

---

TEZĂ DE DOCTORAT - REZUMAT

# Rolul prognostic al biomarkerilor în evoluția pacienților critici resuscitați după stop cardio-respirator

---

Doctorand **Raluca - Mihaela Drăgușanu (căs. Tat)**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Daniela Ionescu**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	15
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Stopul cardio-respirator</b>	19
1.1. Definiție și istoric	19
1.2. Epidemiologie	19
1.3. Etiologie	20
1.4. Fiziopatologie	22
1.4.1. Leziunea cerebrală post-SCR	22
1.4.2. Răspunsul sistemic la leziunile de ischemie-reperfuzie	23
1.4.3. Disfuncția miocardică post-SCR	24
1.4.4. Persistența patologiei precipitante	26
1.5. Diagnostic	27
1.6. Măsuri terapeutice	27
1.6.1. Suportul vital de bază	27
1.6.2. Suportul vital avansat	28
1.6.3. Îngrijirea în post-resuscitare	29
1.6.3.1. Controlul oxigenării	29
1.6.3.2. Controlul ventilației	29
1.6.3.3. Asistarea circulației și reperfuzia coronariană	29
1.6.3.4. Optimizarea recuperării neurologice	30
1.7. Prognostic	31
<b>2. Biomarkeri cu rol prognostic</b>	33
2.1. Enolaza neuron specifică	33
2.2. Proteina S-100 beta	35
2.3. Resistina	37
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	
<b>1. Ipoteza de lucru/obiective</b>	41
<b>2. Studiul 1. Poate fi resistina un nou biomarker de prognostic precoce al pacienților care supraviețuiesc unui stop cardio-respirator?</b>	43
2.1. Introducere	43
2.2. Ipoteza de lucru	44

---

2.3. Material și metodă	44
2.3.1. Protocolul studiului	45
2.3.2. Eșantioanele de sânge și analizele de laborator	46
2.3.3. Analiza statistică	46
2.4. Rezultate	47
2.5. Discuții	59
2.6. Concluzii	61
<b>3. Studiul 2. Creșterea valorilor serice ale resistinei la pacienții cu stop cardio-respirator resuscitat în pre-spital – corelații cu variabilele clinice și biologice</b>	63
3.1. Introducere	63
3.2. Ipoteza de lucru	64
3.3. Material și metodă	64
3.3.1. Protocolul studiului și testele de laborator	65
3.3.2. Analiza statistică	65
3.4. Rezultate	66
3.5. Discuții	71
3.6. Concluzii	72
<b>4. Studiul 3. Determinarea valorilor serice de cut-off pentru resistină și proteina S-100B la pacienții care au supraviețuit unui stop cardio-respirator</b>	75
4.1. Introducere	75
4.2. Ipoteza de lucru	76
4.3. Material și metodă	76
4.3.1. Protocolul studiului	76
4.3.2. Analizele de laborator	76
4.3.3. Analiza statistică	77
4.4. Rezultate	77
4.5. Discuții	86
4.6. Concluzii	88
<b>5. Studiul 4. Este posibilă predicția precoce a rezultatelor neurologice după resuscitarea unui stop cardio-respirator non-traumatic?</b>	89
5.1. Introducere	89
5.2. Ipoteza de lucru	90
5.3. Material și metodă	90
5.3.1. Protocolul studiului	91

5.3.2. Analizele de laborator	91
5.3.3. Analiza statistică	91
5.4. Rezultate	91
5.5. Discuții	95
5.6. Concluzii	96
<b>6. Concluzii generale</b>	97
<b>7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	99
<b>REFERINȚE</b>	101

**Cuvinte cheie: stop cardio-respirator, biomarkeri, resistina, proteina S-100B, enolaza neuron specifică**

## INTRODUCERE

În prezent, leziunile organice hipoxico-ischemice care se produc după un stop cardio-respirator (SCR) rămân o problemă majoră de sănătate, fiind responsabile de creșterea mortalității, morbidității și a duratei de spitalizare la pacienții cu SCR resuscitat. Majoritatea acestor pacienți au, din nefericire, un prognostic rezervat privind șansele de supraviețuire. Din aceste considerente, în ultimul timp s-au făcut numeroase tentative de identificare a pacienților care au șanse mari de supraviețuire cu rezultate favorabile după reluarea circulației spontane, cazuri în care, toate eforturile sunt direcționate spre obținerea recuperării totale.

