

Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

Analýza patogenetických procesů rozvíjejících se
u komatózních pacientů po mimonemocniční oběhové zástavě

MUDr. Martin Kleissner
2022

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady:

prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc.

Školící pracoviště: Institut klinické a experimentální medicíny

Autor: MUDr. Martin Kleissner

Školitel: doc. MUDr. Jiří Kettner, CSc. FESC

Oponenti: prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., FESC, FACC

prof. MUDr. Richard Rokyta, Ph.D.

Autoreferát byl rozeslán dne

Obhajoba se koná dne 16.6.2022

na Fyziologickém ústavu 1. lékařské fakulty, Albertov 5, Praha 2

S disertací je možno se seznámit na děkanátu 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Obsah:

| | |
|---|----|
| Souhrn | 2 |
| Summary | 3 |
| 1. Úvod | 5 |
| 2. Cíle práce a hypotézy..... | 7 |
| 3. Metody..... | 8 |
| 4. Výsledky | 11 |
| 4.1 Načasování koronarografie u pacientů bez elevací ST úseku | 11 |
| 4.2 Cílové rozmezí teplot při hypotermii | 13 |
| 4.3 Prognostické parametry | 15 |
| 5. Diskuze | 20 |
| 5.1 Načasování koronarografie u pacientů bez elevací ST úseku | 20 |
| 5.2 Cílové rozmezí teplot při hypotermii | 21 |
| 5.3 Prognostické parametry | 22 |
| 6. Závěry | 24 |
| 7. Seznam použité literatury..... | 25 |
| 8. Publikace in extenso, které jsou podkladem dizertace..... | 31 |
| 8.1 S impakt faktorem | 31 |
| 8.2 Bez impakt faktoru | 31 |
| 9. Publikace in extenso bez vztahu k tématu dizertace | 31 |

Souhrn

U pacientů v kómatu po mimonemocniční zástavě oběhu chybí dostatečné důkazy pro načasování selektivní koronarografie (SKG) při absenci elevací ST úseku na elektrokardiogramu, pro optimální tělesnou teplotu při kontrole teploty, a pro protein S100 a regionální saturace mozku měřené spektroskopii v blízké infračervené oblasti k určení neurologické prognózy.

Cílem práce bylo porovnat šestiměsíční přežití a neurologický výsledek vyjádřený na škále Cerebral Performance Category (CPC) u pacientů bez elevací ST úseku indikovaných k emergentní SKG oproti primárně konzervativnímu postupu, šestiměsíční CPC a akutní komplikace podle rozmezí teplot 34 – 36 °C oproti 32 – 34 °C během terapeutické hypotermie, a hladiny proteinu S100 a hodnoty regionálních saturací mozku podle šestiměsíčního CPC skóre.

Analyzovali jsme prospektivní registr 283 konsekutivních pacientů v bezvědomí po mimonemocniční zástavě oběhu podstupujících terapeutickou hypotermii. Neurologický stav jsme hodnotili jako nejnižší dosažené CPC v intervalu 72 hodin až šest měsíců od přijetí k hospitalizaci, kdy příznivý stav byl definován jako CPC 1-2, zatímco nepříznivý CPC 3-4. Do analýzy podle cílové teploty byli zařazeni všichni nemocní, do rozboru podle načasování SKG 158 pacientů bez elevací ST úseku, hladina S100 byla stanovena u 48 a regionální saturace mozku měřeny u 23 nemocných. Proměnné asociované s šestiměsíčním přežitím nebo CPC skóre byly identifikovány v mnohorozměrné regresní analýze. Pro S100 byla stanovena křivka prahové operační charakteristiky k detekci vhodné mezní hodnoty.

Emergentní SKG u pacientů bez elevací ST úseku oproti primárně konzervativnímu postupu nebyla asociována s lepším šestiměsíčním přežitím (62 % vs. 53 %, $p = 0,32$) nebo CPC 1-2 (65 % oproti 58 %, $p = 0,46$), a to ani v podskupině s infarktem myokardu. Okamžitá SKG však byla bezpečná a neprodloužila dobu do dosažení hypotermie. V celé kohortě pacientů se nelišil výskyt CPC 1-2 mezi skupinou s cílovým rozmezím teplot 34 – 36 °C oproti 32 – 34 °C (59 % oproti 66 %, $p = 0,21$). U nemocných chlazených na nižší teplotu však byl prokázán vyšší výskyt komplikací. Sérové hladiny S100 za 48 hodin po příjmu k hospitalizaci, ne však vstupní hladiny S100 či hodnoty regionálních saturací mozku, byly nezávisle asociovány s CPC skóre s plochou pod křivkou prahové operační charakteristiky 0,85. Sérová hladina S100 za 48 hodin $\geq 0,37$ $\mu\text{g/l}$ měla 100 % specifickost a 39 % senzitivitu v predikci CPC 3-4.

U nemocných v bezvědomí po mimonemocniční zástavě oběhu bez elevací ST úseků nejsou střednědobá mortalita ani neurologický výsledek

ovlivněny emergentním provedením SKG oproti primárně konzervativnímu postupu. Neurologický výsledek není asociován s cílovým rozmezím teplot (34 – 36 °C oproti 32 – 34 °C) při hypotermii, lze ho však nezávisle předpovědět hladinou proteinu S100 stanovenou za 48 hodin po přijetí k hospitalizaci.

Summary

In comatose out-of-hospital cardiac arrest victims, there is insufficient evidence for the timing of coronary angiography (CAG) in the absence of ST elevations on the baseline electrocardiogram, for the optimal body temperature during the temperature control procedure, or for S100 protein levels and regional brain saturation values measured by near-infrared spectroscopy regarding neurological prognostication.

The aim of this study was to compare the six-month survival and neurological outcome, evaluated by the Cerebral Performance Category (CPC) scale, in patients without ST-segment elevations indicated to immediate CAG and those initially treated conservatively, to compare six-month CPC and acute complications according to the target range of 34 – 36 °C versus 32 – 34 °C during therapeutic hypothermia, and S100 protein levels and regional brain saturation values with regard to the six-month CPC score.

We analysed a prospective registry of 283 unconscious patients after an out-of-hospital cardiac arrest undergoing therapeutic hypothermia. We evaluated the neurological outcome as the numerically lowest CPC score from 72 hours to six months after hospital admission: a favourable outcome was defined as CPC 1-2, while unfavourable as CPC 3-4. All registry patients were included in the target temperature range analysis, and 158 of them without ST-segment elevations were evaluated for the CAG timing. For prognostication, the S100 levels were determined in 48 and the regional brain saturation measured in 23 patients. Variables associated with six-month survival or CPC scores were identified in a multivariate regression analysis. For the S100 protein, a threshold receiver operating characteristic curve was plotted to detect a cut-off value for CPC 3-4.

In patients without ST-segment elevations, an immediate CAG as compared to the initially conservative approach was not associated with better six-month survival (62% vs. 53%, $p = 0.32$) or CPC 1-2 (65% vs. 58%, $p = 0.46$), even in the myocardial infarction subgroup. However, immediate CAG was safe and did not prolong the time until target temperature range was achieved. In the whole cohort, the incidence of CPC 1-2 did not differ between

the group aimed at 34 – 36 °C as compared to 32 – 34 °C (59% vs. 66%, $p = 0.21$). Nevertheless, in patients with the lower temperature range a higher incidence of complications was demonstrated. Serum S100 levels 48 hours after admission to the hospital, but not the baseline S100 levels or regional brain saturation values, were independently associated with a CPC score with an area under the receiver operating characteristic curve of 0.85. Serum S100 levels at 48 hours ≥ 0.37 $\mu\text{g/L}$ had 100% specificity and 39% sensitivity in predicting CPC 3-4.

In unconscious patients after an out-of-hospital cardiac arrest, neither mid-term mortality nor neurological outcome is affected by immediate CAG as compared to the initially conservative approach in patients without ST-segment elevations. The neurological outcome is not associated with a target temperature of 34 – 36 °C as compared to 32 – 34 °C during hypothermia but can be independently predicted by the S100 protein levels determined 48 hours after hospital admission.

1. Úvod

Nejčastější příčinou netraumatické mimonemocniční zástavy oběhu (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA) je ischemická choroba srdeční [1-3]. I přes časnou a úspěšnou resuscitaci a moderní intenzivní péči mají pacienti v kómatu přijatí na jednotky intenzivní péče (JIP) vysoké riziko smrti a permanentního neurologického postižení [4-7].

