause of acute renal failure', *Br Med J*, 2: 1300.
- Ferguson, L. P., A. Durward, and S. M. Tibby. 2012. 'Relationship between arterial partial oxygen pressure after resuscitation from cardiac arrest and mortality in children', *Circulation*, 126: 335-42.
- Finfer, S., B. Liu, D. R. Chittock, R. Norton, J. A. Myburgh, C. McArthur, I. Mitchell, D. Foster, V. Dhingra, W. R. Henderson, J. J. Ronco, R. Bellomo, D. Cook, E.

- McDonald, P. Dodek, P. C. Hebert, D. K. Heyland, and B. G. Robinson. 2012. 'Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients', *N Engl J Med*, 367: 1108-18.
- Fischer, M., B. W. Böttiger, K. -A. Hossmann, and S. Popov-Cenic. 1996. 'Thrombolysis using plasminogen activator and heparin reduces cerebral no-reflow after resuscitation from cardiac arrest: An experimental study in the cat', *Intensive Care Med*, 22: 1214-23.
- Fischer, M., and K. A. Hossmann. 1995. 'No-reflow after cardiac arrest', *Intensive Care Med*, 21: 132-41.
- Friess, S. H., R. M. Sutton, U. Bhalala, M. R. Maltese, M. Y. Naim, G. Bratinov, T. R. Weiland, 3rd, M. Garuccio, V. M. Nadkarni, L. B. Becker, and R. A. Berg. 2013. 'Hemodynamic directed cardiopulmonary resuscitation improves short-term survival from ventricular fibrillation cardiac arrest', *Crit Care Med*, 41: 2698-704.
- Fukuda, T., N. Ohashi, M. Nishida, M. Gunshin, K. Doi, T. Matsubara, S. Nakajima, and N. Yahagi. 2014. 'Application of cerebral oxygen saturation to prediction of the futility of resuscitation for out-of-hospital cardiopulmonary arrest patients: a single-center, prospective, observational study: can cerebral regional oxygen saturation predict the futility of CPR?', *American Journal of Emergency Medicine*, 32: 747-51.
- Gaieski, D. F., R. A. Band, B. S. Abella, R. W. Neumar, B. D. Fuchs, D. M. Kolansky, R. M. Merchant, B. G. Carr, L. B. Becker, C. Maguire, A. Klair, J. Hylton, and M. Goyal. 2009. 'Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest', *Resuscitation*, 80: 418-24.
- Gaieski DF, Grossestreuer A, and Salhi R. 2012. 'Hypoxia But Not Hyperoxia

Associated With Mortality In A Cohort Of Post-arrest Patients [abstract]', *Acad Emerg Med*, 19: S263.

Gando, S., T. Kameue, S. Nanzaki, and Y. Nakanishi. 1997. 'Massive fibrin formation with consecutive impairment of fibrinolysis in patients with out-of-hospital cardiac arrest', *Thromb Haemost*, 77: 278-82.

Gazmuri, R. J., M. H. Weil, J. Bisera, W. Tang, M. Fukui, and D. McKee. 1996. 'Myocardial dysfunction after successful resuscitation from cardiac arrest', *Crit Care Med*, 24: 992-1000.

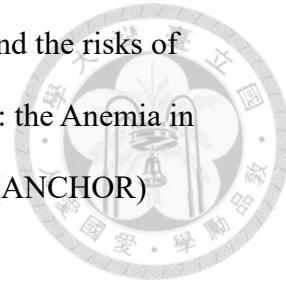
Ghosh, A., C. Elwell, and M. Smith. 2012. 'Review article: cerebral near-infrared spectroscopy in adults: a work in progress', *Anesth Analg*, 115: 1373-83.

Gillum, R. F. 1989. 'Sudden coronary death in the United States: 1980-1985', *Circulation*, 79: 756-65.

Girotra, S., B. K. Nallamothu, J. A. Spertus, Y. Li, H. M. Krumholz, and P. S. Chan. 2012. 'Trends in survival after in-hospital cardiac arrest', *N Engl J Med*, 367: 1912-20.

Go, A. S., D. Mozaffarian, V. L. Roger, E. J. Benjamin, J. D. Berry, M. J. Blaha, S. Dai, E. S. Ford, C. S. Fox, S. Franco, H. J. Fullerton, C. Gillespie, S. M. Hailpern, J. A. Heit, V. J. Howard, M. D. Huffman, S. E. Judd, B. M. Kissela, S. J. Kittner, D. T. Lackland, J. H. Lichtman, L. D. Lisabeth, R. H. Mackey, D. J. Magid, G. M. Marcus, A. Marelli, D. B. Matchar, D. K. McGuire, E. R. Mohler, 3rd, C. S. Moy, M. E. Mussolino, R. W. Neumar, G. Nichol, D. K. Pandey, N. P. Paynter, M. J. Reeves, P. D. Sorlie, J. Stein, A. Towfighi, T. N. Turan, S. S. Virani, N. D. Wong, D. Woo, and M. B. Turner. 2014. 'Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association', *Circulation*, 129: e28-e292.

Go, A. S., J. Yang, L. M. Ackerson, K. Lepper, S. Robbins, B. M. Massie, and M. G.
105



- Shlipak. 2006. 'Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study', *Circulation*, 113: 2713-23.
- Gong, P., S. Zhao, J. Wang, Z. Yang, J. Qian, X. Wu, J. Cahoon, and W. Tang. 2015. 'Mild hypothermia preserves cerebral cortex microcirculation after resuscitation in a rat model of cardiac arrest', *Resuscitation*, 97: 109-14.
- Gottesman, R. F., J. Sojkova, L. L. Beason-Held, Y. An, D. L. Longo, L. Ferrucci, and S. M. Resnick. 2012. 'Patterns of regional cerebral blood flow associated with low hemoglobin in the Baltimore Longitudinal Study of Aging', *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 67: 963-9.
- Grotta, J., R. Ackerman, J. Correia, G. Fallick, and J. Chang. 1982. 'Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow', *Stroke*, 13: 296-301.
- Hachimi-Idrissi, S., L. Corne, and L. Huyghens. 2001. 'The effect of mild hypothermia and induced hypertension on long term survival rate and neurological outcome after asphyxial cardiac arrest in rats', *Resuscitation*, 49: 73-82.
- Hamilton LC. 1992. 'Regression with Graphics: A Second Course in Applied Statistics.' in (Duxbury Press: Belmont, CA).
- Hartmann, A., C. Dettmers, and S. Beyenburg. 1989. 'Effect of hemodilution on regional cerebral blood flow', *Acta Neurol Scand Suppl*, 127: 36-48.
- Hartmann, A., Y. Tsuda, and H. Lagreze. 1987. 'Effect of hypervolaemic haemodilution of regional cerebral blood flow in patients with acute ischaemic stroke: a controlled study with hydroxyethylstarch', *J Neurol*, 235: 34-8.
- Hastie TJ, and Tibshirani RJ. 1990. *Generalized Additive Models* (Chapman & Hall: London and New York).



- Hifumi, T., K. Kawakita, T. Yoda, T. Okazaki, and Y. Kuroda. 2017. 'Association of brain metabolites with blood lactate and glucose levels with respect to neurological outcomes after out-of-hospital cardiac arrest: A preliminary microdialysis study', *Resuscitation*, 110: 26-31.
- Higgins, J. P., S. G. Thompson, J. J. Deeks, and D. G. Altman. 2003a. 'Measuring inconsistency in meta-analyses', *Bmj*, 327: 557-60.
- Higgins, Julian P. T., Simon G. Thompson, Jonathan J. Deeks, and Douglas G. Altman. 2003b. 'Measuring inconsistency in meta-analyses', *BMJ*, 327: 557-60.
- Hinchey, P. R., J. B. Myers, R. Lewis, V. J. De Maio, E. Reyer, D. Licatese, J. Zalkin, and G. Snyder. 2010. 'Improved out-of-hospital cardiac arrest survival after the sequential implementation of 2005 AHA guidelines for compressions, ventilations, and induced hypothermia: the Wake County experience', *Ann Emerg Med*, 56: 348-57.
- Hossmann, K. A. 1982. 'Treatment of experimental cerebral ischemia', *J Cereb Blood Flow Metab*, 2: 275-97.
- Hossmann, K. A. 1993. 'Ischemia-mediated neuronal injury', *Resuscitation*, 26: 225-35.
- Hossmann, K. A., and V. Hossmann. 1977. 'Coagulopathy following experimental cerebral ischemia', *Stroke*, 8: 249-54.
- Hossmann, K. A., H. Lechtape-Gruter, and V. Hossmann. 1973. 'The role of cerebral blood flow for the recovery of the brain after prolonged ischemia', *Z Neurol*, 204: 281-99.
- Huang, C. H., C. Y. Hsu, H. W. Chen, M. S. Tsai, H. J. Cheng, C. H. Chang, Y. T. Lee, and W. J. Chen. 2007. 'Erythropoietin improves the postresuscitation myocardial dysfunction and survival in the asphyxia-induced cardiac arrest



- model', *Shock*, 28: 53-8.
- Ihle, J. F., S. Bernard, M. J. Bailey, D. V. Pilcher, K. Smith, and C. D. Scheinkestel. 2013. 'Hyperoxia in the intensive care unit and outcome after out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest', *Crit Care Resusc*, 15: 186-90.
- Ioannidis, J. P., N. A. Patsopoulos, and E. Evangelou. 2007a. 'Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses', *Bmj*, 335: 914-6.
- Ioannidis, John P. A., Nikolaos A. Patsopoulos, and Evangelos Evangelou. 2007b. 'Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses', *BMJ*, 335: 914-6.
- Jacobs, I., V. Nadkarni, J. Bahr, R. A. Berg, J. E. Billi, L. Bossaert, P. Cassan, A. Coovadia, K. D'Este, J. Finn, H. Halperin, A. Handley, J. Herlitz, R. Hickey, A. Idris, W. Kloeck, G. L. Larkin, M. E. Mancini, P. Mason, G. Mears, K. Monsieurs, W. Montgomery, P. Morley, G. Nichol, J. Nolan, K. Okada, J. Perlman, M. Shuster, P. A. Steen, F. Sterz, J. Tibballs, S. Timerman, T. Truitt, and D. Zideman. 2004. 'Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Councils of Southern Africa)', *Circulation*, 110: 3385-97.
- Janz, D. R., R. D. Hollenbeck, J. S. Pollock, J. A. McPherson, and T. W. Rice. 2012. 'Hyperoxia is associated with increased mortality in patients treated with mild therapeutic hypothermia after sudden cardiac arrest', *Critical Care Medicine*, 40: 3135-9.
- Jehle, D., A. B. Fiorello, E. Brader, E. Cottington, and R. J. Kozak. 1994.

'Hemoconcentration during cardiac arrest and CPR', *Am J Emerg Med*, 12: 524-6.



Jensen, J. B., B. Sperling, J. W. Severinghaus, and N. A. Lassen. 1996. 'Augmented hypoxic cerebral vasodilation in men during 5 days at 3,810 m altitude', *J Appl Physiol (1985)*, 80: 1214-8.

Jeremitsky, E., L. A. Omert, C. M. Dunham, J. Wilberger, and A. Rodriguez. 2005. 'The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury', *J Trauma*, 58: 47-50.

Jerome, S. N., M. Dore, J. C. Paulson, C. W. Smith, and R. J. Korthuis. 1994. 'P-selectin and ICAM-1-dependent adherence reactions: role in the genesis of postischemic no-reflow', *Am J Physiol*, 266: H1316-21.

Johnston, A. J., L. A. Steiner, A. K. Gupta, and D. K. Menon. 2003. 'Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity', *Br J Anaesth*, 90: 774-86.

Kamarainen, A., M. Sainio, K. T. Olkkola, H. Huhtala, J. Tenhunen, and S. Hoppu. 2012. 'Quality controlled manual chest compressions and cerebral oxygenation during in-hospital cardiac arrest', *Resuscitation*, 83: 138-42.

Kaukonen, K. M., M. Bailey, M. Egi, N. Orford, N. J. Glassford, P. E. Marik, and R. Bellomo. 2014. 'Stress hyperlactatemia modifies the relationship between stress hyperglycemia and outcome: a retrospective observational study', *Crit Care Med*, 42: 1379-85.

Kellert, L., E. Martin, M. Sykora, H. Bauer, P. Gussmann, J. Diedler, C. Herweh, P. A. Ringleb, W. Hacke, T. Steiner, and J. Bosel. 2011. 'Cerebral oxygen transport failure?: decreasing hemoglobin and hematocrit levels after ischemic stroke predict poor outcome and mortality: STroke: RelevAnt Impact of hemoGlobin, Hematocrit and Transfusion (STRAIGHT)--an observational study', *Stroke*, 42: 2832-7.

Kern, K. B. 2002. 'Postresuscitation myocardial dysfunction', *Cardiol Clin*, 20: 89-101.

Kern, K. B., G. A. Ewy, W. D. Voorhees, C. F. Babbs, and W. A. Tacker. 1988. 'Myocardial perfusion pressure: a predictor of 24-hour survival during prolonged cardiac arrest in dogs', *Resuscitation*, 16: 241-50.

Kern, K. B., R. W. Hilwig, K. H. Rhee, and R. A. Berg. 1996. 'Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning', *J Am Coll Cardiol*, 28: 232-40.

Kershenovich, S., M. Modiano, and G. A. Ewy. 1992. 'Markedly decreased coronary blood flow in secondary polycythemia', *Am Heart J*, 123: 521-3.

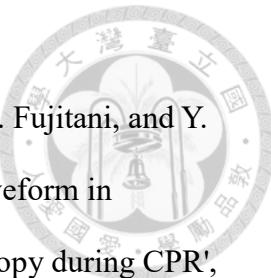
Kilgannon, J. H., A. E. Jones, J. E. Parrillo, R. P. Dellinger, B. Milcarek, K. Hunter, N. I. Shapiro, and S. Trzeciak. 2011. 'Relationship between supranormal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest', *Circulation*, 123: 2717-22.

Kilgannon, J. H., A. E. Jones, N. I. Shapiro, M. G. Angelos, B. Milcarek, K. Hunter, J. E. Parrillo, and S. Trzeciak. 2010. 'Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality', *Jama*, 303: 2165-71.

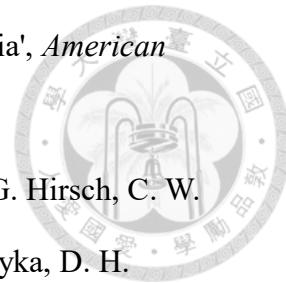
Kilgannon, J. H., B. W. Roberts, A. E. Jones, N. Mittal, E. Cohen, J. Mitchell, M. E. Chansky, and S. Trzeciak. 2014. 'Arterial blood pressure and neurologic outcome after resuscitation from cardiac arrest*', *Crit Care Med*, 42: 2083-91.

Kim, S. H., S. P. Choi, K. N. Park, S. J. Lee, K. W. Lee, T. O. Jeong, and C. S. Youn. 2014. 'Association of blood glucose at admission with outcomes in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest', *Am J Emerg Med*, 32: 900-4.