Astfel, în ultimii ani, numeroase studii s-au axat pe rolul potențial al biomarkerilor, alături de criteriile clinice și imagistice, în estimarea recuperării neurologice a pacienților care au suferit un SCR. Principala lor limitare în estimarea prognosticului derivă din faptul că este dificil să se găsească un prag consistent pentru identificarea pacienților cu un prognostic nefavorabil, cu un grad ridicat de certitudine.

Nivelul crescut al enolazei neuron specifice (NSE) la pacienții cu encefalopatie hipoxică post-resuscitare este corelat mai ales cu severitatea leziunii neurologice și mai puțin cu riscul de deces. Nivelurile plasmatice crescute ale proteinei S-100B au fost foarte bine corelate cu severitatea leziunilor neurologice post-anoxice, dar și cu rezultate nefavorabile la pacienții care au dezvoltat leziuni hipoxice cerebrale. Totuși, în prezent, nu este posibilă predicția corectă a recuperării pacienților cu SCR imediat ce s-au instituit efectele manevrelor de resuscitare și s-a reluat circulația spontană, predicție care să se bazeze strict pe valorile acestor biomarkeri. Acest lucru este datorat faptului că s-a înregistrat o heterogenitate crescută a determinărilor celor doi markeri, dar și o înaltă variabilitate în timp. Nivelurile serice ale resistinei, propus ca și marker al inflamației, au fost frecvent asociate cu disfuncția de organe la pacienții cu sepsis, dar rolul resistinei la pacienții care au suferit un SCR cu resuscitare reușită nu este cunoscut (cu toate că și în acest caz, procesele inflamatorii stau la baza leziunilor hipoxice de organe).

Plecând de la aceste premize, teza de față și-a propus cercetarea mai multor aspecte: identificarea rolului prognostic al resistinei alături de NSE și S-100B asupra supraviețuirii la pacientul critic în post-resuscitare, identificarea corelațiilor cu factorii clinici și biologici care pot influența valorile serice ale resistinei, identificarea valorilor de cut-off ale biomarkerilor la pacienții cu SCR comparativ cu voluntarii sănătoși și evaluarea rolului prognostic al resistinei în prezicerea rezultatelor neurologice nefavorabile după un SCR.

## CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Managementul pacienților cu SCR implică o abordare multifactorială în care cauzele care au determinat apariția SCR, durata resuscitării, ritmul de SCR, prezența comorbidităților cardio-vasculare, complexitatea modificărilor fiziopatologice din SCR, severitatea leziunilor de organ, își pun amprenta pe evoluția ulterioară a pacienților în post-resuscitare și determină prognosticul acestora. Cu toate că eforturile medicinei moderne se bazează pe creșterea ratei de supraviețuire după un SCR resuscitat survenit în pre-spital, în continuare această rată se menține scăzută (30%).

Teza actuală de doctorat a urmărit pe parcursul a patru studii interacțiunea acestor factori la pacienții critici care au suferit un SCR resuscitat cu succes în pre-spital, cu biomarkerii de prognostic (de leziune și de supraviețuire) resistina, proteina S-100B și NSE.

În primul studiu, **"Poate fi resistina un nou biomarker de prognostic precoce al pacienților care supraviețuiesc unui stop cardio-respirator?"** s-a evaluat rolul potențial al resistinei în estimarea prognosticului la 30 de zile în cazul pacienților cu leziuni hipoxico-ischemice de organ care au supraviețuit după un SCR, pornind de la ipoteza ca resistina, se comportă ca o citokină pro-inflamatorie ce poate fi marker al răspunsului inflamator sistemic care se dezvoltă după un SCR, deși nu a fost niciodată studiată în relația cu SCR. **Materiale și metode:** Studiul a inclus 40 de pacienți cu SCR non-traumatic, resuscitați cu succes în prespital și care au fost admiși ulterior în Unitatea de Primiri Urgente (UPU). Pacienții au fost observați pe durata a 30 de zile în post-resuscitare sau până la deces dacă acesta a survenit în timpul celor 30 de zile de monitorizare. Datele clinice la admiterea în studiu au fost înregistrate într-o bază de date securizată, cu acces restricționat, accesibilă doar echipei implicate în studiu. Probele de sânge au fost colectate la admiterea în UPU (interval 0) și la 6, 12, 24, 48 și 72 ore după resuscitare și s-au determinat concentrațiile serice ale resistinei, S100B și NSE. Mai multe scoruri predictive pentru mortalitatea la 30 de zile au fost create cu regresii logistice. **Rezultate:** La fiecare interval de timp, nivelurile serice mediane ale resistinei și S-100 B au fost semnificativ mai mari la non-supraviețuitorii comparativ cu supraviețuitorii. Pentru NSE, nivelurile plasmatice au fost semnificativ mai scăzute la supraviețuitorii, comparativ cu non-supraviețuitorii la 48, respectiv 72 de ore. Scorurile predictive exacte pentru mortalitatea la 30 de zile au fost cele care au inclus valorile resistinei și ale S-100B măsurate la 12 ore după admitere [0,UC38 AUC (0.813 – 0.989), sensibilitate 85,71% (67.3% - 96%), specificitate 91.67% (61.5 % - 99.8%), p <0.001], cele care au inclus valorile tuturor celor trei markeri mășurați la 12 ore după admitere [AUC 0.955 (0.839 – 0.995), sensibilitate 82.14% (63.1% - 93.9%), specificitate 100.00% (73.5% % - 100.0%), p <0.001] și cele care au inclus valorile de