Načasování selektivní koronarografie (SKG) s výhledem koronární intervence je u nich kontroverzní vzhledem k časté futilitě a nedostatku důkazů. Stanovení diagnózy akutního koronárního syndromu bez elevací ST úseku na elektrokardiogramu (non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS) je u pacientů v kómatu obtížné, zvláště když jsou elektrokardiografické (EKG) a laboratorní nálezy nekonkluzivní a není známa anamnéza pacienta [8,9]. Lékař musí často řešit složité rozhodování, zda ihned svolat katetrizaci sál po přijetí pacienta k hospitalizaci, nebo zda se primárně soustředit na stabilizaci pacienta, kontrolovat tělesnou teplotu či provést specifická vyšetření v rámci diferenciatně diagnostické rozvahy jiných příčin srdeční zástavy.

V návaznosti na průkaz neuroprotektivního působení terapeutické hypotermie po srdeční zástavě v experimentálních modelech [10-13] byly provedeny dvě randomizované klinické studie, které prokázaly zlepšení neurologické prognózy u pacientů v kómatu po OHCA, kteří byli chlazení na tělesnou teplotu 32 – 34 °C po dobu 12 – 24 h [14,15]. Recentní výsledky dosud největší randomizované studie ukazují na stejnou účinnost hypotermie jako normotermie při zabránění teplotě jádra > 37,7 °C [16]; v návaznosti na tato data je nyní u pacientů v kómatu po OHCA doporučována aktivní monitorace tělesné teploty se zabráněním horečce po dobu 72 h, není však dostatek důkazů pro určení konkrétní cílové teploty v rozmezí 32,0 - 37,7 °C [17].

Dvě třetiny pacientů po OHCA po přijetí na JIP umírají na neurologické postižení [18-21]. Dlouhodobá péče o pacienty v bezvědomí při těžkém poškození mozku bez naděje na smysluplný život je náročná a zatěžuje příbuzné i zdravotnický personál. Ve vybraných případech je vhodné časné převedení pacientů s nepříznivou neurologickou prognózou do terminální paliativní péče. U těchto pacientů je však velmi obtížné včas rozhodnout o prognóze - mimo jiné je jejich neurologický nálezk zkrácen podáváním nevyhnutelné farmakologické sedace [22]. Škálu Cerebral Performance Category (CPC) [23] používanou k hodnocení neurologického deficitu po OHCA ukazuje *Tabulka 1*.

Tabulka 1 Neurologická škála Cerebral Performance Category

| Výsledek | CPC | Popis |
|-------------------|-----------------------------------|---|
| Příznivý | CPC 1: dobrá funkce mozku | při vědomí, schopen práce, může mít lehký neurologický či psychologický deficit |
| | CPC 2: střední dysfunkce mozku | při vědomí, dostatečná funkce mozku k běžným aktivitám, může pracovat v chráněném prostředí |
| Nepříznivý | CPC 3: těžká dysfunkce mozku | při vědomí, ale každodenní závislost na ostatních, schopný pobytu doma, upoutaný na lůžko |
| | CPC 4: kóma nebo vegetativní stav | |
| | CPC 5: smrt mozku | |

CPC - Cerebral Performance Category.

V poslední době se z hlediska prognostikace zkoumá astrogliální kalcium-vázcíci protein S100, jehož hladina koreluje se závažností poškození nervové tkáně, a tak neurologickým výsledkem pacienta [24].

Naproti tomu cerebrální oxymetrie využívá neinvazivní metodu spektroskopie v blízké infračervené oblasti. Tato metoda umožňuje monitoraci regionální saturace O_2 (rSO_2) v cca 1cm^3 tkáně frontálního kortexu, kde až ze 75% převažuje venózní krev, a tak reflektuje sníženou dodávku O_2 do mozku, jeho zvýšenou extrakci či pokles perfúze mozku včetně poklesu srdečního výdeje [25]. Parametr rSO_2 by mohl u pacientů po OHCA sloužit k prognostikaci v době příjezdu do nemocnice [26] nebo během hospitalizace [27-30].

2. Cíle práce a hypotézy

Na našem pracovišti vedeme od roku 2007 prospektivní registr pacientů v kómatu po netraumatické OHCA, u kterých byla provedena terapeutická hypotermie. Součástí databáze jsou parametry OHCA, vstupní klinické i laboratorní proměnné a charakteristiky hypotermie. Cílem výzkumného projektu je analyzovat tento soubor, a to v následujících třech oblastech:

S ohledem na načasování koronarografie u pacientů bez elevací ST úseku:

Optimální postup stran načasování SKG u pacientů přijatých po OHCA bez elevací ST úseku na EKG není jasně definován. Cílem je zjistit, jestli u těchto nemocných provedení emergentní SKG ovlivňuje šestiměsíční mortalitu nebo neurologický stav v porovnání s koronarografií s časovým dostupem, nebo jejím neprovedením.

Nulová hypotéza: U pacientů bez elevací ST úseku na EKG emergentní provedení SKG neovlivňuje šestiměsíční mortalitu ani neurologický stav v porovnání s koronarografií s časovým dostupem, nebo jejím neprovedením.

S ohledem na cílové rozmezí teplot při hypotermii:

Stále není jasné, jaká cílová teplota má být dosahována v rámci kontroly teploty po OHCA. Z tohoto důvodu chceme v našem registru analyzovat rozdíl ve výskytu akutních komplikací a šestiměsíčního neurologického výsledku v závislosti na cílové tělesné teplotě.

Nulová hypotéza: Šestiměsíční neurologický výsledek ani výskyt akutních komplikací se u pacientů podstupujících hypotermii v rozmezí tělesných teplot 34 – 36 °C oproti 32 – 34 °C neliší.

S ohledem na prognostické parametry:

Cílem je zjistit, zda hladiny proteinu S100 (n = 50) a hodnoty rSO₂ (n = 23) predikují šestiměsíční neurologický výsledek.

Nulová hypotéza 1: Hladina sérového proteinu S100 při přijetí k hospitalizaci nebo za 48 h nekoreluje s nejlepším dosaženým CPC během 180 dní.

Nulová hypotéza 2: Vstupní a průměrné hodnoty rSO₂ mozku měřené spektroskopii v blízké infračervené oblasti nekorelují s nejlepším dosaženým CPC během 180 dní.

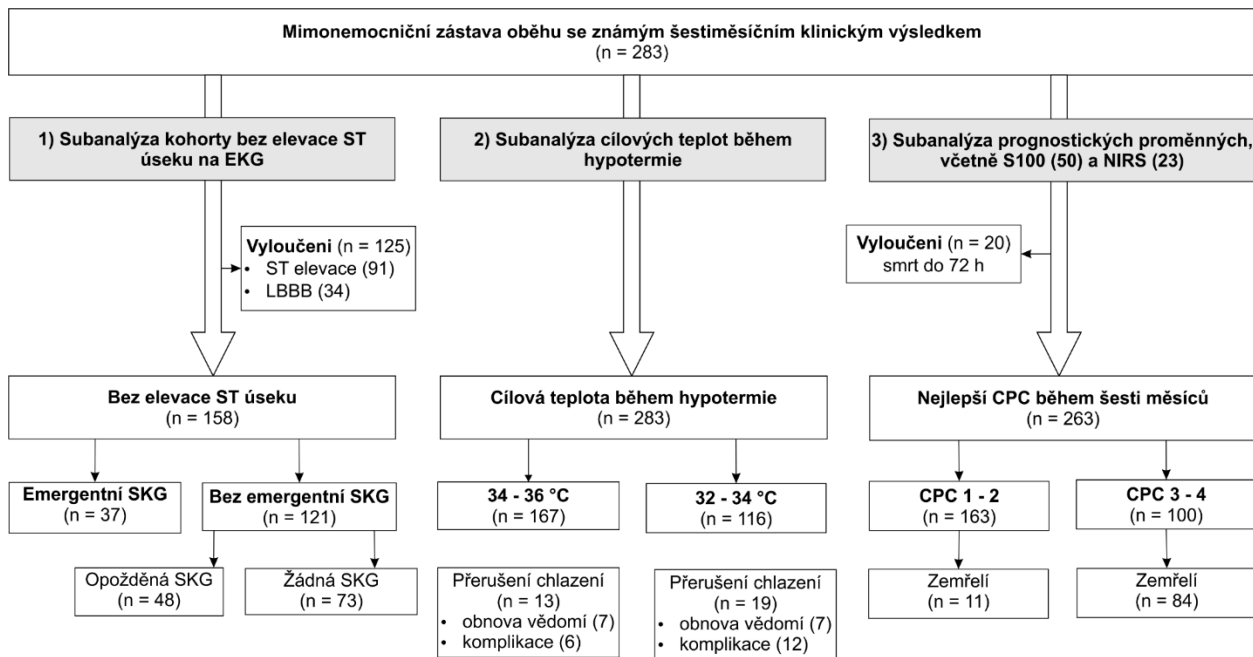
3. Metody

Analyzovali jsme registr 284 konsektivních pacientů v bezvědomí po ne-traumatické OHCA, kteří byli přijati na naši kardiologickou JIP v letech 2007 až 2020 a podstoupili terapeutickou hypotermii. Data byla zaznamenávána prospektivně na předem definovaný strukturovaný formulář. Volba proměnných byla v souladu s doporučeními pro reportování u pacientů po OHCA (tj. podle konference v Utsteinu) [31].