Kompala, S. D., C. F. Babbs, and K. E. Blaho. 1986. 'Effect of deferoxamine on late
110

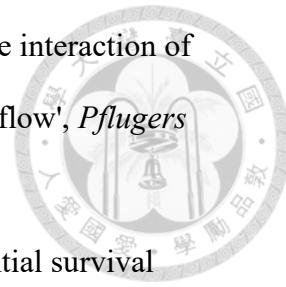


- deaths following CPR in rats', *Ann Emerg Med*, 15: 405-7.
- Koyama, Y., T. Wada, B. D. Lohman, Y. Takamatsu, J. Matsumoto, S. Fujitani, and Y. Taira. 2013. 'A new method to detect cerebral blood flow waveform in synchrony with chest compression by near-infrared spectroscopy during CPR', *American Journal of Emergency Medicine*, 31: 1504-8.
- Kuisma, M., J. Boyd, V. Voipio, A. Alaspaa, R. O. Roine, and P. Rosenberg. 2006. 'Comparison of 30 and the 100% inspired oxygen concentrations during early post-resuscitation period: a randomised controlled pilot study', *Resuscitation*, 69: 199-206.
- Kuller, L., M. Cooper, and J. Perper. 1972. 'Epidemiology of sudden death', *Arch Intern Med*, 129: 714-9.
- Langhelle, A., J. Nolan, J. Herlitz, M. Castren, V. Wenzel, E. Soreide, J. Engdahl, and P. A. Steen. 2005. 'Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on post-resuscitation care: the Utstein style', *Resuscitation*, 66: 271-83.
- Lassen, N. A. 1959. 'Cerebral blood flow and oxygen consumption in man', *Physiol Rev*, 39: 183-238.
- Laurent, I., M. Monchi, J. D. Chiche, L. M. Joly, C. Spaulding, B. Bourgeois, A. Cariou, A. Rozenberg, P. Carli, S. Weber, and J. F. Dhainaut. 2002. 'Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest', *J Am Coll Cardiol*, 40: 2110-6.
- Laver, S., C. Farrow, D. Turner, and J. Nolan. 2004. 'Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest', *Intensive Care Med*, 30: 2126-8.
- Lee, B. K., K. W. Jeung, H. Y. Lee, S. J. Lee, Y. H. Jung, W. K. Lee, T. Heo, and Y. I. Min. 2014. 'Association between mean arterial blood gas tension and outcome



- in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia', *American Journal of Emergency Medicine*, 32: 55-60.
- Lee, J. K., K. M. Brady, J. O. Mytar, K. K. Kibler, E. L. Carter, K. G. Hirsch, C. W. Hogue, R. B. Easley, L. C. Jordan, P. Smielewski, M. Czosnyka, D. H. Shaffner, and R. C. Koehler. 2011. 'Cerebral blood flow and cerebrovascular autoregulation in a swine model of pediatric cardiac arrest and hypothermia', *Critical Care Medicine*, 39: 2337-45.
- Lee, J. K., Z. J. Yang, B. Wang, A. C. Larson, J. L. Jamrogowicz, E. Kulikowicz, K. Kibler, J. O. Mytar, E. L. Carter, H. T. Burman, K. M. Brady, P. Smielewski, M. Czosnyka, R. C. Koehler, and D. H. Shaffner. 2012. 'Noninvasive autoregulation monitoring in a swine model of pediatric cardiac arrest', *Anesth Analg*, 114: 825-36.
- Lee, P. C., A. S. Kini, C. Ahsan, E. Fisher, and S. K. Sharma. 2004a. 'Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention', *Journal of the American College of Cardiology*, 44: 541-6.
- . 2004b. 'Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention', *J Am Coll Cardiol*, 44: 541-6.
- Lee, Y., T. G. Shin, M. S. Sim, I. J. Jo, and H. G. Song. 2010. 'Impact of the arterial hyperoxia after in-hospital cardiac arrest', *Critical Care Medicine*, 38: A126.
- Leonov, Y., F. Sterz, P. Safar, D. W. Johnson, S. A. Tisherman, and K. Oku. 1992. 'Hypertension with hemodilution prevents multifocal cerebral hypoperfusion after cardiac arrest in dogs', *Stroke*, 23: 45-53.
- Lind, B., J. Snyder, and P. Safar. 1975. 'Total brain ischaemia in dogs: cerebral physiological and metabolic changes after 15 minutes of circulatory arrest', *Resuscitation*, 4: 97-113.
- Liu, Y., R. E. Rosenthal, Y. Haywood, M. Miljkovic-Lolic, J. Y. Vanderhoek, and G. 112

- Fiskum. 1998. 'Normoxic ventilation after cardiac arrest reduces oxidation of brain lipids and improves neurological outcome', *Stroke*, 29: 1679-86.
- Losert, H., F. Sterz, R. O. Roine, M. Holzer, P. Martens, E. Cerchiari, M. Tiainen, M. Mullner, A. N. Laggner, H. Herkner, and M. G. Bischof. 2008. 'Strict normoglycaemic blood glucose levels in the therapeutic management of patients within 12h after cardiac arrest might not be necessary', *Resuscitation*, 76: 214-20.
- Losser, M. R., C. Damoisel, and D. Payen. 2010. 'Bench-to-bedside review: Glucose and stress conditions in the intensive care unit', *Crit Care*, 14: 231.
- Ma, M. H., W. C. Chiang, P. C. Ko, J. C. Huang, C. H. Lin, H. C. Wang, W. T. Chang, C. H. Hwang, Y. C. Wang, G. H. Hsiung, B. C. Lee, S. C. Chen, W. J. Chen, and F. Y. Lin. 2007. 'Outcomes from out-of-hospital cardiac arrest in Metropolitan Taipei: does an advanced life support service make a difference?', *Resuscitation*, 74: 461-9.
- Mahajan, Charu, and Girija Rath. 2015. 'Cerebral microdialysis', *Journal of Neuroanaesthesia and Critical Care*, 2: 232-39.
- Mandell, D. M., J. S. Han, J. Poublanc, A. P. Crawley, J. Fierstra, M. Tymianski, J. A. Fisher, and D. J. Mikulis. 2011. 'Quantitative measurement of cerebrovascular reactivity by blood oxygen level-dependent MR imaging in patients with intracranial stenosis: preoperative cerebrovascular reactivity predicts the effect of extracranial-intracranial bypass surgery', *AJNR Am J Neuroradiol*, 32: 721-7.
- Maramattom, B. V., and E. F. Wijdicks. 2005. 'Postresuscitation encephalopathy. Current views, management, and prognostication', *Neurologist*, 11: 234-43.
- Mardimae, A., D. Y. Balaban, M. A. Machina, A. Battisti-Charbonney, J. S. Han, R. Katznelson, L. L. Minkovich, L. Fedorko, P. M. Murphy, M. Wasowicz, F.

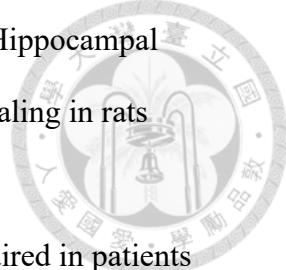


- Naughton, M. Meineri, J. A. Fisher, and J. Duffin. 2012. 'The interaction of carbon dioxide and hypoxia in the control of cerebral blood flow', *Pflugers Arch*, 464: 345-51.
- Marik, P. E., and R. Bellomo. 2013. 'Stress hyperglycemia: an essential survival response!', *Crit Care*, 17: 305.
- Meex, I., C. De Deyne, J. Dens, S. Scheyltjens, K. Lathouwers, W. Boer, G. Vundelinckx, R. Heylen, and F. Jans. 2013. 'Feasibility of absolute cerebral tissue oxygen saturation during cardiopulmonary resuscitation', *Critical Care (London, England)*, 17: R36.
- Merchant, R. M., L. Yang, L. B. Becker, R. A. Berg, V. Nadkarni, G. Nichol, B. G. Carr, N. Mitra, S. M. Bradley, B. S. Abella, and P. W. Groeneveld. 2011. 'Incidence of treated cardiac arrest in hospitalized patients in the United States', *Crit Care Med*, 39: 2401-6.
- Mikkelsen, M. E., J. D. Christie, B. S. Abella, M. P. Kerlin, B. D. Fuchs, W. D. Schweickert, R. A. Berg, V. N. Mosesso, F. S. Shofer, and D. F. Gaieski. 2013. 'Use of therapeutic hypothermia after in-hospital cardiac arrest', *Crit Care Med*, 41: 1385-95.
- Moerman, A., and P. Wouters. 2010. 'Near-infrared spectroscopy (NIRS) monitoring in contemporary anesthesia and critical care', *Acta Anaesthesiol Belg*, 61: 185-94.
- Moher, D., A. Liberati, J. Tetzlaff, and D. G. Altman. 2009. 'Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement', *Ann Intern Med*, 151: 264-9, w64.
- Moher, David, Alessandro Liberati, Jennifer Tetzlaff, Douglas G. Altman, and Prisma Group. 2009. 'Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement', *Annals of Internal Medicine*, 151: 264-9,



- Mullner, M., F. Sterz, M. Binder, K. Hellwagner, G. Meron, H. Herkner, and A. N. Laggner. 1996. 'Arterial blood pressure after human cardiac arrest and neurological recovery', *Stroke*, 27: 59-62.
- Mullner, M., F. Sterz, M. Binder, W. Schreiber, A. Deimel, and A. N. Laggner. 1997. 'Blood glucose concentration after cardiopulmonary resuscitation influences functional neurological recovery in human cardiac arrest survivors', *J Cereb Blood Flow Metab*, 17: 430-6.
- Nelskyla, A., M. J. Parr, and M. B. Skrifvars. 2013. 'Prevalence and factors correlating with hyperoxia exposure following cardiac arrest -- an observational single centre study', *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 21: 35.
- Newman, D. H., C. W. Callaway, I. B. Greenwald, and J. Freed. 2004. 'Cerebral oximetry in out-of-hospital cardiac arrest: standard CPR rarely provides detectable hemoglobin-oxygen saturation to the frontal cortex', *Resuscitation*, 63: 189-94.
- Nielsen, N., J. Wetterslev, T. Cronberg, D. Erlinge, Y. Gasche, C. Hassager, J. Horn, J. Hovdenes, J. Kjaergaard, M. Kuiper, T. Pellis, P. Stammet, M. Wanscher, M. P. Wise, A. Aneman, N. Al-Subaie, S. Boesgaard, J. Bro-Jeppesen, I. Brunetti, J. F. Bugge, C. D. Hingston, N. P. Juffermans, M. Koopmans, L. Kober, J. Langorgen, G. Lilja, J. E. Moller, M. Rundgren, C. Rylander, O. Smid, C. Werer, P. Winkel, and H. Friberg. 2013. 'Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest', *New England Journal of Medicine*, 369: 2197-206.
- Nishijima, M. K., R. C. Koehler, P. D. Hurn, S. M. Eleff, S. Norris, W. E. Jacobus, and R. J. Traystman. 1989. 'Postischemic recovery rate of cerebral ATP, phosphocreatine, pH, and evoked potentials', *Am J Physiol*, 257: H1860-70.

Nishijima, T., M. Okamoto, T. Matsui, I. Kita, and H. Soya. 2012. 'Hippocampal functional hyperemia mediated by NMDA receptor/NO signaling in rats during mild exercise', *J Appl Physiol (1985)*, 112: 197-203.



Nishizawa, H., and I. Kudoh. 1996. 'Cerebral autoregulation is impaired in patients

resuscitated after cardiac arrest', *Acta Anaesthesiol Scand*, 40: 1149-53.

Nolan, J. P., R. W. Neumar, C. Adrie, M. Aibiki, R. A. Berg, B. W. Bottiger, C. Callaway, R. S. Clark, R. G. Geocadin, E. C. Jauch, K. B. Kern, I. Laurent, W. T. Longstreth, R. M. Merchant, P. Morley, L. J. Morrison, V. Nadkarni, M. A. Peberdy, E. P. Rivers, A. Rodriguez-Nunez, F. W. Sellke, C. Spaulding, K. Sunde, and T. V. Hoek. 2008. 'Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke', *Resuscitation*, 79: 350-79.

Nolan, J. P., J. Soar, A. Cariou, T. Cronberg, V. R. Moulaert, C. D. Deakin, B. W. Bottiger, H. Friberg, K. Sunde, and C. Sandroni. 2015. '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*, 95: 202-22.

Nordmark, J., S. Rubertsson, E. Mortberg, P. Nilsson, and P. Enblad. 2009. 'Intracerebral monitoring in comatose patients treated with hypothermia after a cardiac arrest', *Acta Anaesthesiol Scand*, 53: 289-98.

Nurmi, J., J. Boyd, N. Anttalainen, J. Westerbacka, and M. Kuisma. 2012. 'Early



- increase in blood glucose in patients resuscitated from out-of-hospital ventricular fibrillation predicts poor outcome', *Diabetes Care*, 35: 510-2.
- 'Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group'. 1968. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 405: 5-37.
- Oddo, M., and J. Bosel. 2014. 'Monitoring of brain and systemic oxygenation in neurocritical care patients', *Neurocrit Care*, 21 Suppl 2: S103-20.
- Oddo, M., J. M. Schmidt, E. Carrera, N. Badjatia, E. S. Connolly, M. Presciutti, N. D. Ostapkovich, J. M. Levine, P. Le Roux, and S. A. Mayer. 2008. 'Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study', *Crit Care Med*, 36: 3233-8.
- Oksanen, T., M. B. Skrifvars, T. Varpula, A. Kuitunen, V. Pettila, J. Nurmi, and M. Castren. 2007. 'Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation', *Intensive Care Med*, 33: 2093-100.
- Orbegozo Cortes, D., F. Puflea, K. Donadello, F. S. Taccone, L. Gottin, J. Creteur, J. L. Vincent, and D. De Backer. 2015. 'Normobaric hyperoxia alters the microcirculation in healthy volunteers', *Microvasc Res*, 98: 23-8.
- Parnia, S., A. Nasir, A. Ahn, H. Malik, J. Yang, J. Zhu, F. Dorazi, and P. Richman. 2014. 'A feasibility study of cerebral oximetry during in-hospital mechanical and manual cardiopulmonary resuscitation*', *Crit Care Med*, 42: 930-3.
- Parnia, S., J. Yang, R. Nguyen, A. Ahn, J. Zhu, L. Inigo-Santiago, A. Nasir, K. Golder, S. Ravishankar, P. Bartlett, J. Xu, D. Pogson, S. Cooke, C. Walker, K. Spearpoint, D. Kitson, T. Melody, M. Chilwan, E. Schoenfeld, P. Richman, B. Mills, N. Wichtendahl, J. Nolan, A. Singer, S. Brett, G. D. Perkins, and C. D. Deakin. 2016. 'Cerebral Oximetry During Cardiac Arrest: A Multicenter Study of Neurologic Outcomes and Survival', *Crit Care Med*, 44: 1663-74.
- 'Part 7.5: Postresuscitation Support'. 2005. *Circulation*, 112: IV-84-IV-88.

Peberdy, M. A., C. W. Callaway, R. W. Neumar, R. G. Geocadin, J. L. Zimmerman, M. Donnino, A. Gabrielli, S. M. Silvers, A. L. Zaritsky, R. Merchant, T. L. Vanden Hoek, and S. L. Kronick. 2010. 'Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care', *Circulation*, 122: S768-86.

Peberdy, M. A., and J. P. Ornato. 2005. 'Post-resuscitation care: is it the missing link in the Chain of Survival?', *Resuscitation*, 64: 135-7.

Peng, T. J., L. W. Andersen, B. Z. Saindon, T. A. Giberson, W. Y. Kim, K. Berg, V. Novack, and M. W. Donnino. 2015. 'The administration of dextrose during in-hospital cardiac arrest is associated with increased mortality and neurologic morbidity', *Crit Care*, 19: 160.

Pilcher, J., M. Weatherall, P. Shirtcliffe, R. Bellomo, P. Young, and R. Beasley. 2012. 'The effect of hyperoxia following cardiac arrest - A systematic review and meta-analysis of animal trials', *Resuscitation*, 83: 417-22.

Pitkin, R. M., M. A. Branagan, and L. F. Burmeister. 1999. 'Accuracy of data in abstracts of published research articles', *JAMA*, 281: 1110-1.

Pollard, V., D. S. Prough, A. E. DeMelo, D. J. Deyo, T. Uchida, and H. F. Stoddart. 1996. 'Validation in volunteers of a near-infrared spectroscope for monitoring brain oxygenation in vivo', *Anesth Analg*, 82: 269-77.

Pullalarevu, Raghavesh, Bo Wang, Nishit M Vagharia, Frank Guyette, Clifton Callaway, Jon Rittenberger, and Cameron Dezfulian. 2012. 'Abstract 280: Association Between Duration of Hyperoxia, Organ Failure and Survival After Cardiac Arrest', *Circulation*, 126: A280.

Querido, J. S., P. N. Ainslie, G. E. Foster, W. R. Henderson, J. R. Halliwill, N. T. Ayas, and A. W. Sheel. 2013. 'Dynamic cerebral autoregulation during and following acute hypoxia: role of carbon dioxide', *J Appl Physiol (1985)*, 114:

1183-90.

Querido, J. S., J. B. Godwin, and A. W. Sheel. 2008. 'Intermittent hypoxia reduces cerebrovascular sensitivity to isocapnic hypoxia in humans', *Respir Physiol Neurobiol*, 161: 1-9.



Rai, Mridula, Sanjeev Bhavnani, Donald Engles, Bhavdharini Ramu, Nathaniel Yu Chua, Alireza H Khalili, Maria Santos, Ramya Kallur, Jeffrey Kluger, and Justin Lundbye. 2011. 'Abstract 10507: Does Hyperoxia Impact Cardiac Arrest Survivors Treated with Therapeutic Hypothermia?', *Circulation*, 124: A10507.

Reichmuth, K. J., J. M. Dopp, S. R. Barczi, J. B. Skatrud, P. Wojdyla, D. Hayes, Jr., and B. J. Morgan. 2009. 'Impaired vascular regulation in patients with obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure treatment', *Am J Respir Crit Care Med*, 180: 1143-50.

Reinhart, K., F. Bloos, F. Konig, D. Bredle, and L. Hannemann. 1991. 'Reversible decrease of oxygen consumption by hyperoxia', *Chest*, 99: 690-4.

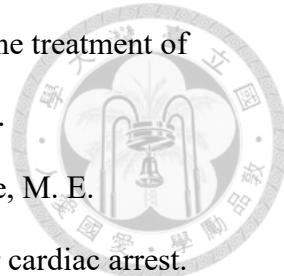
'Relationship between the hemoglobin level at hospital arrival and post-cardiac arrest neurologic outcome'. 2012a. *American Journal of Emergency Medicine*, 30: 770-4.

'Relationship between the hemoglobin level at hospital arrival and post-cardiac arrest neurologic outcome'. 2012b. *Am J Emerg Med*, 30: 770-4.

Richards, E. M., G. Fiskum, R. E. Rosenthal, I. Hopkins, and M. C. McKenna. 2007. 'Hyperoxic reperfusion after global ischemia decreases hippocampal energy metabolism', *Stroke*, 38: 1578-84.

Richards, E. M., R. E. Rosenthal, T. Kristian, and G. Fiskum. 2006. 'Postischemic hyperoxia reduces hippocampal pyruvate dehydrogenase activity', *Free Radic Biol Med*, 40: 1960-70.