resistină și S-100B la 6 ore împreună cu lactat seric la admiterea în UPU [ASC = 0.994 (0.901-1.0), sensibilitate 96.4% (81.7% - 99.9%) ], specificitate 100.00% (73.5% - 100.0%),  $p < 0.001$ ]. **Concluzii:** În studiul nostru, nivelurile serice de resistină (marker unic) sau combinațiile dintre nivelurile serice de resistină cu S-100B sau resistină, S-100B și lactat au fost înalt predictive pentru mortalitatea la 30 de zile a pacienților resuscitați după SCR.

În al doilea studiu, "**Creșterea valorilor serice ale resistinei la pacienții cu stop cardio-respirator resuscitat în pre-spital – corelații cu variabilele clinice și biologice**", ținând cont de diversitatea mecanismelor de acțiune a resistinei și complexitatea mecanismelor fiziopatologice implicate în SCR, s-a încercat identificarea acelor variabile clinice și biologice care pot fi corelate în post-resuscitare cu valorile serice ale resistinei la pacienții cu SCR. **Materiale și metode:** 40 de pacienți au fost înrolați în studiu. Datele demografice, clinice și de laborator au fost înregistrate în primele 72 de ore după resuscitarea SCR sau până la deces, dacă acesta a survenit în acest interval de timp. **Rezultate:** Comorbiditățile cardiovasculare au fost prezente la 65% dintre pacienți. Majoritatea pacienților au dezvoltat șoc post-SCR (72.5%). În analiza univariată, vârsta, durata resuscitării, scorul SOFA, nivelurile de lactat, comorbiditățile cardiovasculare și șocul post-SCR au fost corelate cu nivelurile de resistină. În analiza multivariată, prezența comorbidităților cardiovasculare și a șocului post-SCR au fost asociate în mod independent cu niveluri serice mai mari de resistină la 12 și 24 de ore. Șocul post-SCR a fost singura variabilă care a prezis independent nivelurile de rezistină la 48 și 72 de ore. **Concluzii:** Corelațiile puternice obținute între nivelurile serice înalte ale resistinei, scorul de severitate al bolii (SOFA), nivelurile serice de lactat și apariția șocului post-SCR, au susținut ipoteza că resistina este un biomarker pro-inflamator care reflectă contribuția majoră a inflamației în fiziopatologia sindromului post-SCR. De fapt, putem spune că s-a obținut o corelație bună între nivelurile serice ale resistinei, amplitudinea procesului inflamator și gradul de deteriorare a organelor, care se dezvoltă în urma leziunilor de ischemie-reperfuzie și a disfuncției cardio-circulatorii (prin mecanisme interconectate).

Din moment ce cei doi biomarkeri, resistina și S-100B, au fost studiați în relație cu SCR ca și markeri de prognostic, scopul celui de-al treilea studiu, "**Determinarea valorilor serice de cut-off pentru resistină și proteina S-100B la pacienții care au supraviețuit unui stop cardio-respirator**", a fost de a identifica potențiale valori serice de cut-off ale acestor markeri la pacienții care au suferit un SCR comparativ cu voluntarii sănătoși, luând în considerare că în prezent nici resistina și nici S-100B nu au descrise limite normale și patologice ca intervale de referință pentru nivelurile serice umane analizate în legătură cu această patologie. **Materiale și metode:** Studiul a inclus 40 de pacienți cu SCR resuscitați în prespital și 40 de voluntari sănătoși. Toți pacienții au fost observați timp de 72 de ore după resuscitarea SCR sau până la deces,