Pacienti s ne-traumatickou OHCA s předpokládanou srdeční nebo neznámou příčinou zástavy oběhu byli transportováni na naši kardiologickou JIP s předpokladem provedení SKG anebo dalších kardiologických vyšetření či výkonů. Pacienti s evidentní nekardiální příčinou srdeční zástavy byli primárně transportováni na všeobecné JIP jiných nemocnic. Nemocní s předpokládaným těžkým poškozením mozku byli po > 72 h přeloženi na anesteziologicko-resuscitační oddělení, nebo na oddělení chronické intenzivní péče; na našem pracovišti jsme neukončovali život udržující terapii.

Klinický výsledek za šest měsíců se podařilo zjistit u všech až na jednoho cizince, tedy skutečně analyzovaný počet nemocných je 283 (*Obrázek 1*). Neurologický stav jsme v souladu s doporučenými postupy posuzovali nejdříve \geq 72h po přijetí [24], vyloučili jsme proto z hodnocení ty pacienty, kteří zemřeli dříve. Neurologický výsledek byl hodnocen jako *nejlepší* CPC skóre během šesti měsíců po OHCA. Přitom CPC 1 a CPC 2 jsme považovali za příznivý, CPC 3 a CPC 4 za nepříznivý neurologický výsledek. Skóre 5 na CPC škále bylo považováno pouze za smrt mozku, ne za smrt z jiných příčin [23].

Pacienti s elevacemi ST úseku na EKG anebo blokádou levého raménka Tawarova (left bundle branch block, LBBB) byli indikováni k emergentní SKG (< 2 h). Rozhodnutí o načasování SKG u ostatních pacientů bylo založeno na rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Pokud nebyla koronarografie provedena ihned, s její realizací se zpravidla čekalo až na dokončení hypotermie a ověření příznivého neurologického výsledku. Ke zhodnocení podskupiny pacientů bez elevací ST úseku jsme z celého souboru nemocných vyloučili ty, kteří měli ST elevace či LBBB na vstupním EKG (*Obrázek 1*). Následně byly pacienti podstupující emergentní SKG porovnání s pacienty bez emergentní SKG, tj. s odloženou SKG, nebo zcela bez SKG. Srovnány byly základní charakteristiky skupin, šestiměsíční CPC skóre a mortalita.



Obrázek 1 Vývojový diagram studie

CPC – Cerebral Performance Category, EKG – elektrokardiografie; LBBB – left bundle branch block, blok levého raménka Tawarova; NIRS – near-infrared spectroscopy, spektroskopie v blízké infračervené oblasti; SKG – selektivní koronarografie.

Všichni komatózní pacienti v našem souboru podstoupili *hypotermii* podle ústavního protokolu. Podle vědeckých důkazů v konkrétní době byly pacienti přijati před koncem roku 2013 ($n = 116$) chlazení na cílovou tělesnou teplotu $32 - 34\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu $12 - 24\text{ h}$ [32,33], zatímco po tomto datu ($n = 167$) byla cílena teplota $34 - 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ [21]. Při analýze jsme porovnali historickou kohortu pacientů chlazených na $32 - 34\text{ }^{\circ}\text{C}$ s recentní kohortou s cílem $34 - 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ (*Obrázek 1*). Srovnány byly základní charakteristiky skupin, akutní komplikace a šestiměsíční CPC skóre.

Chlazení bylo zahájeno ihned po přijetí pacienta, pokud nebyly sloužícím lékařem shledány kontraindikace (např. maligní arytmie, závažné krvácení, refrakterní šok). K teplotní léčbě bylo použito hypotermické podložky PlastiPad s regulačním systémem Blanketrol (Cincinnati Sub-Zero, Cincinnati, USA), později chladicího katetru Cool line s regulačním systémem Thermogard XP (Zoll Medical Corporation, Chelmsford, USA), dále sáček s ledem a chladného fyziologického roztoku. Tělesná teplota byla měřena močovým katetrem s termistorem a byla zaznamenávána v hodinových intervalech po dobu minimálně 24 hodin. Protokol chlazení jsme považovali za dokončený, pokud měli pacienti teplotu $\leq 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu $> 12\text{ h}$. Zaznamenali jsme všechny komplikace vedoucí k přerušeni nebo modifikaci protokolu hypotermie.

Demografické údaje, vstupní klinické charakteristiky, výsledky EKG i ejekční frakce levé komory srdeční, spektroskopická data a hodnoty laboratorních testů včetně sérového proteinu S100 jsme analyzovali s ohledem na nejlepší šestiměsíční CPC skóre (*Obrázek 1*). Krev od 50 konsektivních pacientů ke stanovení hladiny sérového S100B (S100 A1B a S100 BB) byla získána ihned po přijetí k hospitalizaci (vstupní hodnota) a znovu za 48 h. Sérum jsme skladovali při teplotě minus $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ až do zpracování celé várky vzorků; vyšetření bylo provedeno pomocí komerční elektrochemiluminiscenční imunoanalytické soupravy (Elecsys S100®, Roche Diagnostics, Mannheim, Německo). Laboratorní personál byl zaslepen klinickému stavu pacientů.

Dva sensory systému Foresight Elite (CAS Medical Systems, Branford, USA) pro tkáňovou oxymetrii byly nalepeny nad frontální laloky 23 konsektivních pacientů ihned po přijetí k hospitalizaci. Hodnoty $r\text{SO}_2$ z každé hemisféry byly digitálně zapisovány každé 2 s. V závislosti na tom, co nastalo dříve, byl systém napojen na pacienta až do úplného nabytí vědomí (Glasgow Coma Scale 15), nebo do malfunkce sensorů, nejčastěji při jejich odlepení.

4. Výsledky

Zástava oběhu nastala před svědky v 87 %, laická resuscitace byla provedena u 79 % případů, 74 % pacientů mělo komorovou tachykardií/ fibrilaci jako první rytmus na monitoru rychlé záchranné služby nebo na automatickém externím defibrilátoru. Akutní koronární syndrom byl diagnostikován u 53 % pacientů, z nich 76 % podstoupilo revaskularizaci. Celkem 252 (89 %) nemocných se dožilo konce hospitalizace na naší JIP a 168 (59 %) šesti měsíců. Nejčastější příčinou úmrtí bylo ukončení život udržující terapie. Mezi nemocnými, kteří nezemřeli během 72 h po přijetí k hospitalizaci (n = 263), mělo příznivý neurologický výsledek 163 (62 %).

4.1 Načasování koronarografie u pacientů bez elevací ST úseku

Z celkového počtu 158 pacientů bez elevací ST úseku jich 51 (32 %) prodělalo NSTEMI-ACS. *Tabulka 2* ukazuje asociaci jednotlivých klinických charakteristik s provedením či neprovedením emergentní SKG. Třicet sedm pacientů (23 %) podstoupilo emergentní a 48 (30 %) odloženou SKG; 73 (46 %) nemělo koronarografii vůbec. Koronární intervence nebo aortokoronární bypass byly indikovány u 23% nemocných, v 11% případů byla revaskularizace provedena emergentně. Neprokázali jsme statisticky významný rozdíl v přežití či v neurologickém stavu mezi těmi, kteří podstoupili emergentní SKG, oproti těm, u nichž byla SKG odložena, nebo nebyla provedena vůbec.

Pacienti indikovaní k emergentní SKG se lišili oproti těm, kteří byli v úvodu léčení konzervativně, ve vyšším zastoupení laické resuscitace, defibrilovatelného rytmu při prvním zdravotnickém kontaktu a výskytem depresí ST úseku na EKG. Emergentní provedení koronarografie nebylo spojeno s prodloužením mediánu času k dosažení cílové tělesné teploty při hypotermii. Po emergentní SKG byla u jednoho pacienta nutná revize třísla pro hematoma, u jedné nemocné s nemocí kmene levé věnčité tepny došlo po nástřiku kontrastní látkou k rozvoji fibrilace komor. Ve skupině odložené SKG jsme zaznamenali pouze dva hematomy v třísle zvládnuté konzervativně.