Rivers, E., B. Nguyen, S. Havstad, J. Ressler, A. Muzzin, B. Knoblich, E. Peterson,
119



- and M. Tomlanovich. 2001. 'Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock', *N Engl J Med*, 345: 1368-77.
- Rivers, E. P., M. Y. Rady, G. B. Martin, N. M. Fenn, H. A. Smithline, M. E. Alexander, and R. M. Nowak. 1992. 'Venous hyperoxia after cardiac arrest. Characterization of a defect in systemic oxygen utilization', *Chest*, 102: 1787-93.
- Roberts, B. W., J. H. Kilgannon, M. E. Chansky, N. Mittal, J. Wooden, and S. Trzeciak. 2013. 'Association between postresuscitation partial pressure of arterial carbon dioxide and neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome', *Circulation*, 127: 2107-13.
- Roberts, B. W., J. H. Kilgannon, M. E. Chansky, and S. Trzeciak. 2014. 'Association between initial prescribed minute ventilation and post-resuscitation partial pressure of arterial carbon dioxide in patients with post-cardiac arrest syndrome', *Ann Intensive Care*, 4: 9.
- Rodriguez, R. M., H. L. Corwin, A. Gettinger, M. J. Corwin, D. Gubler, and R. G. Pearl. 2001. 'Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness', *J Crit Care*, 16: 36-41.
- Rosenthal, R. E., R. Silbergliit, P. R. Hof, Y. Haywood, and G. Fiskum. 2003. 'Hyperbaric oxygen reduces neuronal death and improves neurological outcome after canine cardiac arrest', *Stroke*, 34: 1311-6.
- Sabatine, M. S., D. A. Morrow, R. P. Giugliano, P. B. Burton, S. A. Murphy, C. H. McCabe, C. M. Gibson, and E. Braunwald. 2005. 'Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes', *Circulation*, 111: 2042-9.
- Safar, P., F. Xiao, A. Radovsky, K. Tanigawa, U. Ebmeyer, N. Bircher, H. Alexander, and S. W. Stezoski. 1996. 'Improved cerebral resuscitation from cardiac arrest

in dogs with mild hypothermia plus blood flow promotion', *Stroke*, 27: 105-13.

Sanders, A. B., G. A. Ewy, and T. V. Taft. 1984. 'Prognostic and therapeutic importance of the aortic diastolic pressure in resuscitation from cardiac arrest', *Crit Care Med*, 12: 871-3.

Schanne, F. A., A. B. Kane, E. E. Young, and J. L. Farber. 1979. 'Calcium dependence of toxic cell death: a final common pathway', *Science*, 206: 700-2.

Schewe, J. C., M. O. Thudium, J. Kappler, F. Steinhagen, L. Eichhorn, F. Erdfelder, U. Heister, and R. Ellerkmann. 2014. 'Monitoring of cerebral oxygen saturation during resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: a feasibility study in a physician staffed emergency medical system', *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 22: 58.

Schleien, C. L., B. Eberle, D. H. Shaffner, R. C. Koehler, and R. J. Traystman. 1994. 'Reduced blood-brain barrier permeability after cardiac arrest by conjugated superoxide dismutase and catalase in piglets', *Stroke*, 25: 1830-4; discussion 34-5.

Schleien, C. L., J. W. Kuluz, and B. Gelman. 1998. 'Hemodynamic effects of nitric oxide synthase inhibition before and after cardiac arrest in infant piglets', *Am J Physiol*, 274: H1378-85.

Schneider, A. G., G. M. Eastwood, R. Bellomo, M. Bailey, M. Lipcsey, D. Pilcher, P. Young, P. Stow, J. Santamaria, E. Stachowski, S. Suzuki, N. C. Woinarski, and J. Pilcher. 2013. 'Arterial carbon dioxide tension and outcome in patients admitted to the intensive care unit after cardiac arrest', *Resuscitation*, 84: 927-34.

Schoenenberger, R. A., M. von Planta, and I. von Planta. 1994. 'Survival after failed out-of-hospital resuscitation. Are further therapeutic efforts in the emergency department futile?', *Arch Intern Med*, 154: 2433-7.

Shapiro, W., A. J. Wasserman, J. P. Baker, and J. L. Patterson, Jr. 1970.

'Cerebrovascular response to acute hypocapnic and eucapnic hypoxia in normal man', *J Clin Invest*, 49: 2362-8.

Shih, C. L., T. C. Lu, J. S. Jerng, C. C. Lin, Y. P. Liu, W. J. Chen, and F. Y. Lin. 2007.

'A web-based Utstein style registry system of in-hospital cardiopulmonary resuscitation in Taiwan', *Resuscitation*, 72: 394-403.

Shoemaker, W. C., P. L. Appel, H. B. Kram, K. Waxman, and T. S. Lee. 1988.

'Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients', *Chest*, 94: 1176-86.

Shoykhet, M., D. J. Simons, H. Alexander, C. Hosler, P. M. Kochanek, and R. S. Clark. 2012. 'Thalamocortical dysfunction and thalamic injury after asphyxial cardiac arrest in developing rats', *J Neurosci*, 32: 4972-81.

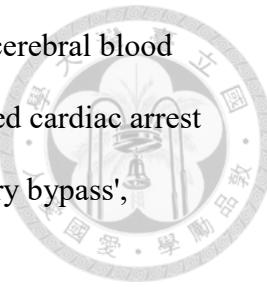
Singer, A. J., A. Ahn, L. A. Inigo-Santiago, H. C. Thode, Jr., M. C. Henry, and S. Parnia. 2014. 'Cerebral oximetry levels during CPR are associated with return of spontaneous circulation following cardiac arrest: an observational study', *Emergency Medicine Journal*.

Skrifvars, M. B., V. Pettila, P. H. Rosenberg, and M. Castren. 2003. '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*, 59: 319-28.

Smoller, B. R., and M. S. Kruskall. 1986. 'Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults. Pattern of use and effect on transfusion requirements', *N Engl J Med*, 314: 1233-5.

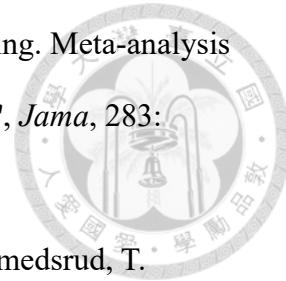
Steingrub, J. S., and D. J. Mundt. 1996. 'Blood glucose and neurologic outcome with global brain ischemia', *Crit Care Med*, 24: 802-6.

Sterz, F., Y. Leonov, P. Safar, D. Johnson, K. Oku, S. A. Tisherman, R. Latchaw, W.



- Obrist, S. W. Stezoski, S. Hecht, and et al. 1992. 'Multifocal cerebral blood flow by Xe-CT and global cerebral metabolism after prolonged cardiac arrest in dogs. Reperfusion with open-chest CPR or cardiopulmonary bypass', *Resuscitation*, 24: 27-47.
- Sterz, F., Y. Leonov, P. Safar, A. Radovsky, S. A. Tisherman, and K. Oku. 1990. 'Hypertension with or without hemodilution after cardiac arrest in dogs', *Stroke*, 21: 1178-84.
- Stone, H. O., H. K. Thompson, Jr., and K. Schmidt-Nielsen. 1968. 'Influence of erythrocytes on blood viscosity', *Am J Physiol*, 214: 913-8.
- Storm, C., C. Leithner, A. Krannich, A. Wutzler, C. J. Ploner, L. Trenkmann, S. von Rheinbarben, T. Schroeder, F. Luckenbach, and J. Nee. 2014. 'Regional cerebral oxygen saturation after cardiac arrest in 60 patients--a prospective outcome study', *Resuscitation*, 85: 1037-41.
- Strandgaard, S. 1976a. 'Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension', *Circulation*, 53: 720-27.
- Strandgaard, S. 1976b. 'Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension', *Circulation*, 53: 720-7.
- Strandgaard, S., J. Olesen, E. Skinhøj, and N. A. Lassen. 1973. 'Autoregulation of Brain Circulation in Severe Arterial Hypertension', *Br Med J*, 1: 507-10.
- Stroup, D. F., J. A. Berlin, S. C. Morton, and et al. 2000. 'Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting', *Jama*, 283: 2008-12.
- Stroup, D. F., J. A. Berlin, S. C. Morton, I. Olkin, G. D. Williamson, D. Rennie, D. Moher, B. J. Becker, T. A. Sipe, and S. B. Thacker. 2000. 'Meta-analysis of

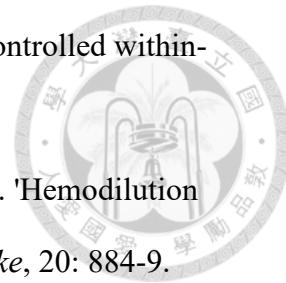
observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis
Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group', *Jama*, 283:
2008-12.



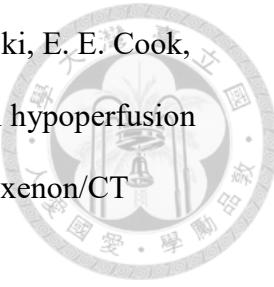
- Sunde, K., M. Pytte, D. Jacobsen, A. Mangschau, L. P. Jensen, C. Smedsrød, T. Draegni, and P. A. Steen. 2007. 'Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest', *Resuscitation*, 73: 29-39.
- Sundgreen, C., F. S. Larsen, T. M. Herzog, G. M. Knudsen, S. Boesgaard, and J. Aldershvile. 2001. 'Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest', *Stroke*, 32: 128-32.
- Sutton, R. M., S. H. Friess, U. Bhalala, M. R. Maltese, M. Y. Naim, G. Bratinov, D. Niles, V. M. Nadkarni, L. B. Becker, and R. A. Berg. 2013. 'Hemodynamic directed CPR improves short-term survival from asphyxia-associated cardiac arrest', *Resuscitation*, 84: 696-701.
- Takasu, A., K. Yagi, S. Ishihara, and Y. Okada. 1995. 'Combined continuous monitoring of systemic and cerebral oxygen metabolism after cardiac arrest', *Resuscitation*, 29: 189-94.
- Tameem, L., K. Rooney, S. Deep, and M. Thomas. 2011. 'Hyperoxia post cardiac arrest: Experience of a UK ICU', *Critical Care*, 15: S109.
- Tang, W., M. H. Weil, S. Sun, R. J. Gazmuri, and J. Bisera. 1993. 'Progressive myocardial dysfunction after cardiac resuscitation', *Crit Care Med*, 21: 1046-50.
- Tanne, D., N. Molshatzki, O. Merzeliak, R. Tsabari, M. Toashi, and Y. Schwammthal. 2010. 'Anemia status, hemoglobin concentration and outcome after acute stroke: a cohort study', *BMC Neurol*, 10: 22.
- Thomas, J., L. Jensen, S. Nahirniak, and R. T. Gibney. 2010. 'Anemia and blood



- transfusion practices in the critically ill: a prospective cohort review', *Heart Lung*, 39: 217-25.
- Traystman, R. J., J. R. Kirsch, and R. C. Koehler. 1991. 'Oxygen radical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion', *J Appl Physiol (1985)*, 71: 1185-95.
- Ungerstedt, U., and E. Rostami. 2004. 'Microdialysis in neurointensive care', *Curr Pharm Des*, 10: 2145-52.
- Vaagenes, P., R. Cantadore, P. Safar, J. Moossey, G. Rao, W. Diven, H. Alexander, and W. Stezoski. 1984. 'Amelioration of brain damage by lidoflazine after prolonged ventricular fibrillation cardiac arrest in dogs', *Crit Care Med*, 12: 846-55.
- Vaahersalo, J., S. Bendel, M. Reinikainen, J. Kurola, M. Tiainen, R. Raj, V. Pettila, T. Varpula, and M. B. Skrifvars. 2014. 'Arterial Blood Gas Tensions After Resuscitation From Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Associations With Long-Term Neurological Outcome', *Critical Care Medicine*.
- Vallet, B., E. Robin, and G. Lebuffe. 2010. 'Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger', *Crit Care*, 14: 213.
- Vasquez, A., K. B. Kern, R. W. Hilwig, J. Heidenreich, R. A. Berg, and G. A. Ewy. 2004. 'Optimal dosing of dobutamine for treating post-resuscitation left ventricular dysfunction', *Resuscitation*, 61: 199-207.
- Vereczki, V., E. Martin, R. E. Rosenthal, P. R. Hof, G. E. Hoffman, and G. Fiskum. 2006. 'Normoxic resuscitation after cardiac arrest protects against hippocampal oxidative stress, metabolic dysfunction, and neuronal death', *J Cereb Blood Flow Metab*, 26: 821-35.
- Vespa, P., D. L. McArthur, N. Stein, S. C. Huang, W. Shao, M. Filippou, M. Etchepare, T. Glenn, and D. A. Hovda. 2012. 'Tight glycemic control increases



- metabolic distress in traumatic brain injury: a randomized controlled within-subjects trial', *Crit Care Med*, 40: 1923-9.
- Vorstrup, S., A. Andersen, M. Juhler, B. Brun, and G. Boysen. 1989. 'Hemodilution increases cerebral blood flow in acute ischemic stroke', *Stroke*, 20: 884-9.
- Wang, C. H., W. T. Chang, C. H. Huang, M. S. Tsai, P. H. Yu, A. Y. Wang, N. C. Chen, and W. J. Chen. 2014. 'The effect of hyperoxia on survival following adult cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of observational studies', *Resuscitation*, 85: 1142-8.
- Weiskopf, R. B., M. K. Viele, J. Feiner, S. Kelley, J. Lieberman, M. Noorani, J. M. Leung, D. M. Fisher, W. R. Murray, P. Toy, and M. A. Moore. 1998. 'Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia', *Jama*, 279: 217-21.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, and Tugwell P. 2008. 'The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.', Accessed 1 January.
http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Whalen, R. E., H. A. Saltzman, D. H. Holloway, Jr., H. D. McIntosh, H. O. Sieker, and I. W. Brown, Jr. 1965. 'CARDIOVASCULAR AND BLOOD GAS RESPONSES TO HYPERBARIC OXYGENATION', *Am J Cardiol*, 15: 638-46.
- Willie, C. K., D. B. Macleod, A. D. Shaw, K. J. Smith, Y. C. Tzeng, N. D. Eves, K. Ikeda, J. Graham, N. C. Lewis, T. A. Day, and P. N. Ainslie. 2012a. 'Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases', *J Physiol*, 590: 3261-75.
- Willie, C. K., Y. C. Tzeng, J. A. Fisher, and P. N. Ainslie. 2014. 'Integrative regulation of human brain blood flow', *J Physiol*, 592: 841-59.



- Wolfson, S. K., Jr., P. Safar, H. Reich, J. M. Clark, D. Gur, W. Stezoski, E. E. Cook, and M. A. Krupper. 1992. 'Dynamic heterogeneity of cerebral hypoperfusion after prolonged cardiac arrest in dogs measured by the stable xenon/CT technique: a preliminary study', *Resuscitation*, 23: 1-20.
- Wood, J. H., K. S. Polyzoidis, D. B. Kee, Jr., A. R. Prats, G. L. Gibby, and G. T. Tindall. 1984. 'Augmentation of cerebral blood flow induced by hemodilution in stroke patients after superficial temporal-middle cerebral arterial bypass operation', *Neurosurgery*, 15: 535-9.
- Wood, J. H., F. A. Simeone, E. A. Fink, and M. A. Golden. 1983. 'Hypervolemic hemodilution in experimental focal cerebral ischemia. Elevation of cardiac output, regional cortical blood flow, and ICP after intravascular volume expansion with low molecular weight dextran', *J Neurosurg*, 59: 500-9.
- Wood, J. H., F. A. Simeone, R. E. Kron, and L. L. Snyder. 1984. 'Experimental hypervolemic hemodilution: physiological correlations of cortical blood flow, cardiac output, and intracranial pressure with fresh blood viscosity and plasma volume', *Neurosurgery*, 14: 709-23.
- Zarzuelo, R., and J. Castaneda. 1995. 'Differences in oxygen content between mixed venous blood and cerebral venous blood for outcome prediction after cardiac arrest', *Intensive Care Med*, 21: 71-5.
- Zwemer, C. F., S. E. Whitesall, and L. G. D'Alecy. 1994. 'Cardiopulmonary-cerebral resuscitation with 100% oxygen exacerbates neurological dysfunction following nine minutes of normothermic cardiac arrest in dogs', *Resuscitation*, 27: 159-70.