dacă acesta a survenit în acest interval de timp. Probele de sânge pentru biomarkeri au fost colectate la admiterea în UPU (interval 0) și la 6, 12, 24, 48 și 72 h după resuscitare. Pentru martorii de control, s-a recoltat o singură probă de sânge. Concentrațiile serice ale biomarkerilor au fost determinate conform recomandărilor producătorului. **Rezultate:** la toate intervalele de timp studiate, nivelurile serice de resistină și S-100B au fost semnificativ crescute la pacienții cu SCR resuscitat inițial cu succes comparativ cu voluntarii sănătoși. Comparativ cu grupul de control, valorile de cut-off determinate pentru resistină ( $> 8.2$  ng/ml, specificitate de 97.5% și sensibilitate aferentă de 70.0%) și S-100B ( $> 11.6$  pg/ml, specificitate de 92.5% și sensibilitate aferentă de 57.5%) la pacienții resuscitați după SCR au fost cele mai ridicate la măsurătorile de la 12 ore. **Concluzii:** Nivelurile serice de resistină și S-100B sunt mai mari în rândul pacienților cu SCR resuscitat comparativ cu cele ale voluntarilor sănătoși.

Pornind de la faptul că mortalitatea actuală a SCR estimată în literatură se datorează în principal injuriei neurologice, ultimul studiu, "**Este posibilă predicția precoce a rezultatelor neurologice după resuscitarea unui stop cardio-respirator non-traumatic?**", a avut ca și scop identificarea factorilor care ar putea prezice precoce rezultatul neurologic la pacienții resuscitați care au suferit un SCR non-traumatic. **Materiale și metode:** 40 de pacienți au fost înrolați în studiu. Datele demografice, clinice, de laborator și scala Categoriei de Performanță Cerebrală (CPC) au fost înregistrate în primele 72 de ore după resuscitarea SCR sau până la deces, dacă acesta a survenit în acest interval de timp. **Rezultate:** Din cei 40 de pacienți care au fost incluși în studiu, în primele 72 de ore au decedat 15 (37.5%) pacienți. Din cei 25 de pacienți care au supraviețuit la 72 de ore după resuscitare, 7 (28%) au avut CPC 1-2 și 18 (72%) CPC 3-4. Comparările dintre cele 2 grupuri de pacienți (CPC 1-2 și CPC 3-4) a arătat că pacienții cu asistolie sau cu scor SOFA ridicat la internare au fost mai predispuși să dezvolte dizabilitate neurologică severă sau comă. Valorile AUC-urilor pentru toate determinările resistinei și S100B au fost semnificativ mai mari la pacienții cu scor CPC 3-4 comparativ cu cei cu scor CPC 1-2. **Concluzii:** măsurătorile precoce ale resistinei serice și ale proteinei S-100B pot fi predictorii valoroși ai rezultatelor neurologice la 72 de ore după un SCR non-traumatic resuscitat inițial cu succes. NSE ca și marker de predicție al injuriei cerebrale nu a avut valoare prognostică în primele 72 de ore după resuscitarea cardio-respiratorie.



---

## Concluzii generale (sinteză)

- nivelurile serice ale resistinei ca unic biomarker sau combinația de resistină cu S-100B sau resistină – S-100B și lactat au fost înalt predictive pentru mortalitatea la 30 de zile în cazul pacienților resuscitați după un SCR.

- scorul combinat resistină (6 ore) – S-100B (6 ore) - lactat (0 ore), s-a dovedit a fi scorul ideal de prognostic al mortalității după un SCR, cu o specificitate de 100% și o sensibilitate aferentă de 96.4%.

- corelațiile puternice obținute între nivelurile serice înalte ale resistinei, scorul de severitate al bolii (SOFA), nivelurile serice de lactat și apariția șocului post-SCR, au susținut ipoteza că resistina este un biomarker pro-inflamator care reflectă contribuția majoră a inflamației în fiziopatologia sindromului post-SCR.

- de fapt, putem spune că s-a obținut o corelație bună între nivelurile serice ale resistinei, amplitudinea procesului inflamator și gradul de deteriorare a organelor, care se dezvoltă în urma leziunilor de ischemie-reperfuzie și a disfuncției cardio-circulatorii (prin mecanisme interconectate).

- datele înregistrate în studiu au demonstrat că nivelurile serice de resistină și S-100B au fost semnificativ crescute la pacienții cu SCR resuscitat inițial cu succes comparativ cu voluntarii sănătoși.

- comparativ cu grupul de control, valorile de cut-off determinate pentru resistină (> 8.2 ng/ml, specificitate de 97.5% și sensibilitate aferentă de 70.0%) și S-100B (> 11.6 pg/ml, specificitate de 92.5% și sensibilitate aferentă de 57.5%) la pacienții resuscitați după SCR au fost cele mai ridicate la măsurătorile de la 12 ore.