Emergentní SKG byla provedena mnohem častěji u pacientů s NSTEMI-ACS (41 % vs. 16 %, $p = 0,001$). Klinický ani neurologický výsledek nebyly závislé na příčině zástavy oběhu.

Tabulka 2 Asociace emergentní koronarografie se vstupními proměnnými a klinickým výsledkem

| | Selektivní koronarografie | | OR (95 % CI) | p |
|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------|--------|
| | Emergentní n = 37 | Primárně konz. n = 121 | | |
| Věk (roky) | 59 ± 13 | 62 ± 17 | 0,5 (0,1-2,6) | 0,37 |
| Muži | 30 (81) | 89 (74) | 1,5 (0,6-3,9) | 0,35 |
| Anamnéza ICHS ^a | 13 (35) | 33 (30) | 1,3 (0,6-2,8) | 0,54 |
| Biomarkery | | | | |
| Laktát vstupně (mmol/l) | 3,5 [1,9-7,3] | 5,0 [2,5-8,0] | 1,0 (0,9-1,1) | 0,37 |
| Hs troponin T vstupně (mg/l) | 0,1 [0,1-0,2] | 0,1 [0,0-0,2] | 1,2 (0,2-9,9) | 0,29 |
| EF levé komory (%) | 41 ± 14 | 43 ± 14 | 0,5 (0,1-2,3) | 0,36 |
| Resuscitace | | | | |
| Přítomnost svědků ^b | 27 (77) | 78 (85) | 0,6 (0,2-1,6) | 0,31 |
| Provedení laické resuscitace | 35 (95) | 95 (79) | 4,8 (1,1-21) | 0,03* |
| KT/KF při první kontaktu | 32 (86) | 73 (60) | 4,2 (1,5-12) | <0,01* |
| Rozšířená resuscitace (min) | 11 [7-26] | 12 [7-21] | 7,3 (0,5-108) | 0,59 |
| Elektrokardiografie | | | | |
| STD ≥ 0,1mV ve ≥ 2 svodech | 21 (57) | 47 (39) | 2,1 (1,0-4,4) | 0,05* |
| RBBB | 10 (27) | 22 (18) | 1,7 (0,7-3,9) | 0,24 |
| Intenzivní péče | | | | |
| TT vstupně (°C) | 35,6 ± 1,0 | 35,5 ± 1,2 | 1,0 (0,6-1,8) | 0,88 |
| TT cíl 32 – 34 °C | 9 (60) | 51 (71) | 0,6 (0,2-2,0) | 0,41 |
| Čas OHCA → cílová TT (h) | 2,1 [1,5-4,1] | 2,3 [1,4-4,0] | 1,0 (0,7-1,3) | 0,82 |
| Čas v cílové TT (h) | 22 [17-26] | 22 [17-27] | 1,0 (0,9-1,0) | 0,87 |
| Revaskularizace | 15 (41) | 21 (18) | 3,2 (1,4-7,2) | <0,01* |
| Šestiměsíční výsledek | | | | |
| Přežití – všichni pacienti | 23 (62) | 64 (53) | 1,5 (0,7-3,1) | 0,32 |
| Přežití – NSTEMI-ACS | 13 (62) | 19 (63) | 0,9 (0,3-3,0) | 0,92 |
| Přežití – bez ACS | 10 (63) | 45 (49) | 1,7 (0,6-5,1) | 0,34 |
| CPC 1-2 – všichni pacienti | 22 (65) | 64 (58) | 1,3 (0,6-3,0) | 0,46 |
| CPC 1-2 – NSTEMI-ACS | 13 (65) | 20 (71) | 0,7 (0,2-2,5) | 0,64 |
| CPC 1-2 – bez ACS | 9 (64) | 44 (53) | 1,6 (0,5-5,2) | 0,43 |

Hodnoty jsou vyjádřeny jako absolutní četnost (%), průměr ± standardní odchylka, nebo medián [dolní kvartil – horní kvartil]. Odds ratio a 95 % CI pro kontinuální proměnné jsou uvedeny pro celý rozsah hodnot regresoru, u biomarkerů a parametrů kontroly teploty na jednotku. CPC bylo posuzováno pouze u pacientů, kteří byli naživu > 72h po OHCA (n = 145). ^a n = 148. ^b n = 127. ACS – acute coronary syndrome, akutní koronární syndrom; CI – confidence interval, konfidenční interval; CPC – Cerebral Performance Category; EF – ejekční frakce; Hs – high sensitivity, ultrasenzitivní; ICHS – ischemická choroba srdeční; KT/KF – komorová tachykardie/fibrilace; NSTEMI-ACS - non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, akutní koronární syndrom bez ST elevací; OHCA – out-of-hospital cardiac arrest, mimomocionální zástava oběhu; OR – odds ratio, poměr šancí; RBBB – right bundle branch blok, blok pravého raménka Tawarova; STD – deprese ST úseku; TT – tělesná teplota.

4.2 Cílové rozmezí teplot při hypotermii

Analýza pacientů s ohledem na cílenou tělesnou teplotu během hypotermie zahrnuje celý soubor nemocných ($n = 283$; *Tabulka 3*). Ačkoliv hypotermie nebyla aktivně zahájena během transportu rychlou záchrannou službou, 71% pacientů mělo tělesnou teplotu ≤ 36 °C při příjezdu do nemocnice.

Skupina s vyšší cílovou teplotou byla oproti skupině s tou nižší průměrně starší, méně často měla anamnézu ICHS a defibrilovatelný rytmus při prvním zdravotnickém kontaktu. Kohorty se však nelišily v době laické ani rozšířené resuscitace, v času do obnovy oběhu ani v proporcí pacientů podstupujících koronární revaskularizaci. Trvalo déle zchladit pacienty $k \leq 34$ °C v porovnání s ≤ 36 °C (4,2 h [2,8 - 5,8 h] oproti 1,1 h [0,7 - 1,9 h]). Naproti tomu, čas k dosažení teploty ≤ 36 °C se nelišil mezi skupinami, což svědčí o stejné rychlosti chlazení. Rozdíl ve skutečně dosažené průměrné teplotě byl 1,1 °C.

Srovnání rozmezí teplot s ohledem na neurologický výsledek ukazuje *Tabulka 3*. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v obou skupinách rozmezí teplot s ohledem na neurologický výsledek včetně kombinovaného ukazatele smrti mozku a ukončení život udržující terapie.

Sedm pacientů v nižším a sedm ve vyšším rozmezí teplot spontánně nabývalo vědomí ještě před dokončením hypotermie. Akutní komplikace vedoucí k přerušení protokolu nastaly u 18 (7 %) zbývajících nemocných ($n = 269$) - objevily se u šesti ze 160 (4 %) pacientů ve skupině 34 - 36 °C oproti 12 ze 109 (11 %) pacientů ve skupině 32 - 34 °C (odds ratio 0,3, 95 % konfidenční interval 0,1-0,9, $p = 0,02$).

Tabulka 3 Klinické charakteristiky a klinický výsledek souboru s ohledem na cílovou tělesnou teplotu při hypotermii