第一節 附圖



Figure 1. 特製大鼠頭部固定器與 OxyFLO 2000E

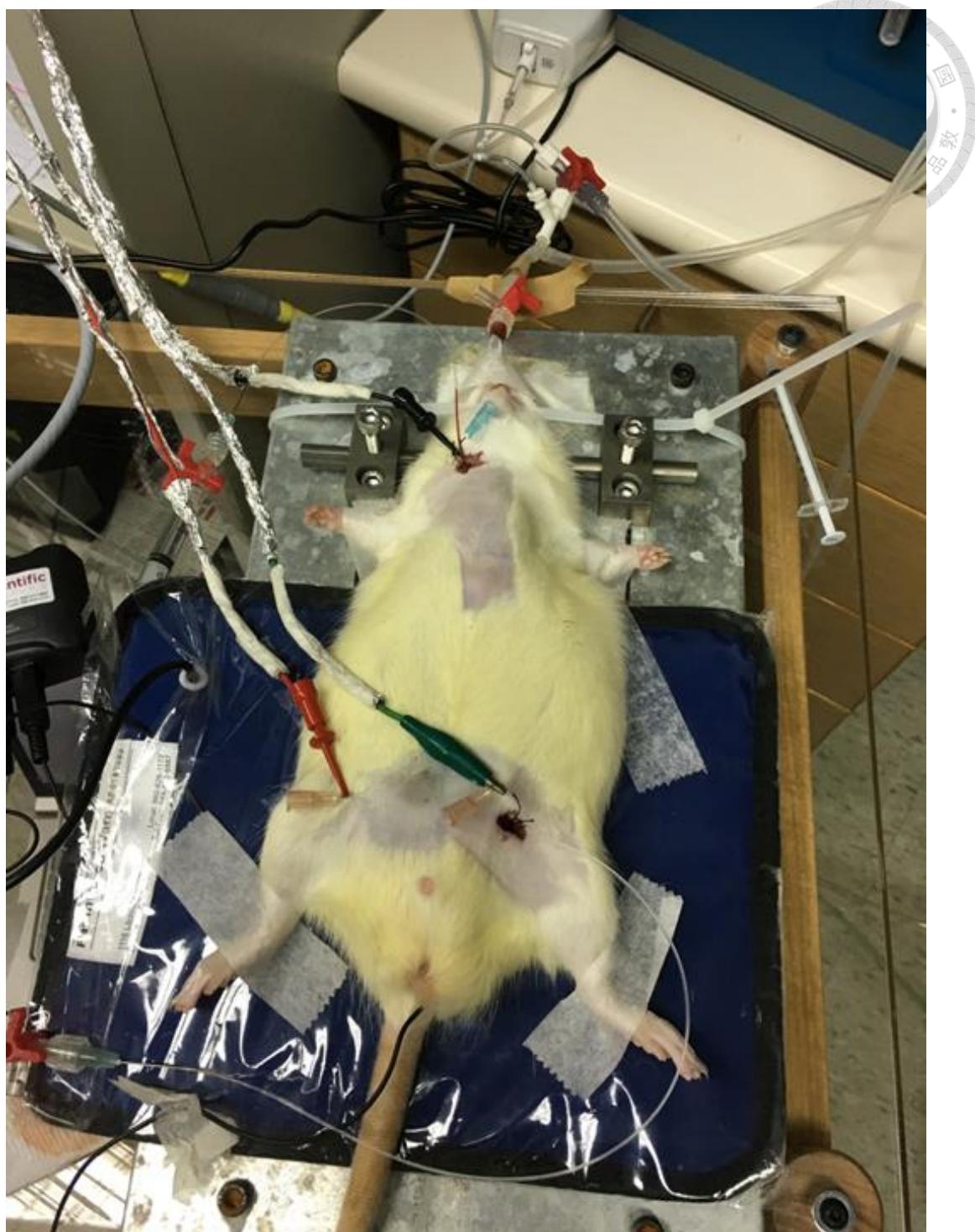


Figure 2. 特製大鼠頭部固定器與固定之大鼠

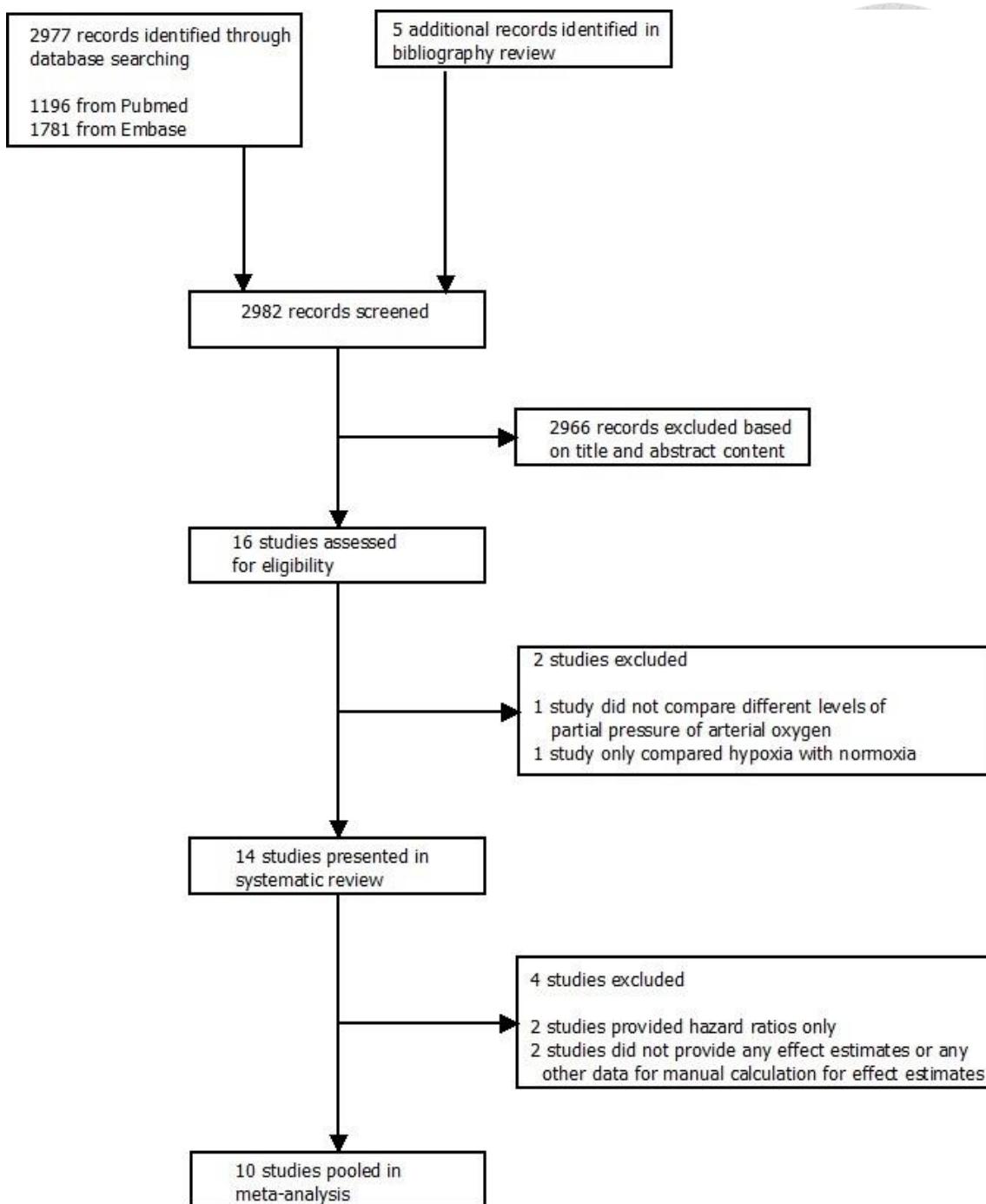


Figure 3. Literature Search Flow Diagram

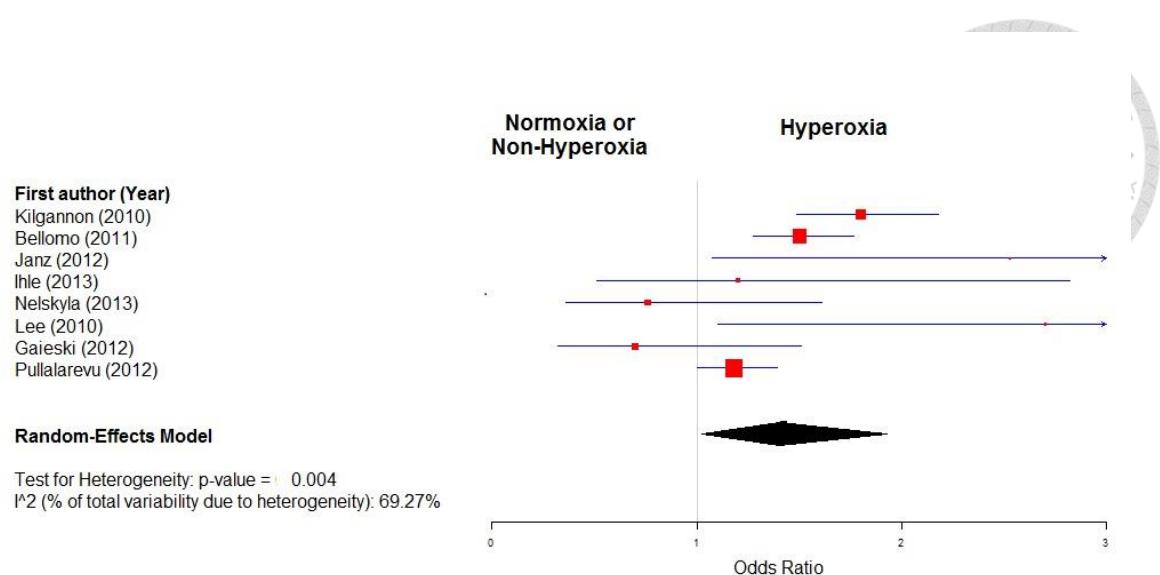


Figure 4. Forest Plot for Odds Ratio of In-Hospital Mortality

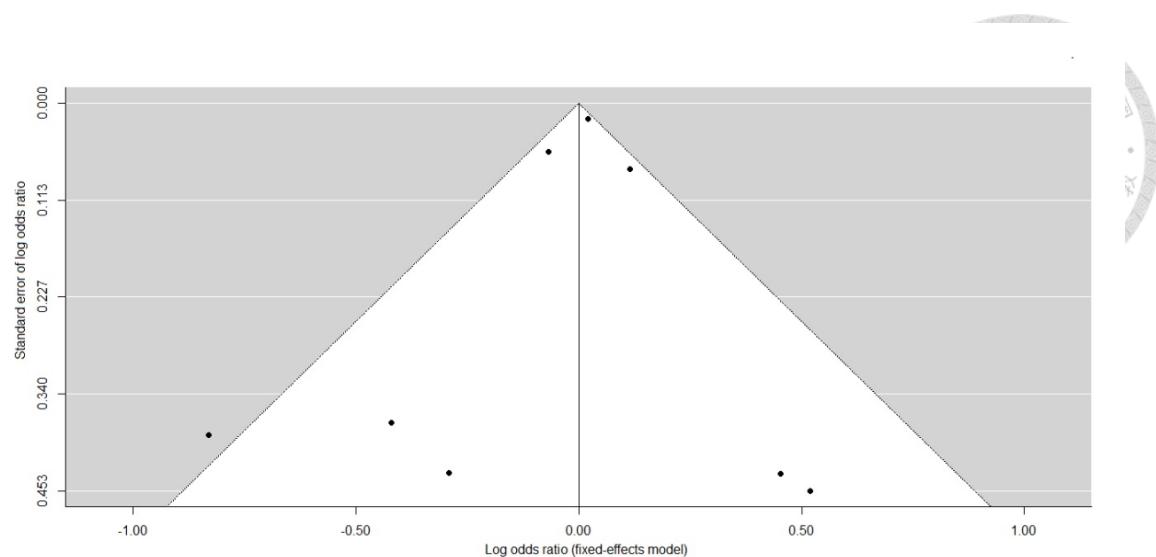


Figure 5. Funnel Plot

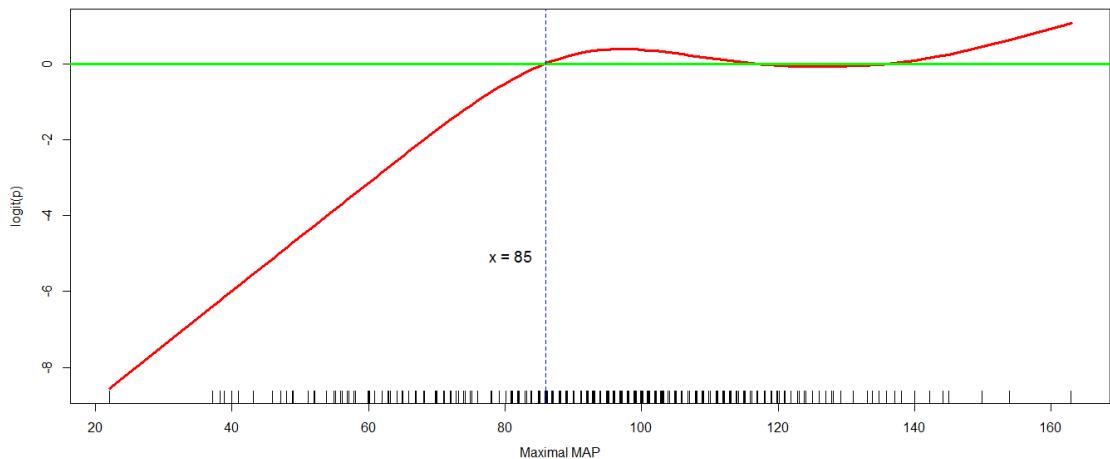


Figure 6. Generalized Additive Model Plot for Nonparametrically Modeling of the Effect of Maximal MAP on the Logit of Probability for Favorable Neurological Outcome at Hospital Discharge. MAP, mean arterial pressure.

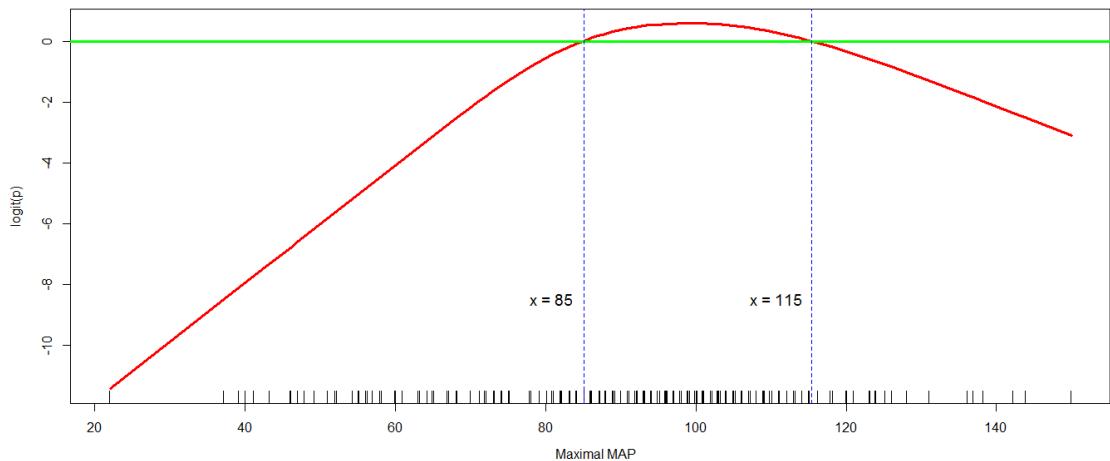


Figure 7. Generalized Additive Model Plot for Nonparametrically Modeling of the Effect of Maximal MAP on the Logit of Probability for Favorable Neurological Outcome at Hospital Discharge for Patients without History of Arterial hypertension. MAP, mean arterial pressure.

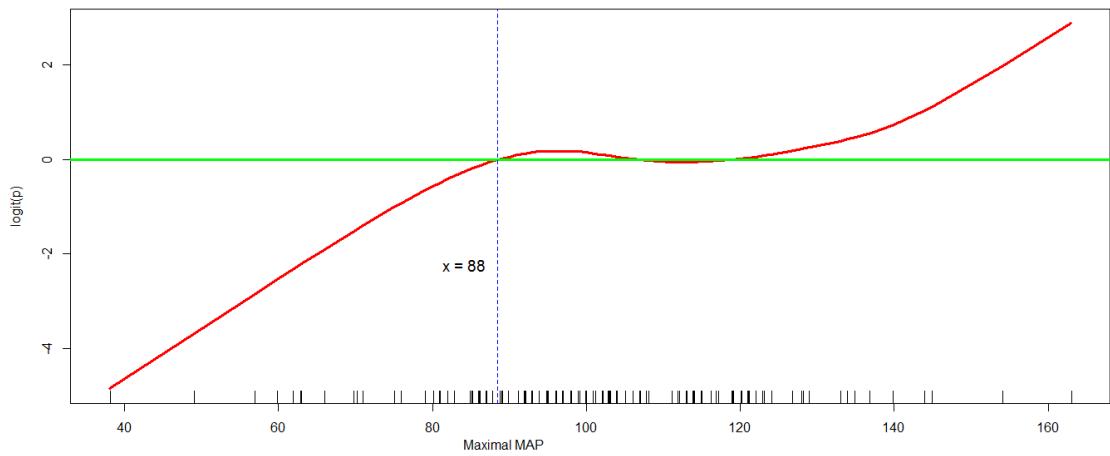


Figure 8. Generalized Additive Model Plot for Nonparametrically Modeling of the Effect of Maximal MAP on the Logit of Probability for Favorable Neurological Outcome at Hospital Discharge for Patients with History of Arterial hypertension. MAP, mean arterial pressure.