- măsurătorile precoce ale resistinei serice și ale proteinei S-100B pot fi predictorii valoroși ai rezultatelor neurologice la 72 de ore după un SCR non-traumatic resuscitat inițial cu succes.

- NSE ca și marker de predicție al injuriei cerebrale nu a avut valoare prognostică în primele 48-72 de ore după resuscitarea cardio-respiratorie.

## Referințe (selective)

1. Wong CX, Brown A, Lau DH, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: global and regional perspectives. *Heart Lung Circ.* 2019;28(1):6-14.
2. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation.* 2015;95:202-22.
3. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation.* 2008;79(3):350-79.
4. Stammet P. Blood biomarkers of hypoxic-ischemic brain injury after cardiac arrest. *Semin Neurol.* 2017;37(1):75-80.
5. Chung-Esaki HM, Mui G, Mlynash M, Eynhorn I, Catabay K, Hirsch KG. The neuron specific enolase (NSE) ratio offers benefits over absolute value thresholds in post-cardiac arrest coma prognosis. *J Clin Neurosci.* 2018;57:99-104.
6. Calderon LM, Guyette FX, Doshi AA, Callaway CW, Rittenberger JC. Combining NSE and S100B with clinical examination findings to predict survival after resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation.* 2014;85(8):1025-9.
7. Mocan Hognogi LD, Goidescu CM, Farcaș AD. Usefulness of the adipokines as biomarkers of ischemic cardiac dysfunction. *Dis Markers.* 2018;2018.
8. Koch A, Weiskirchen R, Krusch A, et al. Visfatin serum levels predict mortality in critically ill patients. *Dis Markers.* 2018;2018:7315356.
9. Morgan RW, Fitzgerald JC, Weiss SL, Nadkarni VM, Sutton RM, Berg RA. Sepsis-associated in-hospital cardiac arrest: epidemiology, pathophysiology, and potential therapies. *J Crit Care.* 2017;40:128-35.
10. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med.* 2013;39(11):1972-80.

---

PhD THESIS – SUMMARY

# The prognostic role of biomarkers in the evolution of critically ill patients resuscitated after cardio-respiratory arrest

---

PhD Student **Raluca - Mihaela Drăgușanu (married Tat)**

---

PhD Supervisor Prof.dr. **Daniela Ionescu**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	15
<b>STATE OF THE ART REVIEW</b>	
<b>1. Cardio-respiratory arrest</b>	19
1.1. Definition and history	19
1.2. Epidemiology	19
1.3. Etiology	20
1.4. Pathophysiology	22
1.4.1. Post-CA brain injury	22
1.4.2. Systemic response to ischemia-reperfusion injury	23
1.4.3. Post-CA myocardial dysfunction	24
1.4.4. Persistence of precipitating pathology	26
1.5. Diagnostic	27
1.6. Therapeutic measures	27
1.6.1. Basic life support	27
1.6.2. Advanced life support	28
1.6.3. Post-resuscitation care	29
1.6.3.1. Control of oxygenation	29
1.6.3.2. Control of ventilation	29
1.6.3.3. Control of circulation and coronary reperfusion	29
1.6.3.4. Optimising neurological recovery	30
1.7. Prognosis	31
<b>2. Biomarkers with prognostic role</b>	33
2.1. Neuron specific enolase	33
2.2. S-100 beta protein	35
2.3. Resistin	37
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	
<b>1. Hypothesis/Objective</b>	41
<b>2. Study 1. Resistin - Can it be a new early marker for prognosis in patients who survive after a cardio-respiratory arrest?</b>	43
2.1. Introduction	43
2.2. Objective	44
2.3. Materials and methods	44
2.3.1. Study protocol	45