| | Cílové rozmezí teplot | | OR (95 % CI) | p |
|---|-----------------------|----------------------|---------------|----------|
| | 34 – 36°C n = 167 | 32 – 34°C n = 116 | | |
| Věk (roky) | 63 ± 12 | 59 ± 15 | 4,0 (1,1-16) | 0,02* |
| Muži | 130 (78) | 93 (80) | 0,9 (0,5-1,6) | 0,64 |
| Anamnéza ICHS ^a | 44 (27) | 28 (39) | 0,6 (0,3-1,0) | 0,05* |
| Laktát vstupně (mmol/l) | 4,8 [2,6-7,4] | 4,1 [2,6-8,1] | 1,0 (0,9-1,1) | 0,79 |
| EF levé komory (%) | 39 ± 14 | 38 ± 14 | 1,4 (0,4-5,2) | 0,55 |
| Resuscitační parametry | | | | |
| Přítomnost svědků ^b | 143 (86) | 45 (88) | 0,8 (0,3-2,2) | 0,70 |
| Provedení laické resuscitace | 128 (77) | 96 (83) | 0,7 (0,4-1,3) | 0,25 |
| Laická resuscitace (min) | 8 [5-11] | 8 [5-10] | 3,4 (0,4-30) | 0,30 |
| KT/KF při první kontaktu | 116 (69) | 93 (80) | 0,6 (0,3-1,0) | 0,04* |
| Rozšířená resuscitace (min) | 15 [9-23] | 11 [6-22] | 1,2 (0,0-55) | 0,051 |
| Elektrokardiografie | | | | |
| Elevace ST úseku/LBBB | 69 (41) | 56 (48) | 0,8 (0,5-1,2) | 0,25 |
| STD ≥ 0,1mV (≥ 2 svody) | 53 (32) | 50 (43) | 0,6 (0,4-1,0) | 0,051 |
| RBBB | 26 (16) | 18 (16) | 1,0 (0,5-1,9) | 1,00 |
| Hypotermie | | | | |
| TT vstupně (°C) | 35,6 ± 0,9 | 35,4 ± 1,1 | 1,2 (0,9-1,7) | 0,28 |
| TT během hypotermie (°C) | 34,7 ± 0,4 | 33,6 ± 0,5 | 33 (13-105) | <0,0001* |
| Čas ROSC → cílová TT (h) | 1,1 [0,7-1,9] | 4,2 [2,8-5,8] | 0,4 (0,3-0,5) | <0,0001* |
| Čas ROSC → ≤ 36 °C (h) | 1,1 [0,7-1,7] | 1,2 [0,7-2,4] | 0,9 (0,7-1,1) | 0,40 |
| Čas v cílové TT (h) | 21 [17-26] | 22 [15-26] | 1,0 (1,0-1,1) | 0,44 |
| Intenzivní péče | | | | |
| Koronarografie emergentní | 83 (50) | 52 (45) | 1,2 (0,8-2,0) | 0,42 |
| Revaskularizace emergentní | 56 (34) | 40 (34) | 1,0 (0,6-1,6) | 0,90 |
| Revaskularizace odložená | 15 (9) | 14 (12) | 0,7 (0,3-1,6) | 0,41 |
| Potřeba katecholaminů | 107 (69) | 64 (55) | 1,8 (1,1-3,0) | 0,02* |
| Neurologický výsledek | | | | |
| CPC 1-2 | 90 (59) | 73 (66) | 0,7 (0,4-1,2) | 0,21 |
| Úmrtí 180 d smrt mozku/ ukončení život udržující ter- rapie | 54 (32) | 31 (27) | 1,3 (0,8-2,2) | 0,31 |

Hodnoty jsou vyjádřeny jako absolutní četnost (%), průměr ± standardní odchylka, nebo medián [dolní kvartil – horní kvartil]. Odds ratio a 95 % CI pro kontinuální proměnné jsou uvedeny pro celý rozsah hodnot, pouze u biomarkerů a parametrů hypotermie pro jednotku změny v regresoru. CPC bylo posuzováno pouze u pacientů, kteří byli naživu > 72 h po přijetí (n = 263). ^a n = 237. ^b n = 217. CI – confidence interval, konfidenční interval; CPC – Cerebral Performance Category; EF – ejekční frakce; ICHS – ischemická choroba srdeční; KT/KF – komorová tachykardie/fibrilace; LBBB – left bundle branch block, blok levého raménka Tawarova; OR – odds ratio, poměr šancí; RBBB – right bundle branch blok, blok pravého raménka Tawarova; ROSC – return of spontaneous circulation; návrat spontánního oběhu; STD – deprese ST úseku; TT – tělesná teplota.

4.3 Prognostické parametry

Distribuci CPC v našem souboru pacientů ukazuje *Obrázek 2*. Zatímco pacienti s nejlepším dosaženým neurologickým stavem 72 hodin až 180 dní od příjmu k hospitalizaci v kategorii CPC 1-2 nejčastěji umírali na infarkt myokardu, pacienti s nejlepším dosaženým skóre CPC 3-4 na ukončení život udržující léčby. Ve skupině se špatným neurologickým výsledkem zemřeli čtyři pacienti na smrt mozku. *Tabulka 4* porovnává nejlepší dosažené CPC skóre v závislosti na klinických proměnných.

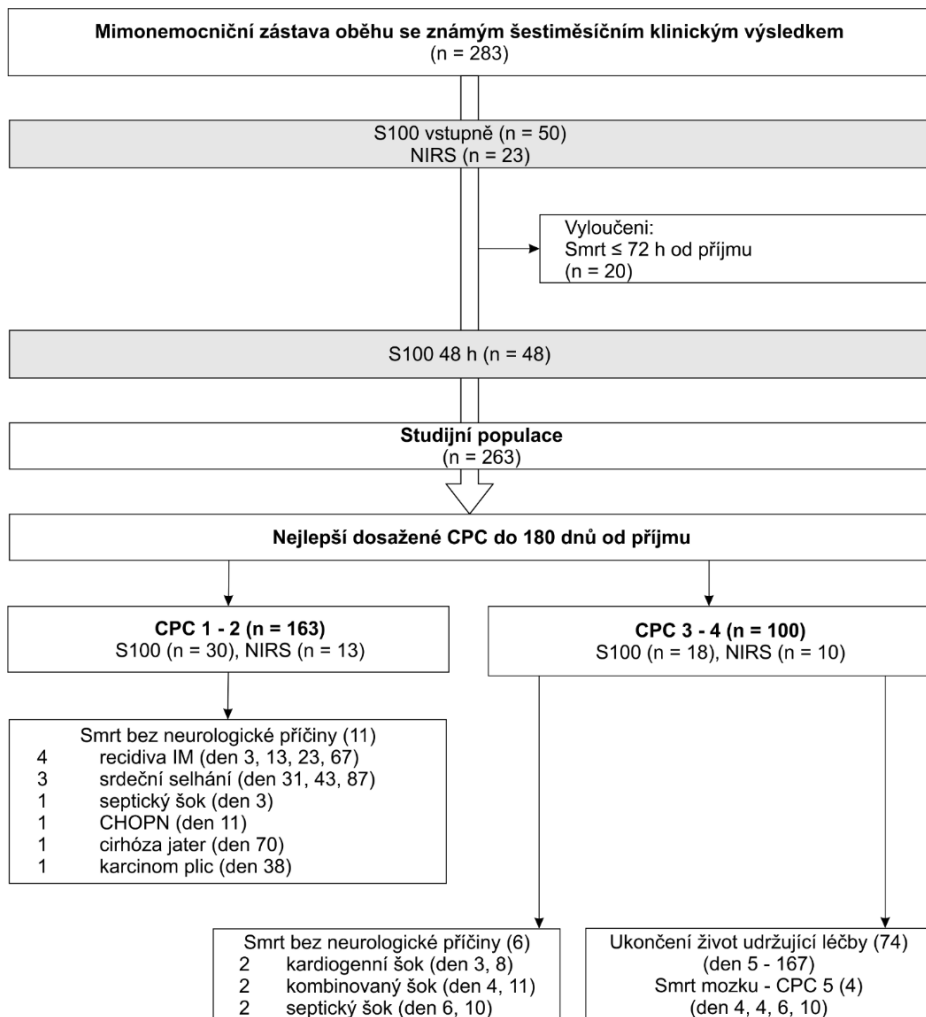
Protein S100

Z 48 pacientů mělo 30 (63 %) příznivý neurologický výsledek (CPC 1-2) a 18 (38 %) nepříznivý výsledek (CPC 3-4) šest měsíců po OHCA (*Obrázek 2*). Dvačet pacientů zemřelo (42 %), z nich 15 na ireverzibilní poškození mozku.

Prokázali jsme asociaci mezi hladinou S100 za 48 h po přijetí s nejlepším CPC během šesti měsíců (*Tabulka 4*). Na druhou stranu nejlepší neurologický výsledek není závislý na hladině S100 při přijetí k hospitalizaci. V mnohorozměrné logistické regresi byla vyšší hladina proteinu S100 za 48 h nejsilnějším prediktorem CPC 3-4 (pro vzestup hladiny o 0,1 $\mu\text{g/l}$ je odds ratio 26 [95 % konfidenční interval 1,6 - 8457], $p = 0,0005$). Plocha pod ROC křivkou pro hladiny S100 za 48 h v predikci šestiměsíčního CPC je 0,85 (konfidenční interval 0,74 - 0,96) (*Obrázek 3*). Za 48 h po příjmu k hospitalizaci měla hladina S100 $\geq 0,37 \mu\text{g/l}$ 100 % specifitu a 39 % sensitivitu v predikci nepříznivého šestiměsíčního neurologického výsledku.