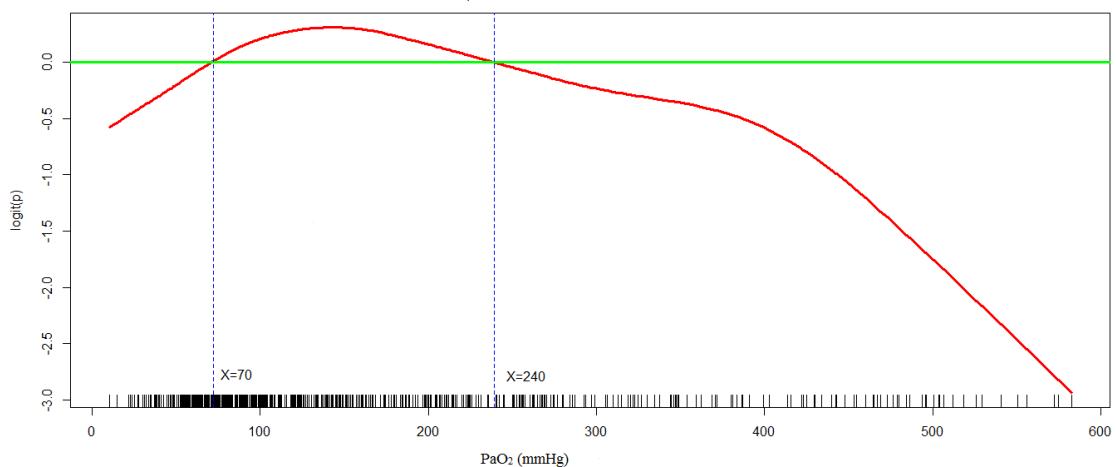


Figure 9. Generalized Additive Model (GAM) Plot for Nonparametrically Modeling the Effect of PaO_2 on the Probability of Favorable Neurological Outcome at Hospital Discharge

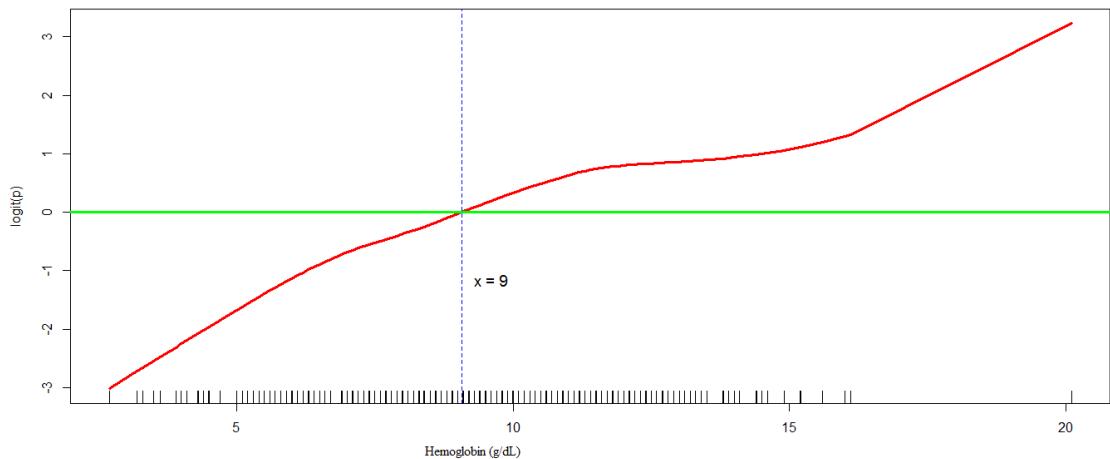


Figure 10. Generalized additive model plot for nonparametric modelling of the effect of hemoglobin concentration on the logit of probability for a favorable neurological outcome at hospital discharge

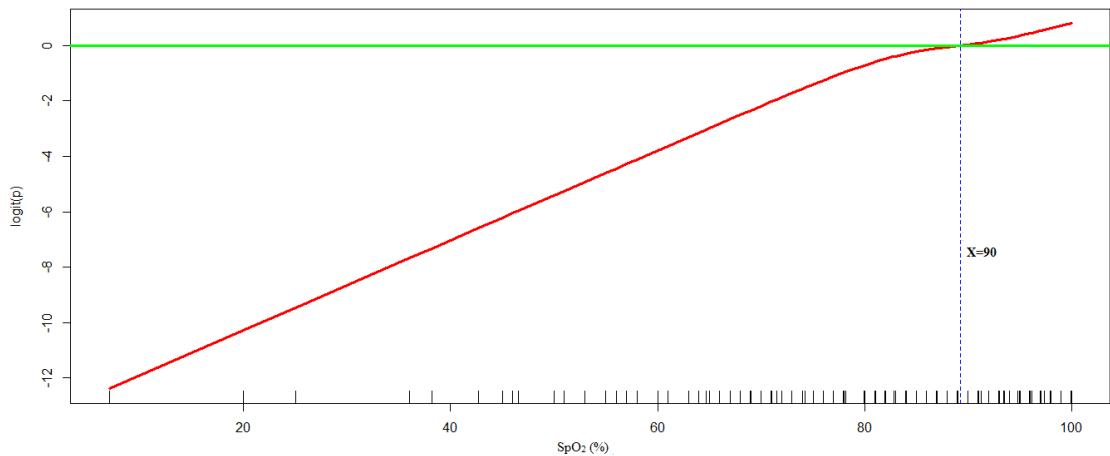


Figure 11. Generalized additive model plot for nonparametric modelling of the effect of SpO_2 on the logit of probability for a favorable neurological outcome at hospital discharge. SpO_2 , peripheral hemoglobin oxygen saturation

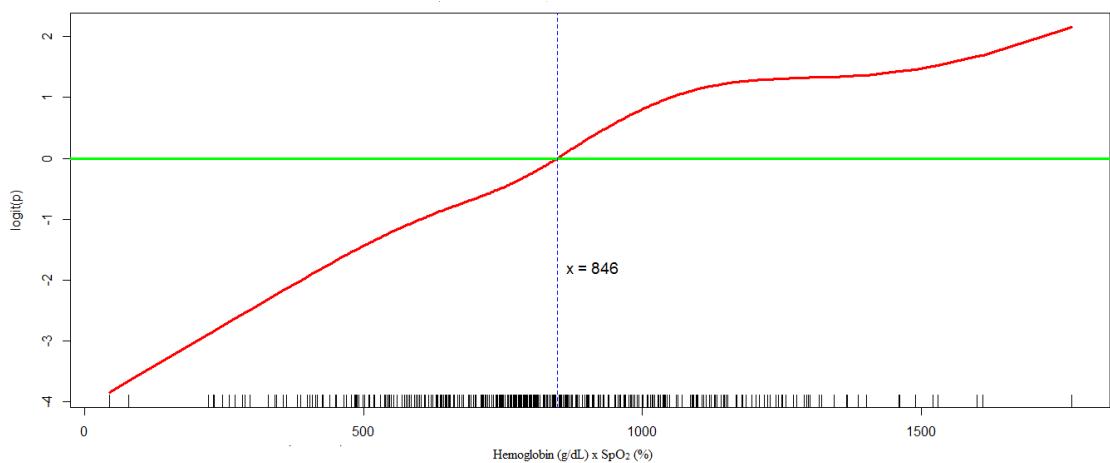


Figure 12. Generalized additive model plot for nonparametric modelling of the effect of hemoglobin \times SpO₂ on the logit of probability for a favorable neurological outcome at hospital discharge. SpO₂, peripheral hemoglobin oxygen saturation

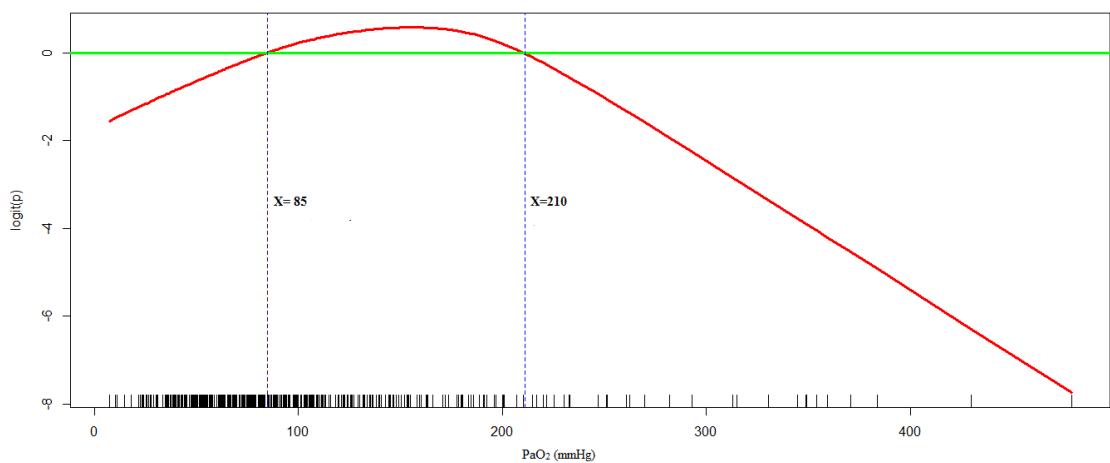


Figure 13. Generalized additive model plot for nonparametric modelling of the effect of PaO_2 on the logit of probability for a favorable neurological outcome at hospital discharge. PaO_2 , arterial oxygen partial pressure

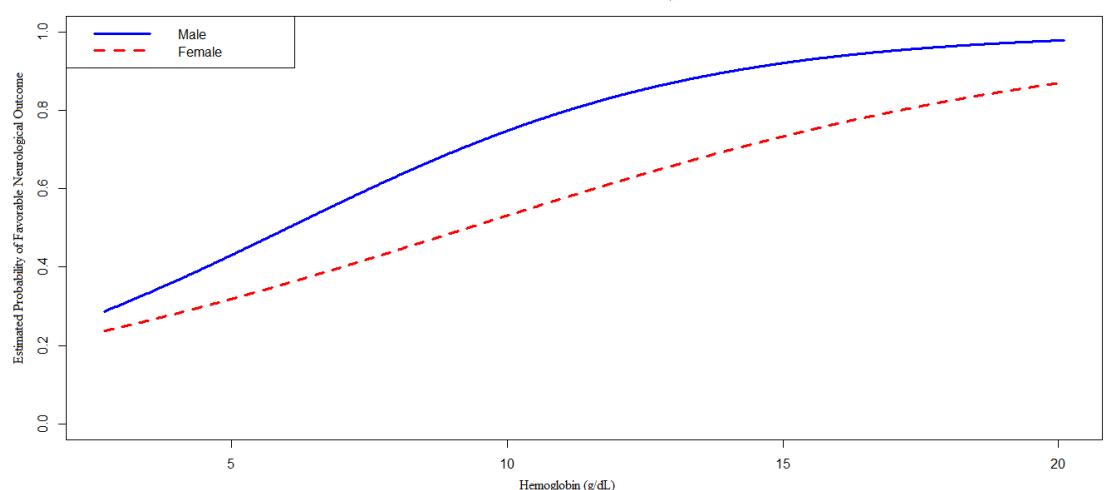


Figure 14. Conditional effect plot of hemoglobin concentration on estimated probability of a favorable neurological outcome at hospital discharge for male and female patients. The plot was based on the multiple logistic regression model for a favorable neurological outcome; other independent variables were held constant

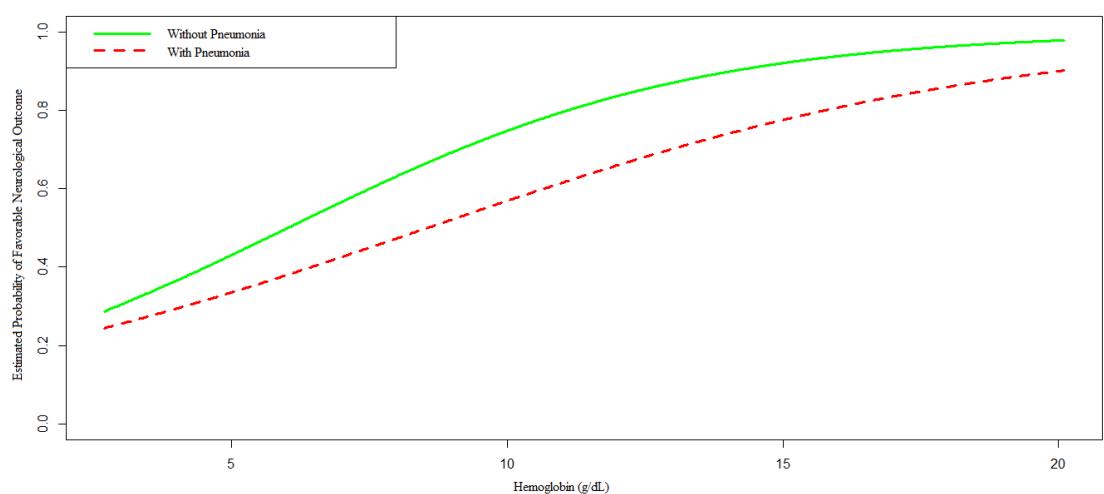


Figure 15. Conditional effect plot of hemoglobin concentration on estimated probability of a favorable neurological outcome at hospital discharge for patients with and without pneumonia. The plot was based on the multiple logistic regression model for a favorable neurological outcome; other independent variables were held constant

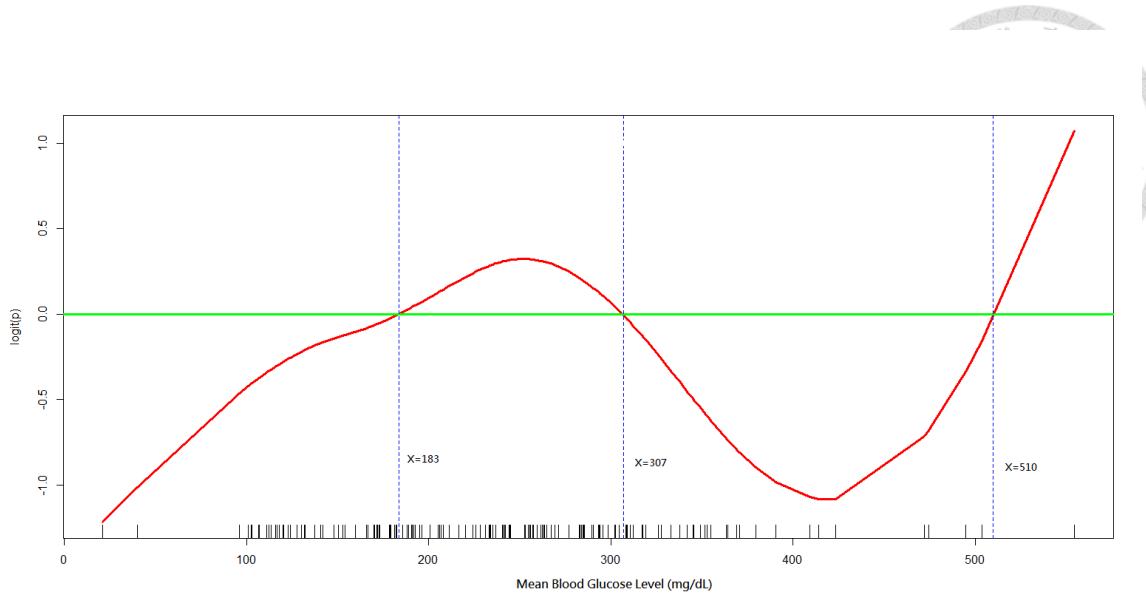


Figure 16. Generalized additive model plot for nonparametric modelling of the effect of mean blood glucose level on the logit of probability for favourable neurological outcome at hospital discharge in patients with diabetes mellitus

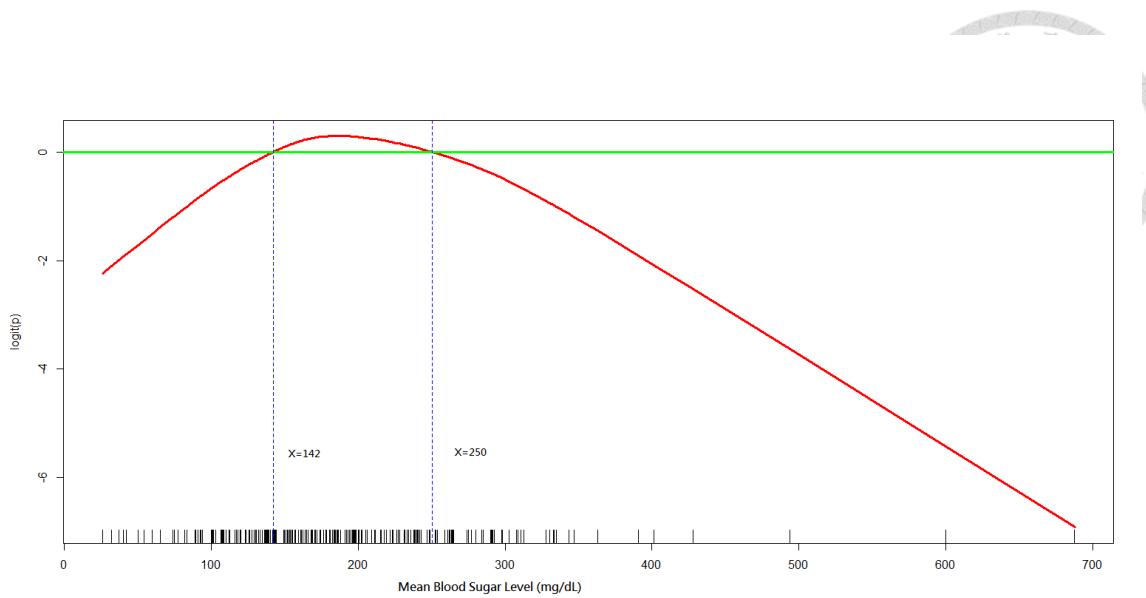


Figure 17. Generalized additive model plot for nonparametric modelling of the effect of mean blood glucose level on the logit of probability for favourable neurological outcome at hospital discharge in patients without diabetes mellitus