---

2.3.2. Blood samples and laboratory assays	46
2.3.3. Statistical analysis	46
2.4. Results	47
2.5. Discussions	59
2.6. Conclusions	61
<b>3. Study 2. Elevated serum levels of resistin in patients with out-of-hospital resuscitated cardio-respiratory arrest - correlations with clinical and biological variables</b>	63
3.1. Introduction	63
3.2. Objective	64
3.3. Materials and methods	64
3.3.1. Study protocol and laboratory assays	65
3.3.2. Statistical analysis	65
3.4. Results	66
3.5. Discussions	71
3.6. Conclusions	72
<b>4. Study 3. Determination of cut-off serum values for resistin and S-100B protein in patients who survived a cardio-respiratory arrest</b>	75
4.1. Introductions	75
4.2. Objective	76
4.3. Materials and methods	76
4.3.1. Study protocol	76
4.3.2. Laboratory assays	76
4.3.3. Statistical analysis	77
4.4. Results	77
4.5. Discussions	86
4.6. Conclusions	88
<b>5. Study 4. Is it possible to predict early neurological outcomes after resuscitated non-traumatic cardio-respiratory arrest?</b>	89
5.1. Introduction	89
5.2. Objective	90
5.3. Materials and methods	90
5.3.1. Study protocol	91
5.3.2. Laboratory assays	91
5.3.3. Statistical analysis	91
5.4. Results	91

5.5. Discussions	95
5.6. Conclusions	96
<b>6. General Conclusions</b>	97
<b>7. Thesis originality and innovative contributions</b>	99
<b>REFERENCES</b>	101

**Key words:** cardio-respiratory arrest, biomarkers, resistin, S-100B protein, neuron specific enolase

## INTRODUCTION

Currently, the hypoxico-ischemic organic lesions that occur after cardio-respiratory arrest (CA) remain a major health problem, being responsible for the increased mortality, morbidity and length of hospital stay in patients with resuscitated CA. Most of these patients unfortunately have a reserved prognosis for survival. For these reasons, lately, numerous attempts have been made to identify patients who have higher chances of survival with favorable results after return of spontaneous circulation (ROSC). In this situation, all efforts are directed towards achieving full recovery.

In recent years, numerous studies have focused on the potential role of biomarkers, together with clinical and imaging criteria, in estimating the neurological recovery of patients who have suffered a CA. Their main limitation in estimating the prognosis consist of difficulty finding a constant and certain threshold for identifying patients with unfavorable prognosis.

The increased level of neuron specific enolase (NSE) in patients with post-resuscitation hypoxic encephalopathy is mainly correlated with the severity of the neurological injury and less with the risk of death. Elevated plasma levels of S-100B protein were highly correlated with the severity of post-anoxic neurological lesions, but also with adverse outcomes in patients who developed hypoxic brain injury. Based strictly on values of these biomarkers, it is not possible to accurately predict the recovery of these patients during resuscitation nor after ROSC has been achieved. This is due to the fact that there was an increased heterogeneity of the determinations of the two markers and, also due to a high variability over time. Serum levels of resistin, proposed as a marker of inflammation, have been frequently associated with organ dysfunction in patients with sepsis, but the role of resistin in patients who have undergone successful CA is not known (although in this case, inflammatory processes are the basis of hypoxic organ damage).

Starting from these premises, the present thesis aimed to investigate several aspects: identification in post-resuscitation of the prognostic role of resistin together with NSE and S-100B on survival in the critically ill patients, identification of correlations with clinical and biological factors that may influence the serum values of resistin, identification of cut-off serum values of biomarkers in patients with CA compared to healthy volunteers and assessment of the prognostic role of resistin in predicting unfavorable neurological outcomes after CA.

## PERSONAL CONTRIBUTION

The management of patients with CA involves a multifactorial approach in which the etiological causes of CA, duration of resuscitation, rhythm of CA, presence of cardio-vascular comorbidities, complexity of the pathophysiological changes in CA, severity of the organ injuries, put their mark on the subsequent evolution of post-resuscitation and determine patient prognosis. Although the efforts of modern medicine are concentrated on the increasing survival rate after resuscitated out-of-hospital, this rate is still low (30%).

The current doctoral thesis followed by means of four studies the interaction of factors in critically ill patients who underwent a successful resuscitation of out-of-hospital CA. The biomarkers resistin, protein S-100B and NSE were examined.