Regionální saturace mozku kyslíkem

Z 23 pacientů mělo 13 (57 %) příznivý neurologický výsledek (CPC 1-2) a deset (43 %) nepříznivý výsledek (CPC 3-4) šest měsíců po OHCA (*Obrázek 2*). Dvanáct pacientů zemřelo (52 %), z nich deset na ireverzibilní poškození mozku. Neprokázali jsme asociaci mezi nejlepším CPC během šesti měsíců a $r\text{SO}_2$ při přijetí k hospitalizaci, průměrem $r\text{SO}_2$ v prvních pěti minutách ani 24 hodinách od zahájení záznamu regionálních saturací mozku (*Tabulka 4*). *Obrázek 4* ukazuje mediány $r\text{SO}_2$ v prvních 48 h hospitalizace v závislosti na nejlepším dosaženém CPC během šesti měsíců. I když se mezikvartilová rozpětí regionálních saturací v obou skupinách (CPC 1-2 oproti 3-4) překrývají, v zobecněném aditivním modelu je patrný rozdílný časový trend $r\text{SO}_2$, kdy zejména v prvních 24 h hospitalizace jsou $r\text{SO}_2$ ve skupině CPC 3-4 vyšší a více fluktuují.



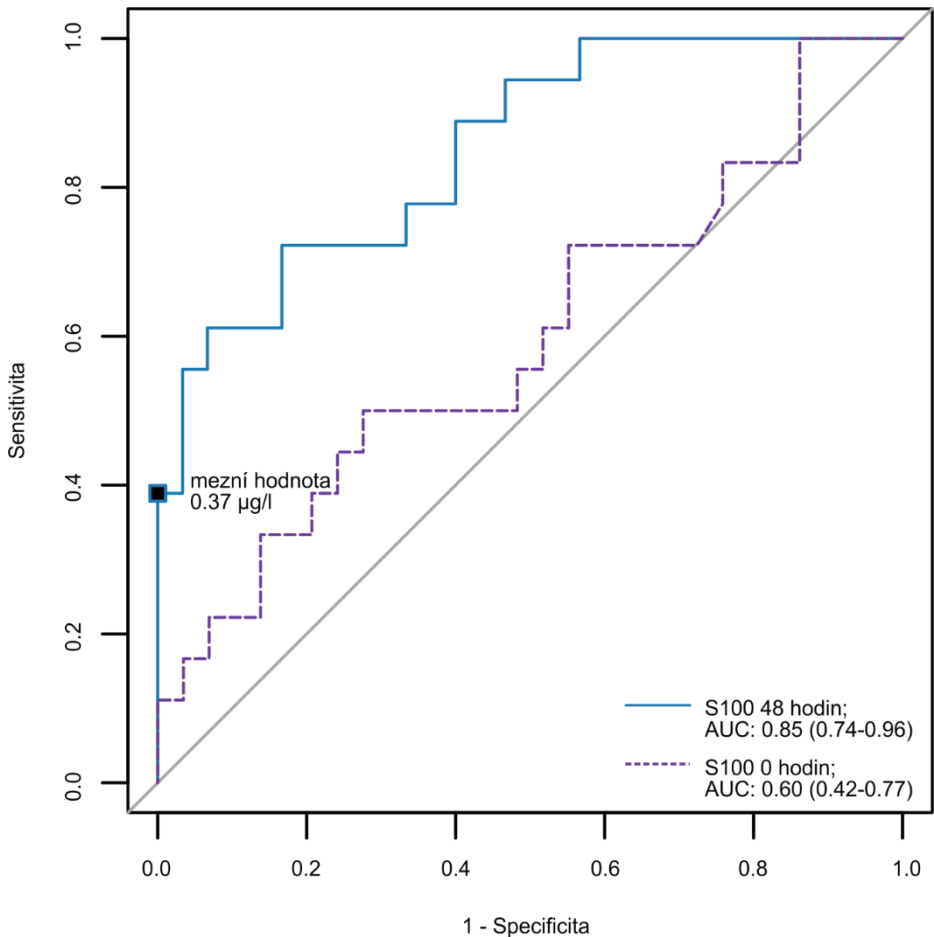
Obrázek 2 Distribuce CPC v našem souboru

CPC - Cerebral Performance Category; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; IM – infarkt myokardu; NIRS - near-infrared spectroscopy, spektroskopie v blízké infračervené oblasti.

Tabulka 4 Závislost nejlepšího šestiměsíčního neurologického skóre a mortality na klinických proměnných

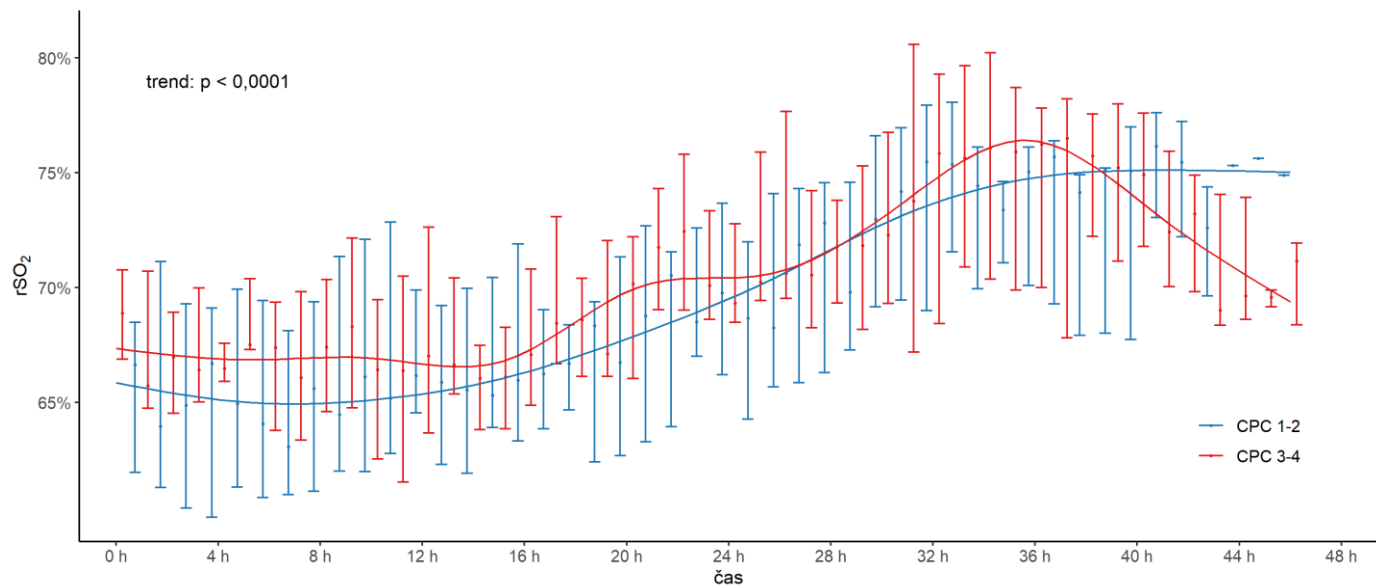
| | Nejlepší CPC | | Odds ratio (konfidenční interval) | p |
|--|--------------------|--------------------|--------------------------------------|----------|
| | CPC 3-4 n = 100 | CPC 1-2 n = 163 | | |
| Věk (roky) | 65 ± 11 | 59 ± 15 | 1,0 (1,0-1,1) | 0,0001* |
| Muži | 87 (87) | 120 (74) | 2,4 (1,2-4,7) | 0,01* |
| Anamnéza ICHS ^a | 33 (41) | 33 (24) | 2,3 (1,2-4,1) | <0,01* |
| Resuscitační charakteristiky | | | | |
| Přítomnost svědků ^b | 68 (84) | 110 (91) | 0,5 (0,2-1,2) | 0,13 |
| Provedení laické resuscitace | 76 (76) | 133 (82) | 0,7 (0,4-1,3) | 0,23 |
| KT/KF při prvním kontaktu | 51 (51) | 146 (90) | 0,1 (0,1-0,2) | <0,0001* |
| Rozšířená resuscitace (min) | 17 [13-26] | 10 [5-20] | 1,0 (1,0-1,1) | <0,0001* |
| Normální fotoreakce vstupně ^c | 72 (90) | 106 (90) | 1,0 (0,4-2,6) | 0,97 |
| Elektrokardiografie | | | | |
| ST elevace nebo LBBB | 41 (41) | 77 (47) | 0,8 (0,5-1,3) | 0,32 |
| STD ≥ 0,1mV ve ≥ 2 svodech | 52 (52) | 42 (26) | 3,1 (1,8-5,3) | <0,0001* |
| RBBB | 17 (17) | 22 (14) | 1,3 (0,7-2,6) | 0,44 |
| EF levé komory (%) | 41 ± 14 | 37 ± 14 | 1,0 (1,0-1,0) | 0,05* |
| Biomarkery | | | | |
| Laktát vstupně (mmol/l) | 5,1 [3,7-8,2] | 3,2 [2,2-5,9] | 1,2 (1,1-1,3) | <0,0001* |
| S100 vstupně (µg/l) ^d | 2,6 [1,1-3,9] | 2,1 [1,1-3,7] | 1,0 (1,0-1,0) | 0,48 |
| S100 48 h (µg/l) ^e | 0,3 [0,1-1,0] | 0,1 [0,1-0,1] | 2,7 (1,5-6,2) | <0,0001* |
| Spektroskopie^f | | | | |
| rSO ₂ : vstupní (%) | 72 [67-74] | 67 [65-73] | 1,2 (1,0-1,5) | 0,24 |
| rSO ₂ : \bar{x} (5 min od napojení) (%) | 72 [66-74] | 67 [65-72] | 1,2 (0,9-1,5) | 0,21 |
| rSO ₂ : \bar{x} (24 h od napojení) (%) | 68 [66-70] | 66 [62-71] | 1,1 (0,9-1,4) | 0,24 |
| Intenzivní péče | | | | |
| Tělesná teplota vstupně (°C) | 35,4 ± 1,2 | 35,5 ± 0,9 | 0,9 (0,7-1,3) | 0,75 |
| ROSC → zahájení chlazení (h) | 0,8 [0,5-1,1] | 0,8 [0,4-1,1] | 1,2 (0,8-1,8) | 0,46 |
| ROSC → cílová teplota (h) | 1,4 [0,9-2,8] | 2,5 [0,9-4,5] | 0,8 (0,7-0,9) | 0,01* |
| Teplota během hypotermie (°C) | 34,0 ± 0,7 | 34,0 ± 0,7 | 0,9 (0,6-1,5) | 0,78 |
| Potřeba katecholaminů ^g | 66 (68) | 85 (55) | 1,7 (1,0-2,9) | 0,04* |