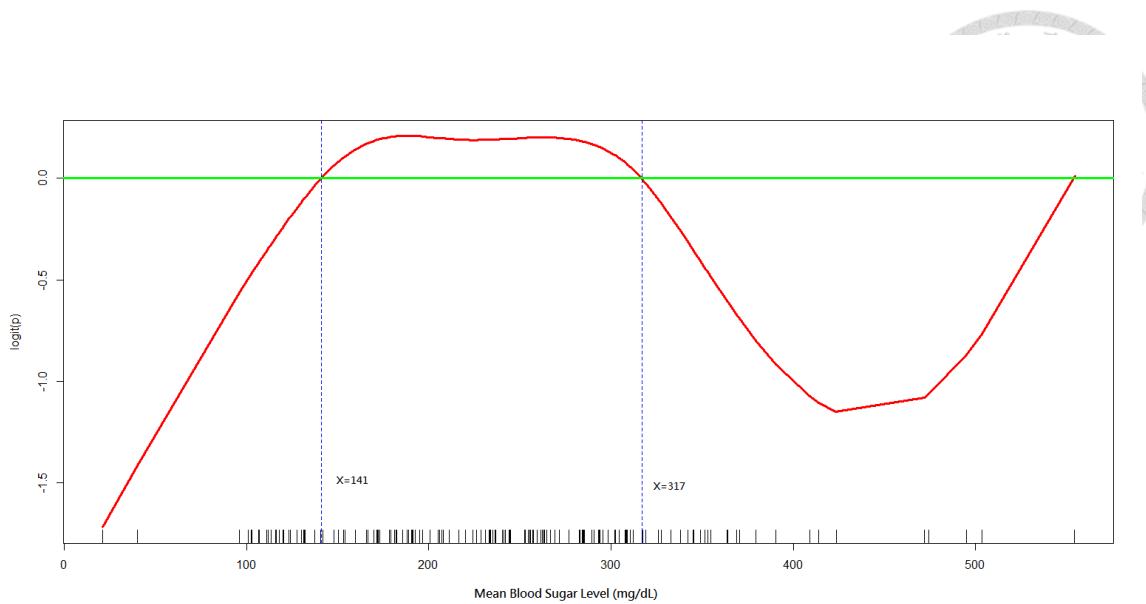


Figure 18. Generalized additive model plot for nonparametric modelling of the effect of mean blood glucose level on the logit of probability for survival to hospital discharge in patients with diabetes mellitus

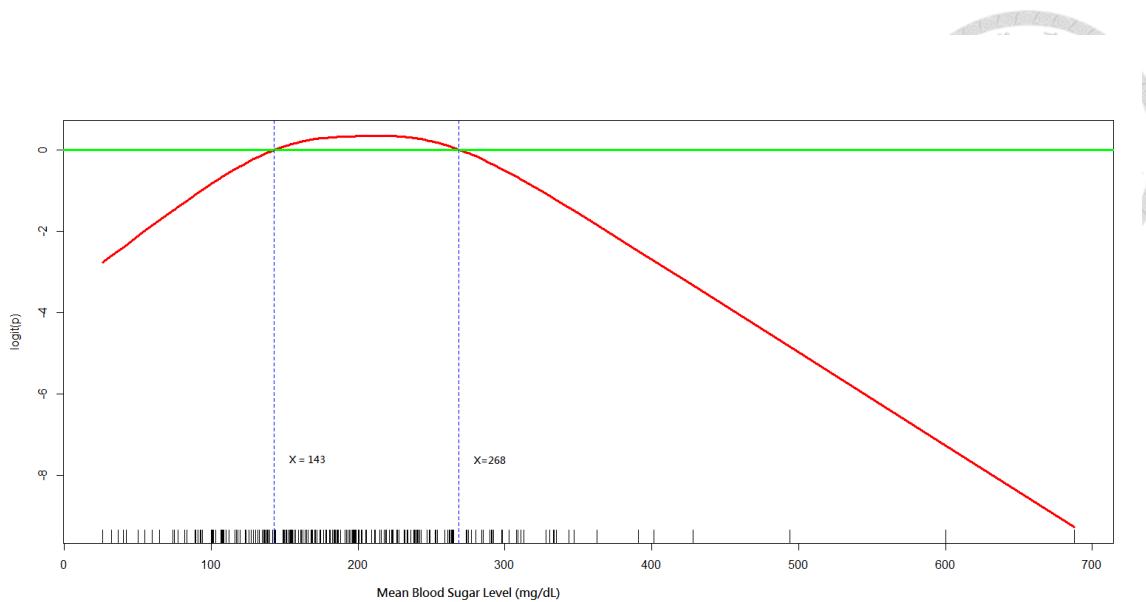


Figure 19. Generalized additive model plot for nonparametric modelling of the effect of mean blood glucose level on the logit of probability for survival to hospital in patients without diabetes mellitus

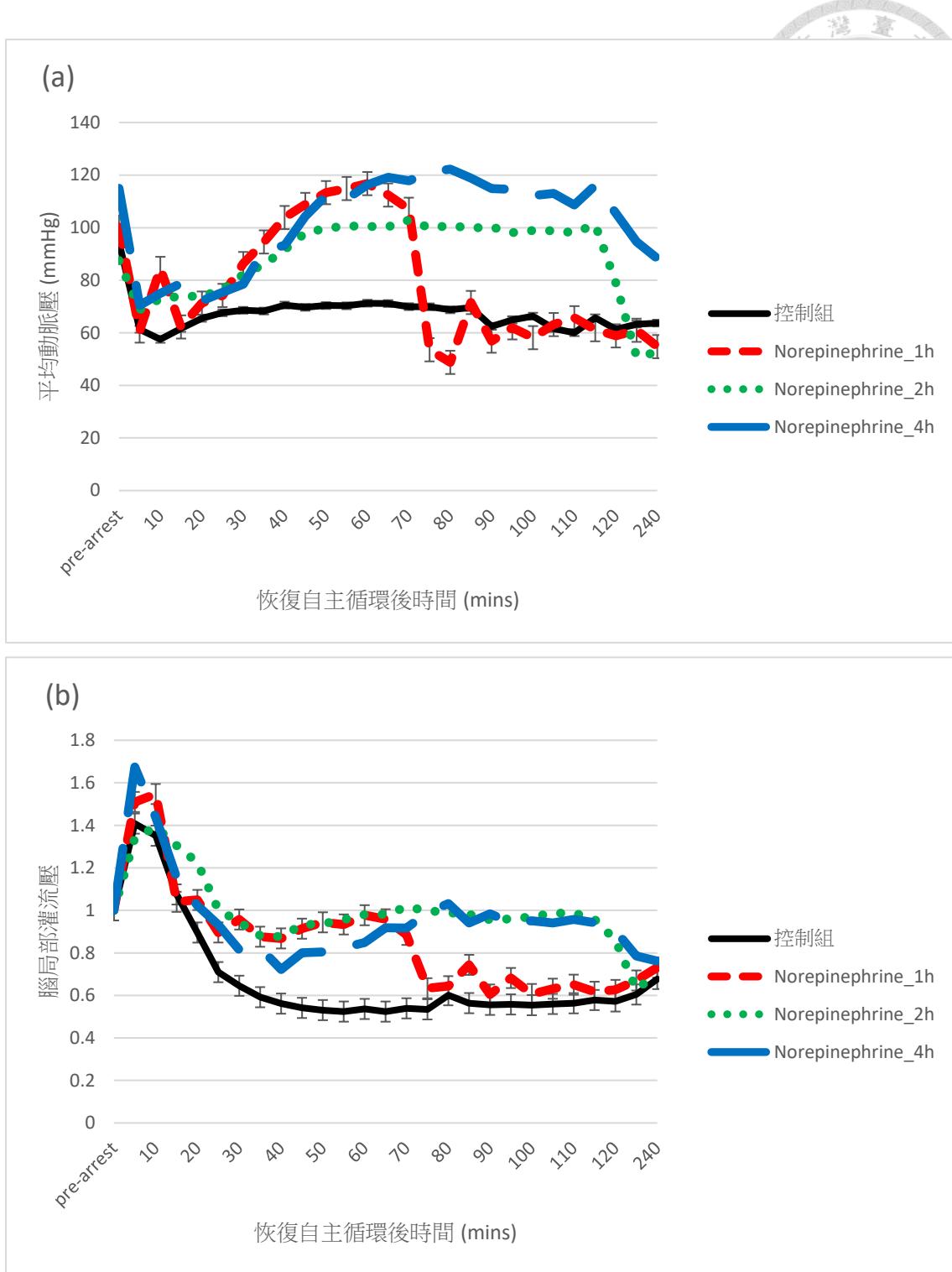
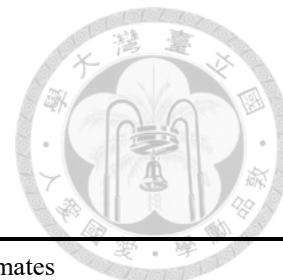


Figure 20. Hemodynamic parameters of control and experimental groups from baseline to 240 mins after cardiac arrest and resuscitation. n = 7 in control group, n = 3 in Norepinephrine_1h group, n = 3 in Norepinephrine_2h group, n = 5 in Norepinephrine_4h group. P<0.01 between the control group and the experimental group by generalized mixed linear analysis. For the brain perfusion, the absolute values of each point were converted to relative values to the pre-arrest baseline.



第二節 附表

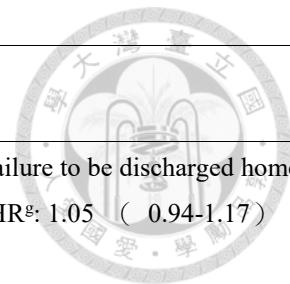
Table 1. Study Characteristics of Included Studies in Systemic Review

Study reference	Study setting (study year) / patient number	Characteristics of cardiac arrest	Timing of the value of PaO ₂ ^b	Cutoff value/ prevalence of hyperoxia	Overall mortality	Comparison groups	Effect estimates
Full-text studies							
Kilgannon et al. 2010	Project IMPACT database (2001- 2005) / 6326	OHCA ^a : not available Shockable rhythm: not available	First PaO ₂ data during the first 24 hours in the ICU ^c	300 mm Hg/ 18%	56%	Hyperoxia versus normoxia	In-hospital mortality: Adjusted OR ^e : 1.8 (1.5-2.2) Poor neurologic status: Not available
Bellomo et al. 2011	ANZICS- APD database (2000- 2009) / 12108	Therapeutic hypothermia: not available	Worst PaO ₂ data during the first 24 hours in the ICU	300 mm Hg/ 11%	58%	Hyperoxia versus normoxia	In-hospital mortality: Adjusted OR: 1.5 (1.3-1.8) Adjusted OR: 1.2 (1.0-1.5) Poor neurologic status:

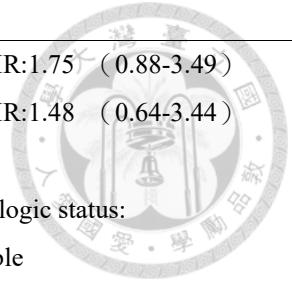


		not available				Not available	
		Therapeutic hypothermia: not available					
Kilgannon et al. 2011	Project IMPACT database (2001-2005) / 4459	OHCA: not available Shockable rhythm: not available	Highest PaO ₂ data during the first 24 hours in the ICU	PaO ₂ was treated as a continuous variable/not available	54%	Hyperoxia versus normoxia	In-hospital mortality: Adjusted OR: 1.69 (1.56-2.07) (Adjusted OR: 1.24 (1.18-2.31) for a 100 mmHg increase in PaO ₂) ^f
		Therapeutic hypothermia: not available				Poor neurologic status: Not available	
Janz et al. 2012	Single center (2007-2012) / 170	OHCA: 79% Shockable rhythm: 61%	Highest PaO ₂ data during the first 24 hours after ROSC ^d	PaO ₂ was treated as a continuous variable/not available	55%	Hyperoxia versus normoxia	In-hospital mortality: Adjusted OR: 2.53 (1.07-5.96) (Adjusted OR: 1.44 (1.03-2.02) for a 100 mmHg increase in PaO ₂) ^f
		Therapeutic hypothermia: 100%				Poor neurologic status: Adjusted OR: 2.74 (1.08-6.91) (Adjusted OR: 1.49 (1.03-2.14)	

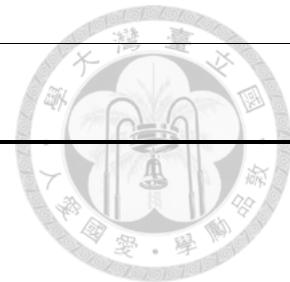
for a 100 mmHg increase in PaO ₂) ^f							
Ihle et al. 2013	VACAR and ANZICS- APD database (2007- 2011) / 584	OHCA: 100% Shockable rhythm: 100%	Worst PaO ₂ data during the first 24 hours in the ICU	300 mmHg/ 6%	41.6%	Hyperoxia versus normoxia	In-hospital mortality: Adjusted OR: 1.2 (0.52-2.82) Poor neurologic status: Not available
		Therapeutic hypothermia: not available					
Nelskylä et al. 2013	Single center (2008-2010) / 119	OHCA: 43% Shockable rhythm: 40%	Highest PaO ₂ data during the first 24 hours after ROSC	300 mm Hg/ 41%	63%	Hyperoxia versus non- hyperoxia	In-hospital mortality: Unadjusted OR: 0.76 (0.36-1.61) Poor neurologic status: Not available
		Therapeutic hypothermia: 30%					
Roberts et al. 2013	Single center (2009-2011) / 193	OHCA: 17% Shockable rhythm: 19%	First PaO ₂ data during the first 24 hours after ROSC	300 mm Hg/ 24%	74%	Hyperoxia versus non- hyperoxia	In-hospital mortality: Not available Poor neurologic status: Adjusted OR: 1.05 (0.45-2.42)
		Therapeutic					



			hypothermia: 40%					
Schneider et al. 2013	ANZICS- APD database (2000-2011) / 16542	OHCA: not available	Worst PaO2 data during the first 24 hours in the Shockable rhythm:	120 mmHg/ not available	55.6%	Hyperoxia versus non-hyperoxia	Death or failure to be discharged home: Adjusted HR ^a : 1.05 (0.94-1.17)	
			ICU				Poor neurologic status: Not available	
			Therapeutic hypothermia: not available					
Abstract-only studies								
Lee et al. 2010	Single center (2003-2009) / 541	OHCA: 0% Shockable rhythm: not available	First PaO2 data after ROSC	300 mmHg/ 10%	Not available	Hyperoxia versus normoxia	In-hospital mortality: Adjusted OR: 2.7 (1.11-6.66)	
							Poor neurologic status: Not available	
			Therapeutic hypothermia: not available					
Rai et al.	Single center	OHCA: Not available		300 mmHg/	Not	Hyperoxia	In-hospital mortality:	

2011	(2007-2010) / 82	not available	24%	available	versus	Adjusted HR:1.75 (0.88-3.49)	
		Shockable rhythm: 50%			normoxia	Adjusted HR:1.48 (0.64-3.44)	
						Poor neurologic status: Not available	
		Therapeutic hypothermia: 100%					
Tameem et al. 2011	Draeger Innovian database (2009- 2010) / 69	OHCA: not available	First PaO ₂ data in the ICU	300 mmHg/ 9%	Not available	Hyperoxia versus normoxia	In-hospital mortality: Not available (Effect estimates were not provided but the results stated that hyperoxia was associated with the lowest mortality in comparison with hypoxia or normoxia)
		Shockable rhythm: not available					
		Therapeutic hypothermia: not available				Poor neurologic status: Not available	
Bolduc et al. 2012	Single center (not available) / 265	OHCA: not available	Not available	300 mmHg/ not available	Not available	Hyperoxia versus normoxia	In-hospital mortality: Not available
		Shockable rhythm:					Poor neurologic status: Not available (Effect estimates were

			not available				not provided but the results stated that hyperoxia was not associated with poor neurologic status in a multivariable regression model)
			Therapeutic hypothermia: 100%				
Gaieski et al. 2012 190	Single center (2000-2007) / 190	OHCA: not available	First PaO ₂ data after ROSC	300 mmHg/ 32.1% 70.5%		Hyperoxia versus normoxia	In-hospital mortality: Unadjusted OR: 0.7 (0.3-1.4)
		Shockable rhythm: not available					Poor neurologic status: Not available
		Therapeutic hypothermia: 100%					
Pullalarevu et al. 2012 185	Single center (not available) / 185	OHCA: not available	Not available	300 mm Hg/ 24.5%	55%	Hyperoxia versus non- hyperoxia	In-hospital mortality: Adjusted OR:1.18 (1-1.39)
		Shockable rhythm: not available					Poor neurologic status: Not available
		Therapeutic					



hypothermia:

not available

- a. OHCA: out-of-hospital cardiac arrest
- b. PaO₂: partial pressure of arterial oxygen
- c. ICU: intensive care unit
- d. ROSC: return of spontaneous circulation
- e. OR: odds ratio
- f. This odds ratio was the original effect estimate when PaO₂ was analyzed as a continuous variable.
- g. HR: hazard ratio

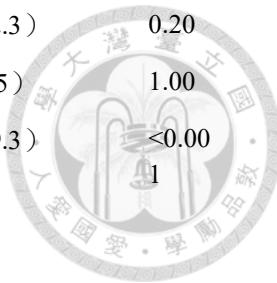
Table 2. Results of the Summary Effect Estimates