In the first study, "**Resistin - Can it be a new early marker for prognosis in patients who survive after a cardio-respiratory arrest?**" evaluated the potential role of resistin in estimating the prognosis at 30 days in patients with hypoxic-ischemic organ injury who survived after CA, starting from the hypothesis that resistin, behaves as a pro-inflammatory cytokine that can be a marker of the systemic inflammatory response that develops after CA, although it has never been studied in relation to CA. **Materials and methods:** The study included 40 patients resuscitated after a non-traumatic out-of-hospital CA admitted in Emergency Department (ED). All patients were followed for 30 days after CA or until death if it occurred during the 30 days of monitoring. Clinical data on admission were recorded in a secure database, with restricted access, accessible only to the team involved in the study. Blood samples were collected on admission in ED (0-time interval), and at 6, 12, 24, 48 and 72 h following resuscitation. Serum concentrations of resistin, S-100B and neuron specific enolase (NSE) were measured. Several predictive scores for the mortality at 30 days were created with logistic regressions. **Results:** At each time interval, median serum levels of resistin and S-100 B were significantly higher in non-survivors compared to survivors. For NSE, plasma levels were significantly lower in survivors as compared to non-survivors at 48 and 72 hours, respectively. Accurate predictive scores for 30-days mortality were the ones which included the values of resistin and S-100B measured at 12 h after admittance [AUC 0.938 (0.813 - 0.989), sensitivity 85.71% (67.3% - 96%), specificity 91.67% (61.5% - 99.8%),  $p < 0.001$ ], which included the values of all three markers measured at 12 h after admittance [AUC 0.955 (0.839 - 0.995), sensitivity 82.14% (63.1% - 93.9%), specificity 100.00% (73.5% - 100.0%),  $p < 0.001$ ] and that included the values of resistin and S-100B at 6 h together with serum lactate on admission [AUC=0.994 (0.901-1.0), sensitivity 96.4% (81.7% - 99.9%), specificity



---

100.00% (73.5% - 100.0%),  $p < 0.001$ ]. **Conclusion:** In our study, serum levels of resistin (unique marker) or a combination of resistin with S-100B or resistin with S-100B and lactate, were highly predictive for 30 days mortality in resuscitated patients after CA.

In the second study, "**Elevated serum levels of resistin in patients with out-of-hospital resuscitated cardio-respiratory arrest - correlations with clinical and biological variables**", taking into account the diversity of the mechanisms of action of the resistin and the complexity of the pathophysiological mechanisms involved in CA, we tried to identify those clinical and biological variables that can be correlated in post-resuscitation with the serum values of resistin in patients with CA. **Materials and methods:** Forty patients were enrolled in the study. Demographic, clinical and laboratory data were recorded for 72 hours after CA or until death, if it occurred within this time interval. **Results:** Cardiovascular comorbidities were present in 65% of patients. A majority of patients had post-CA shock (72.5%). In univariate analysis, age, duration of resuscitation, SOFA score, lactate levels, cardiovascular comorbidities and the post-CA shock were correlated with resistin levels. In multivariate analysis, the presence of cardiovascular comorbidities and post-CA shock were independently associated with higher resistin serum levels at 12 and 24 hours. The post-CA shock was the only variable that independently predicted the levels of resistin at 48 and 72 hours. **Conclusion:** The strong correlations between high serum levels of resistin, disease severity score (SOFA), serum lactate levels and the occurrence of post-CA shock have supported the hypothesis that resistin is a pro-inflammatory biomarker that reflects the major contribution of inflammation in the pathophysiology of the post-CA syndrome. In fact, we can say that a good correlation was obtained between the serum levels of resistin, the amplitude of the inflammatory process and the degree of organ damage, which develops following ischemia-reperfusion injury and cardio-circulatory dysfunction (through interconnected mechanisms).

Since the two biomarkers, resistin and S-100B, were studied in relation to CA as prognostic markers, the purpose of the third study, "**Determination of cut-off serum values for resistin and S-100B protein in patients who survived a cardio-respiratory arrest**", was to identify potential serum cut-off values of these markers in patients who underwent CA compared to healthy volunteers, considering that neither resistin or S-100B did not describe normal and pathological limits as reference intervals for the human serum levels analyzed in relation to this pathology. **Materials and methods:** The study included 40 patients resuscitated after out-of-hospital CA and 40 healthy controls. All patients were followed up for 72 hours after CA or until death, if it occurred within this time interval. Blood samples for biomarkers were collected on admission to the ED (0-time interval) and at 6, 12, 24, 48 and 72 h following resuscitation. Only one blood sample was collected for controls. Serum

concentrations of biomarkers were measured according to the manufacturer's recommendations. **Results:** For each time interval, median serum levels of resistin and S-100 B were significantly higher in patients with CA compared to healthy controls. Compared to the control group, cut-off serum values determined for resistin (> 8.2 ng / ml, specificity of 97.5% and related sensitivity of 70.0%) and S-100B (> 11.6 pg / ml, specificity of 92.5% and a related sensitivity of 57.5%) in patients resuscitated after CA were the highest in the measurements at 12 hours. **Conclusion:** Serum levels of resistin and S100B are higher among resuscitated CA patients compared to controls.