Hodnoty jsou vyjádřeny jako absolutní četnost (%), průměr ± standardní odchylka, nebo medián [dolní kvartil – horní kvartil]. Odds ratio a 95 % konfidenční interval pro kontinuální proměnné jsou uvedeny pro jednotku změny v regresoru mimo hladin S100, kde je kalkulace provedena pro rozdíl 0,1 µg/l. CPC bylo posuzováno pouze u pacientů, kteří byli naživu > 72h po přijetí k hospitalizaci (n = 263). ^a n = 237. ^b n = 217. ^c n = 213. ^d n = 50. ^e n = 48. ^f n = 23. ^g n = 251. CPC – Cerebral Performance Category; EF – ejekční frakce; ICHS – ischemická choroba srdeční; KT/KF – komorová tachykardie/fibrilace; LBBB – left bundle branch block, blok levého raménka Tawarova; RBBB – right bundle branch block, blok pravého raménka Tawarova; ROSC – return of spontaneous circulation; návrat spontánního oběhu; rSO₂ regionální saturace mozku kyslíkem; STD – deprese ST úseku.



Obrázek 3 ROC křivka pro protein S100 v predikci neurologického výsledku

V rámci analýzy bylo určeno nejlepší (numericky nejnižší) CPC skóre mezi 72 h po příjmu k hospitalizaci a šesti měsíci, toto skóre bylo dichotomizováno na CPC 1-2 vs. 3-4. Následně byla nakreslena ROC křivka pro S100 při příjmu k hospitalizaci (0 h) a za 48 h pro tento dichotomický neurologický výsledek. Poté byly spočteny odpovídající plochy pod křivkou s 95 % konfidenčními intervaly (v závorkách). AUC - Area Under the Curve, plocha pod křivkou; CPC - Cerebral Performance Category; ROC - Receiver Operating Characteristic, prahová operační charakteristika.



Obrázek 4 Časový vývoj regionální saturace mozku kyslíkem v závislosti na neurologickém výsledku

K analýze bylo určeno nejlepší (numericky nejnižší) CPC skóre mezi 72 h po příjmu k hospitalizaci a šesti měsíci, toto skóre bylo dichotomizováno na CPC 1-2 vs. 3-4. Byly spočteny průměrné hodinové rSO_2 pro každého pacienta a následně vykresleny mediány a mezikvartilová rozpětí těchto průměrných hodnot do grafu pro obě dichotomizované skupiny. Poté byla metodou zobecněného aditivního modelu modelována křivka pro časový trend rSO_2 v obou skupinách a spočtena významnost hladkých členů. CPC – Cerebral Performance Category; rSO_2 - regionální saturace mozku kyslíkem.

5. Diskuze

5.1 Načasování koronarografie u pacientů bez elevací ST úseku

U pacientů bez elevací ST úseku nebo LBBB se nezávisle na etiologii OHCA mortalita ani neurologický výsledek neliší mezi skupinou referovanou k emergentní SKG a tou, u níž na základě klinického úsudku bylo primárně postupováno konzervativně.

K indikaci okamžité koronarografie v našem souboru lékařů vedlo provedení laické resuscitace v místě zástavy, přítomnost defibrilovatelného rytmu a depresí ST úseku na EKG. Klinické rozhodnutí o emergentním provedení SKG či primárně konzervativním postupu však neovlivnilo šestiměsíční mortalitu ani neurologického stav.

Nabízejí se tato vysvětlení pro výše uvedená zjištění:

- (1) načasování SKG má pouze okrajový vliv na výsledek komatózních pacientů po OHCA s NSTEMI-ACS;
- (2) provedení laické resuscitace, přítomnost defibrilovatelného rytmu při prvním kontaktu a depresí úseku ST na vstupním EKG vedly ošetřující lékaře k rozpoznání pacientů s NSTEMI-ACS s předpokládaným příznivým neurologickým výsledkem. U těchto nemocných tak emergentní SKG mohla mít skutečný benefit; následně tak měla tato skupina pacientů stejný klinický výsledek jako skupina s konzervativním postupem v úvodu hospitalizace.

Jednu z prvních observačních studií o absenci benefitu emergentní SKG u nemocných v bezvědomí po OHCA bez elevací ST úseku na EKG jsme publikovali v roce 2015 [34]. V letech 2019 a 2021 byly zveřejněny výsledky dvou randomizovaných studií srovnávajících okamžitě nebo odložené provedení SKG až po neurologickém zotavení [35,36]. Tyto práce nejenže neprokázaly rozdíl v krátkodobé mortalitě mezi skupinami, emergentní provedení SKG v nich dokonce vedlo k *numericky* nižšímu přežívání a k významnému prodloužení doby do cílové tělesné teploty při chlazení pacientů. V návaznosti na tato zjištění by mělo být zváženo odložené provedení SKG, tj. po ozřejmění příznivého neurologického stavu po OHCA [37].

Analýza našeho registru je přínosná z těchto důvodů:

- (1) potvrzuje výsledky randomizovaných studií ve smyslu absence benefitu emergentní SKG, a to na datech z reálné medicínské praxe;
- (2) prodlužuje sledování a hodnotí klinický stav za šest měsíců po OHCA u všech pacientů;
- (3) ukazuje, že na rozdíl od velkých randomizovaných studií, nevede provedení okamžité SKG k prodloužení doby do dosažení cílové tělesné teploty bě-

hem hypotermie; navíc poskytuje informace o minimu komplikací ve skupině emergentní SKG, a tak o její bezpečnosti.

Naše studie je limitována retrospektivním designem a menším souborem pacientů. Současně jsme si vědomi selekční bias - naše instituce je totiž terciárním kardiologickým pracovištěm. Některé posádky rychlé záchranné služby tak mohly do našeho centra preferenčně směřovat pacienty se suspektní kardiální etiologií zástavy oběhu. Srdeční příčinu zástavy však lze předpokládat u téměř všech pacientů po netraumatické OHCA.

5.2 Cílové rozmezí teplot při hypotermii

Naše analýza neprokazuje rozdíl mezi šestiměsíčním neurologickým výsledkem mezi komatózními pacienty po OHCA s hypotermií cílenou na 34 – 36 °C oproti 32 – 34 °C. Zdá se však, že udržování rozmezí vyšších teplot je bezpečnější, protože tito nemocní mají méně akutních klinických komplikací.