Analysis	Number of included studies	Odds ratio (95% confidence interval)	I^2 , %
In-hospital mortality			
All studies	8	1.40 (1.02–1.93)	69.27
Full-text studies	5	1.59 (1.41–1.80)	32.56
Abstract-only studies	3	1.18 (1.01–1.39)	66.97
Multicenter database studies	3	1.61 (1.42–1.82)	31.50
Single-center studies	5	1.19 (1.02–1.39)	65.66
Studies comparing hyperoxia with normoxia	6	1.61 (1.43–1.81)	28.13
Studies comparing hyperoxia with non-hyperoxia	2	1.16 (0.98–1.36)	20.91
Studies with adjusted estimates	6	1.54 (1.16–2.04)	66.78
All studies with two alternative less-significant estimates	8	1.32 (0.98–1.79)	67.81
Poor neurological outcome at hospital discharge			
All studies	2	1.62 (0.87–3.02)	55.61

Table 3. Baseline Characteristics of the Study Patients

Variables	All patients n=319	Patients with favorable neurological outcome n=56	Patients without favorable neurological outcome n=263	p value
Age, y (SD ^a)	63.5 (0.9)	62.8 (16.6)	63.6 (15.8)	0.73
Male, n (%)	200 (62.7)	45 (80.4)	155 (58.9)	0.002
Comorbidities, n (%)				
Arterial hypertension	127 (39.8)	20 (35.7)	107 (40.7)	0.55
Heart failure, this admission	65 (20.4)	14 (25.0)	51 (19.4)	0.36
Heart failure, past history	45 (14.1)	11 (19.6)	34 (12.9)	0.21
Myocardial infarction, this admission	35 (11.0)	17 (30.4)	18 (6.8)	<0.00 1
Myocardial infarction, past history	11 (3.4)	5 (8.9)	6 (2.3)	0.03
Arrhythmia	58 (18.2)	12 (21.4)	46 (17.5)	0.57
Hypotension	65 (20.4)	10 (17.9)	55 (20.9)	0.72
Respiratory insufficiency	193 (60.5)	24 (42.9)	169 (64.3)	0.004
Renal insufficiency	126 (39.5)	15 (26.8)	111 (42.2)	0.04
Hepatic insufficiency	63 (19.7)	7 (12.5)	56 (21.3)	0.14
Metabolic or electrolyte abnormality	59 (18.5)	5 (8.9)	54 (20.5)	0.06
Diabetes mellitus	101 (31.7)	17 (30.4)	84 (31.9)	0.88
Baseline evidence of motor, cognitive, or functional deficits	62 (19.4)	10 (17.9)	52 (19.8)	0.85
Acute stroke	16 (5.0)	0 (0)	16 (6.1)	0.08

Pneumonia	98 (30.7)	13 (23.2)	85 (32.3)
Bacteremia	20 (6.3)	3 (5.4)	17 (6.5)
Metastatic Cancer or any blood borne malignancy	78 (24.5)	1 (1.8)	77 (29.3)



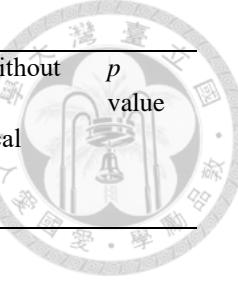
^a SD, standard deviation

Table 4. Features of Cardiac Arrest

Variables	All patients n=319	Patients with favorable neurological outcome n=56	Patients without favorable neurological outcome n=263	p value
Arrest at night, n (%)	193 (60.5)	29 (51.8)	164 (62.4)	0.18
Arrest on weekend, n (%)	100 (31.3)	18 (32.1)	82 (31.2)	0.88
Arrest location, n (%)				0.004
Intensive care unit	101 (31.7)	27 (48.2)	74 (28.1)	
General ward	189 (59.2)	19 (33.9)	170 (64.6)	
Others	29 (9.1)	10 (17.9)	19 (7.2)	
Monitored status, n (%)	214 (67.1)	41 (73.2)	173 (65.8)	0.02
Shockable rhythm, n (%)	73 (22.9)	26 (46.4)	47 (17.9)	<0.001
CPR* duration, min (SD ^a)	20.6 (1.6)	8.7 (8.3)	23.1 (30.9)	<0.001

^a SD, standard deviation

Table 5. Vital Signs, Interventions and Outcomes after Cardiac Arrest



Variables	All patients n=319	Patients with favorable neurological outcome n=56	Patients without favorable neurological outcome n=263	p value
Vital signs during the first 24 hours after sustained ROSC ^a				
Maximal MAP ^b , mm Hg	95.0 (1.3)	101.3 (13.9)	93.7 (24.4)	0.06
(SD ^c)				
Post-ROSC fever ^d , n	82 (25.7)	11 (19.6)	71 (27.0)	0.31
(%)				
Post-ROSC interventions, n (%)				
Extracorporeal membrane oxygenation	26 (8.2)	6 (10.7)	20 (7.6)	0.42
Therapeutic hypothermia	2 (0.6)	0 (0)	2 (0.8)	1
Percutaneous coronary intervention	19 (6.0)	12 (21.4)	7 (2.7)	<0.001
Survival to discharge, n	93 (29.2)	56 (100)	37 (14.1)	<0.001
(%)				

^a ROSC, return of spontaneous circulation^b MAP: mean arterial pressure^c SD, standard deviation^d Fever: body temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Table 6. Multiple Logistic Regression Model Using Favorable Neurologic Outcome at Hospital Discharge as the Dependent Variable without Arterial Hypertension as the Interaction Term

Independent variable	Odds ratio	95% confidence interval	p value
CPR ^a duration (min)	0.91	0.86-0.95	< 0.001
Percutaneous coronary intervention	11.16	2.95-49.89	< 0.001
Myocardial infarction, this admission	4.12	1.61-10.73	0.003
Metastatic Cancer or any blood borne malignancy	0.07	0.004-0.37	0.01
Maximal MAP ^b > 85	4.12	1.47-14.39	0.01
Renal insufficiency	0.42	0.19-0.89	0.03
Male	2.61	1.15-6.42	0.03

^aCPR, cardiopulmonary resuscitation

^bMAP, mean arterial pressure

Table 7. Multiple Logistic Regression Model Using Favorable Neurologic Outcome at Hospital Discharge as the Dependent Variable with Arterial Hypertension as the Interaction Term

Independent variable	Odds ratio	95% confidence interval	p value
CPR ^a duration (min)	0.91	0.86-0.94	< 0.001
Myocardial infarction, this admission	6.10	2.27-17.06	< 0.001
Maximal MAP ^b between 85 and 115 mm Hg x No history of arterial hypertension	8.80	3.13-28.55	< 0.001
Percutaneous coronary intervention	7.75	1.98-35.58	0.005
Metastatic Cancer or any blood borne malignancy	0.06	0.003-0.32	0.008
Maximal MAP > 88 mmHg x history of arterial hypertension	4.04	1.41-13.03	0.01
Pneumonia	0.40	0.16-0.94	0.04
Renal insufficiency	0.46	0.20-0.98	0.05

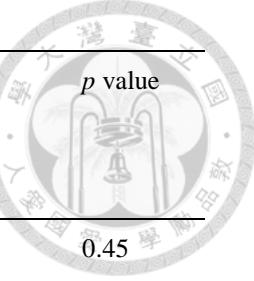
^a CPR, cardiopulmonary resuscitation

^b MAP, mean arterial pressure

Table 8. Baseline Characteristics of the Study Patients

	Patients with favorable neurologic outcome (n=74)	Patients without favorable neurologic outcome (n=476)	p value
Age	63.4 (15.7)	65.8 (16.6)	0.15
Male	54 (73.0%)	284 (59.7%)	0.03
Heart failure, this admission	19 (25.7%)	83 (17.4%)	0.11
Heart failure, past history	15 (20.3%)	67 (14.1%)	0.16
Myocardial infarction, this admission	20 (27.0%)	57 (12.0%)	0.002
Myocardial infarction, past history	6 (8.1%)	14 (2.9%)	0.04
Arrhythmia	15 (20.3%)	88 (18.5%)	0.75
Hypotension	12 (16.2%)	91 (19.1%)	0.63
Respiratory insufficiency	45 (60.8%)	343 (72.1%)	0.06
Renal insufficiency	25 (33.8%)	220 (46.2%)	0.06
Hepatic insufficiency	11 (14.9%)	76 (16.0%)	1
Metabolic or electrolyte abnormality	10 (13.5%)	97 (20.4%)	0.21
Diabetes mellitus	25 (33.8%)	176 (37.0%)	0.70
Baseline evidence of motor, cognitive, or functional deficits	12 (16.2%)	102 (21.4%)	0.36
Acute stroke	0 (0%)	31 (6.5%)	0.01
Pneumonia	18 (24.3%)	176 (37.0%)	0.04
Bacteremia	4 (5.4%)	45 (9.5%)	0.38
Metastatic Cancer or any blood borne malignancy	2 (2.7%)	96 (20.2%)	<0.001
Favorable neurologic status hours before cardiac arrest	24 53 (71.6%)	245 (51.5%)	0.002

Table 9. Information Related to the Cardiac Arrest Event



	Patients with favorable neurologic outcome (n=74)	Patients without favorable neurologic outcome (n=476)	p value
Arrest on night duty	41 (55.4%)	288 (60.5%)	0.45
Arrest on weekend	21 (28.4%)	131 (27.5%)	0.89
Hospital location of arrest			0.04
Intensive care unit	40 (54.1%)	206 (43.3%)	
Ward	27 (36.5%)	243 (51.1%)	
Monitored status	52 (70.3%)	274 (57.6%)	0.04
Witnessed arrest	56 (75.7%)	340 (71.4%)	0.49
Shockable rhythm	33 (44.6%)	107 (22.5%)	<0.001
Duration of cardiopulmonary resuscitation (minutes)	10.3 (9.4)	20.1 (22.0)	< 0.001
Sodium bicarbonate used in resuscitation (mEq)	36.4 (70.1)	74.2 (112.5)	< 0.001
Time from sustained ROSC ^a to blood test (minutes)	147.5 (146.4)	135.1 (144.7)	0.58
FiO ₂ ^b (%)	63.4 (25.2) (n=64)	77.1 (24.4) (n=439)	< 0.001
pH	7.4 (0.1) (n=74)	7.3 (0.2) (n=475)	0.01
PaO ₂ ^c (mmHg)	145.8 (92.0)	170.8 (130.8)	0.65
PaCO ₂ ^d (mmHg)	35.3 (13.7)	41.1 (19.1)	0.01
Base excess (mmol/L)	-3.5 (6.0)	-4.2 (8.3)	0.49
Lactate (mmol/L)	7.0 (4.8) (n=52)	9.3 (5.2) (n=267)	0.003

a. ROSC: return of spontaneous circulation

b. FiO₂: Fraction of Inspired Oxygenc. PaO₂: partial pressure of arterial oxygend. PaCO₂: partial pressure of arterial carbon dioxide

Table 10. Abnormal Vital Signs in the First 24 Hours after Cardiac Arrest and Interventions

	Patients with favorable neurologic outcome (n=74)	Patients without favorable neurologic outcome (n=476)	p value
Highest temperature (°C)	37.2 (0.8) (n=74)	37.2 (1.9) (n=463)	0.49
Lowest temperature (°C)	35.6 (0.9) (n=74)	35.5 (1.6) (n=463)	0.98
Highest heart rate (beats/minute)	111.6 (23.6) (n=73)	122.9 (26.4) (n=467)	< 0.001
Highest respiratory rate (breaths/ minute)	24.2 (5.8) (n=73)	26.0 (6.7) (n=466)	0.03
Lowest systolic blood pressure (mmHg)	97.6 (18.5) (n=72)	86.7 (25.5) (n=431)	< 0.001
Post-ROSC ^a fever ^b	14 (18.9%)	155 (32.6%)	0.02
Post-ROSC Hypotension ^c	43 (58.1%)	316 (66.4%)	0.19
Extracorporeal life support	10 (13.5%)	52 (10.9%)	0.55
Therapeutic hypothermia	0 (0%)	3 (0.6%)	1
Percutaneous coronary intervention	14 (18.9%)	20 (4.2%)	< 0.001
Survival to discharge	74 (100%)	80 (16.8%)	< 0.001
Sustained ROSC to hospital discharge (day)	40.4 (45.2)	19.7 (35.2)	< 0.001

a. ROSC: return of spontaneous circulation

b. Fever refers to body temperature above 38°C.

c. Hypotension refers to systolic blood pressure below 100 mmHg.

Table 11. Multiple Logistic Regression Model with Favorable Neurologic Outcome at Hospital Discharge as the Dependent Variable

Independent variable	Odds ratio	95% confidence interval	p value
Duration of cardiopulmonary resuscitation	0.93	0.90-0.96	< 0.001
Favorable neurologic status 24 hours before cardiac arrest	2.87	1.57-5.43	< 0.001
Percutaneous coronary intervention	4.30	1.76-10.56	0.001
Metastatic Cancer or any blood borne malignancy	0.09	0.01-0.32	0.002
Age less than 75 years	2.51	1.28-5.23	0.01
Renal insufficiency	0.46	0.25-0.83	0.01
Myocardial infarction, this admission	2.36	1.15-4.78	0.02
Post-ROSC ^a fever ^b	0.44	0.22-0.86	0.02
PaCO ₂	0.98	0.95-0.99	0.02
PaO ₂ between 70 and 240 mmHg	1.96	1.08-3.64	0.03

- a. ROSC: return of spontaneous circulation
- b. Fever refers to body temperature above 38°C.
- c. PaCO₂: partial pressure of arterial carbon dioxide
- d. PaO₂: partial pressure of arterial oxygen

Table 12. Multiple Logistic Regression Model with Survival to Hospital Discharge as the Dependent Variable

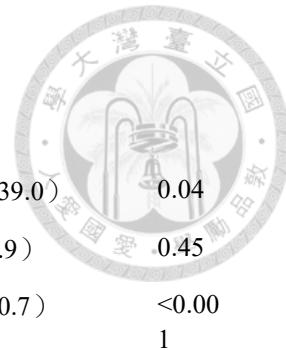
Independent variable	Odds ratio	95% confidence interval	p value
Duration of cardiopulmonary resuscitation	0.97	0.95-0.98	< 0.001
Metastatic Cancer or any blood borne malignancy	0.27	0.13-0.51	< 0.001
Favorable neurologic status 24 hours before cardiac arrest	2.35	1.51-3.68	< 0.001
Percutaneous coronary intervention	3.79	1.66-9.04	0.002
Base excess between - 6 and 10 mmol/L	2.02	1.28-3.21	0.003
PaO ₂ between 70 and 240 mmHg	1.85	1.21-2.85	0.005
PaCO ₂	0.98	0.97-0.99	0.009
Hepatic insufficiency	0.47	0.24-0.88	0.02
Hypotension	0.55	0.31-0.96	0.04
Cardiac arrest in intensive care unit	1.58	1.01-2.46	0.04

a. PaO₂: partial pressure of arterial oxygen

b. PaCO₂: partial pressure of arterial carbon dioxide

Table 13. Baseline characteristics of study patients

Variables	All patients (n = 426)	Patients with a favorable neurological outcome (n = 54)	Patients without a favorable neurological outcome (n = 372)	p- value
Age, y (SD ^a)	65.3 (16.5)	64.0 (15.0)	65.5 (16.7)	0.34
Female, n (%)	159 (37.3)	11 (20.4)	148 (39.8)	0.006
Comorbidities, n (%)				
Heart failure, this admission	80 (18.8)	15 (27.8)	65 (17.5)	0.09
Heart failure, past history	64 (15.0)	11 (20.4)	53 (14.2)	0.23
Myocardial infarction, this admission	57 (13.4)	12 (22.2)	45 (12.1)	0.05
Myocardial infarction, past history	15 (3.5)	3 (5.6)	12 (3.2)	0.42
Arrhythmia	73 (17.1)	6 (11.1)	67 (18.0)	0.25
Hypotension	79 (18.5)	10 (18.5)	69 (18.5)	1
Respiratory insufficiency	301 (70.7)	32 (59.3)	269 (72.3)	0.06
Renal insufficiency	199 (46.7)	21 (38.9)	178 (47.8)	0.24
Hepatic insufficiency	70 (16.4)	9 (16.7)	61 (16.4)	1
Metabolic or electrolyte abnormality	80 (18.8)	7 (13.0)	73 (19.6)	0.27
Diabetes mellitus	155 (36.4)	17 (31.5)	138 (37.1)	0.45
Baseline evidence of motor, cognitive, or functional deficits	90 (21.1)	8 (14.8)	82 (22.0)	0.28
Acute stroke	20 (4.7)	0 (0)	20 (5.4)	0.09
Favorable	223 (52.3)	37 (68.5)	186 (50.0)	0.01



neurological status			
24 hours before			
cardiac arrest			
Pneumonia	158 (37.1)	13 (24.1)	145 (39.0)
Bacteremia	40 (9.4)	3 (5.6)	37 (9.9)
Metastatic cancer or	78 (18.3)	1 (1.9)	77 (20.7)
any blood borne			<0.001
malignancy			1