Based on the fact that the current mortality of CA estimated in the literature is mainly due to neurological injury, the last study, "**Is it possible to predict early neurological outcomes after resuscitated non-traumatic cardio-respiratory arrest?**", aimed to identify factors that could predict early neurological outcome in resuscitated patients who had a non-traumatic CA. **Materials and methods:** 40 patients were enrolled in the study. Demographic, clinical, laboratory data and the Cerebral Performance Category (CPC) scale were recorded within the first 72 hours after CA resuscitation or until death, if this occurred within this time interval. **Results:** Of the 40 patients who were included in the study, 15 (37.5%) patients died within the first 72 hours. Of the 25 patients who survived 72 hours after resuscitation, 7 (28%) had CPC 1-2 and 18 (72%) CPC 3-4. Comparisons between the 2 patient groups (CPC 1-2 and CPC 3-4) showed that patients with asystole or high SOFA score at admission were more likely to develop severe neurological disability or coma. The AUC values for all determinations of resistin and S-100B were significantly higher in patients with CPC score 3-4 compared with those with CPC score 1-2. **Conclusion:** Early measurements of serum resistin and S-100B protein may be valuable predictors of neurological outcomes 72 hours after a successfully resuscitated non-traumatic CA. NSE as a predictive marker of brain injury had no prognostic value within the first 72 hours after cardio-respiratory resuscitation.

---

## General Conclusions (synthesis)

- serum levels of resistin as a single biomarker or combination of resistin with S-100B or resistin - S-100B and lactate were highly predictive of 30-day mortality in patients resuscitated after CA.

- the combined resistin score (6 hours) – S-100B (6 hours) - lactate (0 hours), proved to be the ideal prognostic score of mortality after CA, with a specificity of 100% and an associated sensitivity of 96.4%.

- the strong correlations obtained between the high serum levels of resistin, the severity score of the disease (SOFA), the serum lactate levels and the onset of the post-CA shock, have supported the hypothesis that resistin is a pro-inflammatory biomarker that reflects the major contribution of inflammation in the pathophysiology of the post-CA syndrome.

- in fact, we can say that a good correlation was obtained between the serum levels of the resistin, the amplitude of the inflammatory process and the degree of damage of the organs, which develop as a result of ischemia-reperfusion injury and cardio-circulatory dysfunction (through interconnected mechanisms).

- the data recorded in the study showed that serum levels of resistin and S-100B were significantly elevated in patients with initially successfully resuscitated CA compared to healthy volunteers.

- compared to the control group, cut-off values determined for resistin (> 8.2 ng/ml, specificity of 97.5% and related sensitivity of 70.0%) and S-100B (> 11.6 pg/ml, specificity of 92.5% and related sensitivity of 57.5%) in patients resuscitated after CA were the highest in the measurements at 12 hours.

- early measurements of serum resistin and S-100B protein may be valuable predictors of neurological outcomes at 72 hours after a successfully resuscitated non-traumatic CA.

- NSE as a predictive marker of brain injury had no prognostic value in the first 48-72 hours after cardio-respiratory resuscitation.

## References (selective)

1. Wong CX, Brown A, Lau DH, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: global and regional perspectives. *Heart Lung Circ.* 2019;28(1):6-14.
2. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation.* 2015;95:202-22.
3. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation.* 2008;79(3):350-79.
4. Stammet P. Blood biomarkers of hypoxic-ischemic brain injury after cardiac arrest. *Semin Neurol.* 2017;37(1):75-80.
5. Chung-Esaki HM, Mui G, Mlynash M, Eyngorn I, Catabay K, Hirsch KG. The neuron specific enolase (NSE) ratio offers benefits over absolute value thresholds in post-cardiac arrest coma prognosis. *J Clin Neurosci.* 2018;57:99-104.
6. Calderon LM, Guyette FX, Doshi AA, Callaway CW, Rittenberger JC. Combining NSE and S100B with clinical examination findings to predict survival after resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation.* 2014;85(8):1025-9.
7. Mocan Hognogi LD, Goidescu CM, Farcaş AD. Usefulness of the adipokines as biomarkers of ischemic cardiac dysfunction. *Dis Markers.* 2018;2018.
8. Koch A, Weiskirchen R, Krusch A, et al. Visfatin serum levels predict mortality in critically ill patients. *Dis Markers.* 2018;2018:7315356.
9. Morgan RW, Fitzgerald JC, Weiss SL, Nadkarni VM, Sutton RM, Berg RA. Sepsis-associated in-hospital cardiac arrest: epidemiology, pathophysiology, and potential therapies. *J Crit Care.* 2017;40:128-35.
10. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med.* 2013;39(11):1972-80.