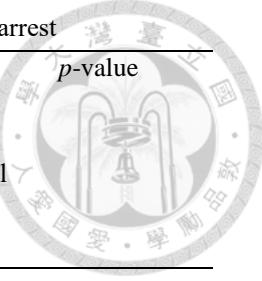
^aSD, standard deviation

Table 14. Features of cardiac arrest

Variables	All patients (n = 426)	Patients with a favorable neurological outcome (n = 54)	Patients without a favorable neurological outcome (n = 372)	p- value
Arrest at night, n (%)	261 (61.3)	30 (55.6)	231 (62.1)	0.37
Arrest on weekend, n (%)	123 (28.9)	18 (33.3)	105 (28.2)	0.43
Arrest location, n (%)				0.06
Intensive care unit	189 (44.4)	28 (51.9)	161 (43.3)	
General ward	211 (49.5)	20 (37.0)	191 (51.3)	
Others	26 (6.1)	6 (11.1)	20 (5.4)	
Monitored status, n (%)	245 (57.5)	37 (68.5)	208 (55.9)	0.18
Shockable rhythm, n (%)	97 (22.8)	21 (38.9)	76 (20.4)	0.005
CPR ^a duration, min (IQR ^b)	13 (7-25)	9.0 (5.0-14.8)	14 (7-26)	0.002

^aCPR, cardiopulmonary resuscitation^bIQR, interquartile range

Table 15. Vital signs, laboratory analysis, interventions, and outcomes after cardiac arrest



Variables	All patients (n = 426)	Patients with a favorable neurological outcome (n = 54)	Patients without a favorable neurological outcome (n = 372)	p-value
Vital signs during the first 24 hours after sustained ROSC^a				
Post-ROSC hypotension ^b , n (%)	79 (18.5)	10 (18.5)	69 (18.5)	1
Post-ROSC fever ^c , n (%)	134 (31.5)	12 (22.2)	122 (32.8)	0.16
Minimal SpO ₂ ^d (%) (SD ^e)	90.2 (13.3)	95.8 (5.0)	89.3 (14.0)	<0.001
Laboratory analysis during the first 24 hours after sustained ROSC				
Minimum hemoglobin (g/dL) (SD)	9.2 (2.5)	9.7 (3.1)	9.1 (2.4)	0.09
Anemia, n (%)	387 (90.8)	45 (83.3)	342 (91.9)	0.04
Minimum PaO ₂ ^f (mmHg) (SD)	101.7 (68.4)	106.0 (44.4)	101.1 (71.3)	0.62
Post-ROSC interventions, n (%)				
Extracorporeal membrane oxygenation	50 (11.7)	10 (18.5)	40 (10.8)	0.11
Therapeutic hypothermia	3 (0.7)	0 (0)	3 (0.8)	1
Percutaneous coronary intervention	24 (5.6)	11 (20.4)	13 (3.5)	<0.001
Survival to discharge, n (%)	113 (26.5)	54 (100)	59 (15.9)	<0.001

^aROSC, return of spontaneous circulation^b Hypotension, systolic blood pressure < 90 mmHg^c Fever, body temperature ≥ 38°C^dSpO₂, peripheral hemoglobin oxygen saturation^eSD, standard deviation

^f PaO₂, partial pressure of arterial oxygen



Table 16. Multiple logistic regression model with favorable neurologic outcome at hospital discharge as the dependent variable

Independent variable	Odds ratio	95% confidence interval	p value ^d
Hemoglobin × SpO ₂ ^a	1.003	1.002-1.004	< 0.001
Percutaneous coronary intervention	6.58	2.31-19.33	< 0.001
CPR ^b duration	0.95	0.92-0.97	< 0.001
PaO ₂ ^c between 85 and 210 mmHg	2.73	1.40-5.48	0.004
Hemoglobin x female gender	0.91	0.84-0.98	0.01
Metastatic cancer or any blood borne malignancy	0.08	0.004-0.43	0.02
Hemoglobin x pneumonia	0.92	0.86-0.99	0.03
Favorable neurological status 24 hours before cardiac arrest	2.10	1.05-4.34	0.04

^a SpO₂, peripheral capillary oxygen saturation

^b CPR, cardiopulmonary resuscitation

^c PaO₂, partial pressure of arterial oxygen

^d The display of independent variables is arranged in order of p value.

Table 17. Minimum required hemoglobin concentration for favorable neurologic outcome at hospital discharge according to different oxygen saturation levels

SpO ₂ ^a (%)	Minimum required hemoglobin level (g/dL)
94	9.0
95	8.9
96	8.8
97	8.7
98	8.6

^aSpO₂, peripheral hemoglobin oxygen saturation

Table 18. Multiple logistic regression model with survival to hospital discharge as the dependent variable

Independent variable	Odds ratio	95% confidence interval	p value ^d
Hemoglobin × SpO ₂ ^a	1.002	1.001-1.003	<0.001
Metastatic cancer or any blood borne malignancy	0.29	0.12-0.62	0.003
SpO ₂	1.05	1.02-1.09	0.008
Percutaneous coronary intervention	3.59	1.37-9.91	0.01
CPR ^b duration	0.98	0.97-1.00	0.01
PaO ₂ ^c between 85 and 210 mmHg	1.84	1.12-3.05	0.02
Favorable neurological status 24 hours before cardiac arrest	1.79	1.09-2.96	0.02
Hemoglobin x heart failure, this admission	0.94	0.89-1.00	0.05

^a SpO₂, peripheral hemoglobin oxygen saturation

^b CPR, cardiopulmonary resuscitation

^c PaO₂, partial pressure of arterial oxygen

^d The display of independent variables is arranged in order of p value.

Table 19. Baseline characteristics of study patients stratified by neurological outcome

Variables	All patients (n = 402)	Patients with favourable neurological outcome at hospital discharge (n = 70)	Patients without favourable neurological outcome at hospital discharge (n = 332)	p- value
Age, y (SD ^a)	65.4 (15.7)	62.5 (14.0)	66.1 (16.0)	0.03
Male, n (%)	243 (60.4)	52 (74.3)	191 (57.5)	0.01
Comorbidities, n (%)				
Heart failure	109 (27.1)	25 (35.7)	84 (25.3)	0.08
Myocardial infarction	60 (14.9)	19 (27.1)	41 (12.3)	0.003
Arrhythmia	91 (22.6)	17 (24.3)	74 (22.3)	0.75
Hypotension	111 (27.6)	17 (24.3)	94 (28.3)	0.56
Respiratory insufficiency	272 (67.7)	40 (57.1)	232 (69.9)	0.05
Renal insufficiency	179 (44.5)	22 (31.4)	157 (47.3)	0.02
Hepatic insufficiency	71 (17.7)	7 (10)	64 (19.3)	0.08
Metabolic or electrolyte abnormality	83 (20.6)	10 (14.3)	73 (22.0)	0.19
Diabetes mellitus	157 (39.1)	31 (44.3)	126 (38.0)	0.35
Baseline evidence of motor, cognitive, or functional deficits	177 (44.0)	23 (32.9)	154 (46.4)	0.05
Acute stroke	22 (5.5)	2 (2.9)	20 (6.0)	0.39
Favourable neurological status 24 h before cardiac arrest	215 (53.5)	50 (71.4)	165 (49.7)	<0.001
Bacteraemia	31 (7.7)	2 (2.9)	29 (8.7)	0.14
Metastatic cancer or any blood borne malignancy	65 (16.2)	1 (1.4)	64 (19.3)	<0.001

^aSD, standard deviation.

Table 20. Features, interventions, and outcomes of cardiac arrest events stratified by neurological outcome

Variables	All patients (n=402)	Patients with favourable neurological outcome at hospital discharge (n = 70)	Patients without favourable neurological outcome at hospital discharge (n = 332)	p-value
Arrest at night, n (%)	240 (59.7)	41 (58.6)	199 (59.9)	0.89
Arrest on weekend, n (%)	110 (27.4)	17 (24.3)	93 (28.0)	0.56
Arrest location, n (%)				0.01
Intensive care unit	138 (34.3)	30 (42.9)	108 (32.5)	
General ward	217 (54.0)	27 (38.6)	190 (57.2)	
Others	47 (11.7)	13 (18.6)	34 (10.2)	
Witnessed arrest, n (%)	255 (63.4)	51 (72.9)	204 (61.4)	0.08
Monitored status, n (%)	231 (57.6)	49 (71.0)	182 (54.8)	0.01
Shockable rhythm, n (%)	71 (17.7)	28 (40)	43 (13.0)	<0.001
Critical care interventions in place at time of arrest, n (%)				
Mechanical ventilation	72 (17.9)	10 (14.3)	62 (18.7)	0.49
Antiarrhythmics	32 (8.0)	7 (10)	25 (7.5)	0.47
Vasopressors	128 (31.8)	24 (34.3)	104 (31.3)	0.67
Dialysis	29 (7.2)	3 (4.3)	26 (7.8)	0.45
Pulmonary artery catheter	7 (1.7)	3 (4.3)	4 (1.2)	0.10
Intra-aortic balloon pumping	6 (1.5)	2 (2.9)	4 (1.2)	0.28
CPR ^a duration, min (SD ^b)	18.2 (16.0)	12.7 (10.2)	19.3 (16.7)	<0.001
Vital signs during the first 24 h after sustained ROSC ^c				
Fever, n (%)	105 (26.1)	17 (24.3)	88 (26.5)	0.77
Post-ROSC hypotension, n (%)	40 (10.0)	1 (1.4)	39 (11.7)	0.007
Indicators of glucose control during				



the first 24 h after sustained ROSC

Maximum glucose level, mg/dl (SD)	259.0 (117.4)	264.6 (112.3)	257.8 (118.5)	0.67
Minimum glucose level, mg/dl (SD)	160.8 (93.6)	158.2 (60.4)	161.4 (99.2)	0.45
Mean glucose level, mg/dl (SD)	209.9 (92.7)	211.4 (75.1)	209.6.8 (96.1)	0.59
Hyperglycaemia, n (%)	199 (49.5)	36 (51.4)	163 (49.1)	0.79
Hypoglycaemia, n (%)	55 (13.7)	0 (0)	55 (16.6)	<0.001
Post-ROSC interventions, n (%)				
Extracorporeal membrane oxygenation	40 (10.0)	10 (14.3)	30 (9.0)	0.19
Therapeutic hypothermia	11 (2.7)	3 (4.3)	8 (2.4)	0.41
Percutaneous coronary intervention	32 (8.0)	18 (25.7)	14 (4.2)	<0.001
Survival for 24 h, n (%)	296 (73.6)	70 (100)	226 (68.1)	<0.001
Survival to hospital discharge, n (%)	130 (32.3)	70 (100)	60 (18.1)	<0.001

^aCPR, cardiopulmonary resuscitation

^bSD, standard deviation

^cROSC, return of spontaneous circulation

Table 21. Multiple logistic regression model with favourable neurological outcome at hospital discharge as the dependent variable

Independent variable ^a	Odds ratio	95% confidence interval	p value
Age between 30 and 70 years	2.32	1.21-4.59	0.01
Male	2.21	1.13-4.51	0.02
Renal insufficiency	0.45	0.23-0.86	0.02
<i>DM * Mean glucose level between 183 and 307 mg/dl</i>	2.71	1.18-6.20	0.02
<i>Without DM * Mean glucose level between 142 and 250 mg/dl</i>	1.38	0.67-2.86	0.38
Baseline evidence of motor, cognitive, or functional deficits	0.41	0.20-0.80	0.01
Favourable neurological status 24 h before cardiac arrest	3.76	1.88-7.85	<0.001
Metastatic cancer or any blood borne malignancy	0.05	0.003-0.26	0.005
Arrest on general ward	0.44	0.22-0.87	0.02
Shockable rhythm	2.84	1.37-5.88	0.005
CPR ^b duration	0.95	0.92-0.98	0.002
Post-ROSC ^c percutaneous coronary intervention	2.76	1.09-7.02	0.03

^a The display of independent variables is arranged in order of these variables in Tables 1 and 2.

^b CPR, cardiopulmonary resuscitation.

^c ROSC, return of spontaneous circulation.

^d Goodness-of-fit assessment: n = 402, adjusted generalized $R^2 = 0.40$, the estimated area under the Receiver Operating Characteristic curve = 0.86, and the Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit Chi-Squared test $p = 0.79$.

Table 22. Multiple logistic regression model with survival to hospital discharge as the dependent variable

Independent variable ^a	Odds ratio	95% confidence interval	p value
Age	0.98	0.97-1.00	0.02
Hypotension	0.48	0.26-0.86	0.02
Renal insufficiency	0.59	0.35-0.98	0.04
Hepatic insufficiency	0.32	0.14-0.69	0.006
<i>DM * Mean glucose level between 141 and 317 mg/dl</i>	2.38	1.26-4.53	0.008
<i>Without DM * Mean glucose level between 143 and 268 mg/dl</i>	2.93	1.62-5.40	<0.001
Favourable neurological status 24 h before cardiac arrest	1.72	1.04-2.87	0.04
Metastatic cancer or any blood borne malignancy	0.23	0.09-0.53	<0.001
Shockable rhythm	2.70	1.48-5.00	0.001
CPR ^b duration	0.96	0.94-0.98	<0.001
Post-ROSC ^c hypotension	0.07	0.004-0.36	0.01

^a The display of independent variables is arranged by the order of these variables in Tables 1 and 2.

^b CPR, cardiopulmonary resuscitation

^c ROSC, return of spontaneous circulation.

^d Goodness-of-fit assessment: n = 402, adjusted generalized $R^2 = 0.36$, the estimated area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve = 0.82, and the Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit Chi-Squared test $p = 0.69$.

Table 23. Baseline characteristics, resuscitation variables and outcomes of control and experimental groups

	Control (n=7)	Norepinephrin e 1 h (n=3)	Norepinephrin e 2 h (n=3)	Norepinephrin e 4 h (n=5)	p value
Body weight (g)	499 (19.7)	505 (49.5)	503 (6.2)	472 (66.5)	0.71
Cardiac arrest time (s)	274 ^a (15.5)	270 (8.2)	212 (16.5)	221 (18.3)	0.001
Resuscitation time (s)	167 (89.8)	175 (7.1)	212 (155.1)	170 (162.0)	0.96
<i>Laboratory data at 15 mins following ROSC^a</i>					
pH	7.19 (0.1)	7.21 (0)	7.22 (0)	7.18 (0) (n=4)	0.78
PCO ₂ (mmHg)	48.3 (2.8)	45.9 (3.4)	53.3 (7.6)	61.6 (8.6) (n=4)	0.02
PO ₂ (mmHg)	109.9 (15.7)	124.1 (16.1)	76.5 (10.5)	88.4 (39.4) (n=4)	0.14
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	18.5 (2.3)	18.6 (2.3)	21.8 (3.0)	22.9 (3.6) (n=4)	0.15
Hemoglobin (g/dL)	13.3(0.5)	13.7 (0.8)	14.7 (0.7)	14.4 (0.8) (n=4)	0.06
Glucose (mg/dL)	383 (53.1)	421 (32)	330 (28.6)	361 (50.7) (n=4)	0.22
Lactic acid (mmol/L)	7.8 (1.6)	7.0 (0.9)	4.9 (0)	6.2 (3.0) (n=4)	0.31
<i>Laboratory data at 2 hours following ROSC</i>					
pH	7.37 (0)	7.37 (0)	7.29 (0)	7.32 (0)	0.02
PCO ₂ (mmHg)	40.3 (7.4)	41.3 (1.0)	54.6 (3.3)	53.5 (10.3)	0.03
PO ₂ (mmHg)	146.7 (23.9)	165.2 (15.3)	127.1 (6.8)	124.9 (43.0)	0.32
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	23.4 (3.4)	23.8 (0.3)	26.6 (2.6)	27.2 (3.2)	0.22
Hemoglobin (g/dL)	13.9 (1)	14.8 (1.1)	16.0 (1.1)	16.0 (0.6)	0.02
Glucose (mg/dL)	260 (63.0)	334.3 (32.9)	205.3 (14.8)	265 (52.2)	0.09
Lactic acid (mmol/L)	1.9 (1.3)	1.6 (0.6)	0.7 (0.1)	1.0 (0.3)	0.29
Neurological deficit score	9.6 (0.5)	10 (0.8)	7.7 (1.2)	10.4 (0.8)	0.53

^a ROSC, return of spontaneous circulation.

Continuous variable is expressed as mean and standard deviation; categorical variable is expressed as count and proportion.



第一節 臨床醫學研究所在學期間出版相關文獻清單

Wang CH, Chang WT, Huang CH, Tsai MS, Yu PH, Wang AY,

Chen NC, Chen WJ. The effect of hyperoxia on survival following adult cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Resuscitation*. 2014 Aug;85(9):1142-8

Wang CH, Huang CH, Chang WT, Tsai MS, Lu TC, Yu PH, Wang AY, Chen NC, Chen WJ. Association between early arterial blood gas tensions and neurological outcome in adult patients following in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015 Apr;89:1-7.

Wang CH, Huang CH, Chang WT, Tsai MS, Yu PH, Wang AY, Chen NC, Chen WJ. Optimal blood pressure for favorable neurological outcome in adult patients following in-hospital cardiac arrest. *Int J Cardiol*. 2015 Sep 15;195:66-72

Wang CH, Huang CH, Chang WT, Tsai MS, Yu PH, Wang AY, Chen NC, Chen WJ. Association between hemoglobin levels and clinical outcomes in adult patients after in-hospital cardiac arrest: a

retrospective cohort study. Intern Emerg Med. 2016 Aug;11(5):727-36.

Wang CH, Huang CH, Chang WT, Tsai MS, Yu PH, Wu YW,

Chen WJ. Associations between blood glucose level and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest: a retrospective cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2016 Aug 24;15(1):118.