V animálních studiích bylo demonstrováno, že hypotermie cílená na 32 – 34 °C po obnově oběhu zmenšuje poškození mozku snížením metabolismu neuronů, systémového zánětu a ischemicko-reperfúzního poškození [38-41]. Tyto nálezy byly před dvěma dekádami klinicky potvrzeny randomizovanými studiemi u pacientů v bezvědomí po OHCA: nemocní s hypotermií cílenou na 32 – 34 °C po dobu 12 – 24 h měli lepší neurologický výsledek v porovnání s těmi, kteří nebyli vůbec chlazení [14,15]. Na základě těchto prací se v posledních desetiletích stala kontrola teploty standardem léčby pro všechny pacienty [17,42,43].

Udržování konkrétní cílové teploty v pásmu hypotermie však bylo a je stále kontroverzní [17,42]. Zatímco pokles teploty vede k proporcionálnímu poklesu metabolismu mozku [44], současně dochází k nárůstu akutních komplikací - je možné, že některé z nich antagonizují klinický benefit hypotermie.

Velká randomizovaná studie srovnávající cílovou teplotu 33 °C proti 36 °C neprokázala rozdíl mezi mortalitou a neurologickým postižením za šest měsíců po zástavě [21]. Později se v naší publikované analýze registru pacientů po OHCA (n = 175) nelišilo přežívání či neurologický výsledek mezi rozmezím teplot 34 – 36 °C oproti 32 – 34 °C, ve skupině s nižší teplotou se však vyskytlo více akutních komplikací [45]. Recentně prezentované výsledky zatím největší randomizované studie v oblasti kontroly teploty po OHCA ukazují na stejnou účinnost hypotermie na 33 °C jako normotermie při zabránění teplotě jádra > 37,7 °C [16]; v návaznosti na tato data je nyní doporučována aktivní monitorace

tělesné teploty s předcházením horečky po dobu 72 h, není však navržena konkrétní tělesná teplota v rozmezí 32 – 37,7 °C [17].

Naše studie poskytuje důležitá data z reálné medicínské praxe. V souladu se studií Nielsena et al. [21] nepřináší nižší cílová tělesná teplota žádný benefit pro komatózní pacienty po OHCA. Naopak, její udržování vede častěji k akutním klinickým komplikacím.

Limitací naší studie je observační design a nízký počet nemocných. Výběrovou chybou je referování pacientů posádkami rychlé záchranné služby (viz výše). Další výběrová chyba vznikla na základě času zařazení do registru – v posledních letech, kdy byly cíleny vyšší teploty během hypotermie, došlo k pokrokům v intenzivní péči, častějšímu používání lékových stentů či chladících katetrů. Těmi je tělesná teplota mnohem přesněji regulována, avšak chybí důkazy o ovlivnění prognózy pacientů [46,47].

5.3 Prognostické parametry

V homogenní populaci přeživších po OHCA v bezvědomí podstupujících hypotermii je vyšší hladina proteinu S100 za 48 h po příjmu k hospitalizaci nejsilnějším nezávislým prediktorem nepříznivého šestiměsíčního CPC. Na druhou stranu, nejlepší neurologický výsledek není závislý na hladině S100 při přijetí k hospitalizaci ani na žádné z námi analyzovaných hodnot rSO₂ měřených nad frontálním kortexem. Užitím mezní hodnoty proteinu S100 $\geq 0,37 \mu\text{g/l}$ můžeme určit nepříznivý neurologický výsledek s 39 % senzitivitou a 100 % specificitou. Tento biomarker tak může významně pomoci v neurologické prognostikaci, zvláště u pacientů, kteří jsou stále v bezvědomí 48 h po zástavě oběhu.

Výhodou biomarkerů nad ostatními prognostickými modalitami jsou kvantitativní výsledky a nezávislost na analgosedaci [24]. Námi analyzovaný konkrétní typ proteinu S100 (S100B) se exprimuje zejména v astrocytech centrální nervové soustavy [48,49]. Extracerebrálně se uvolňuje mimo jiné z myofibril kosterního svalstva, chondrocytů a adipocytů [50,51]. Tyto zdroje se mohou podílet na falešné pozitivitě vyšších vstupních hladin S100 u pacientů po OHCA, protože součástí standardní KPR je nepřímá srdeční masáž. V naší kohortě pacientů nepredikovali hladiny S100 při přijetí k hospitalizaci neurologický výsledek.

Asociace mezi 48 h sérovou hladinou S100 a neurologickým výsledkem námi byla publikována v roce 2021 [52] a koresponduje s přechozími observačními studiemi, kde S100 měřený v různých časech po cirkulační zástavě predikoval neurologický stav [53-69]; avšak pouze několik studií prokázalo

asociaci i v mnohorozměrné analýze [62,67-69]. Dodnes veškerá publikovaná evidence má nedostatky, protože zahrnovala heterogenní populace pacientů [53-58], často nebyla rutinně provedena kontrola teploty, která je aktuálně standardem poresuscitační péče [58-63,68-72], některé studie navíc zahrnovaly mortalitu ze všech příčin jako součást kombinovaného cílového ukazatele [54,64,69], nebo příčiny smrti nebyly v těchto pracích vůbec zkoumány [55-57,62,63,65-68,71,72], což vede k bias chybné klasifikace, protože hladina S100 reflektuje neurologické poškození, nemůže být tedy markerem smrti z jiných než neurologických příčin.

Žádná z námi analyzovaných hodnot regionální saturace mozku nedokázala předpovědět nejlepší neurologický výsledek pacientů během šesti měsíců. Nedostatkem studií zabývajících se regionální saturací mozku po resuscitaci v predikci neurologického výsledku je opět zahrnutí smrti ze všech příčin jako CPC 5 do kombinovaného ukazatele nepříznivé neurologické prognózy (viz výše) [26,28-30]. Zdá se, že *vstupní* rSO₂ koreluje s CPC skóre pouze při mezní hodnotě < 42 % pro nepříznivý neurologický výsledek [26], tak nízká hodnota však nebyla v našem souboru v úvodu vůbec zaznamenána. Námi zjištěná absence signifikantního rozdílu v hodnotách rSO₂ mezi skupinami je analogická výsledkům dalších studií [29,30].

Naše výsledky mají své limity. Ačkoliv jsme prokázali nezávislou asociaci mezi hladinou proteinu S100 a neurologickým výsledkem po adjustaci na další nezávislé proměnné, menší velikost souboru pacientů se promítla do širších konfidenčních intervalů ve statistické analýze. Stejně jako v předchozích oddílech této práce je přítomna výběrová chyba - lze předpokládat, že do naší nemocnice byli přednostně referováni pacienti s kardiální etiologií cirkulační zástavy a zjevné případy nekardiální příčiny OHCA byly transportovány na JIP jiných nemocnic. Tato bias však může být považována za výhodu, jelikož způsobila vysokou homogenitu populace. Naše výsledky tak mohou být lépe aplikovány na klinickou praxi kardiologických JIP. V neposlední řadě mohou být naše výsledky S100 ovlivněny automatizovanou metodou elektrochemiluminiscenční imunoanalytické sady Elecsys S100[®], která je však senzitivnější a rychlejší v porovnání se sadami jiných výrobců [73].

6. Závěry

Provedení emergentní SKG u pacientů v kómatu po srdeční zástavě bez elevací ST úseku nebo LBBB na EKG nebylo asociováno s lepším střednědobým přežíváním ani neurologickým výsledkem v porovnání s pacienty léčenými iniciálně konzervativně, u kterých byla SKG indikována až po neurologickém zotavení po terapeutické hypotermii. Oproti velkým randomizovaným studiím však emergentní načasování SKG nevedlo k poškození pacientů – k prodlevě do dosažení účinné hypotermie, ani k vyššímu výskytu komplikací.

Terapeutická hypotermie cílená na 34 – 36 °C je asociovaná s podobným neurologickým výsledkem, ale nižším výskytem akutních komplikací, než hypotermie cílená na 32 – 34 °C. Výsledky dosud největší randomizované studie neprokazující benefit hypotermie oproti „řízené normotermii“ jsou v kontradikci s animálními studiemi a je třeba objasnit tento rozpor. Je nutný další výzkum k určení optimálního rozmezí cílových hodnot při kontrole teploty.

V homogenní populaci přeživších po OHCA v bezvědomí podstupujících hypotermii jsou vyšší hladiny proteinu S100 za 48 h po příjmu k hospitalizaci asociovány s nepříznivým šestiměsíčním CPC. Sérová hladina proteinu S100 je navíc nezávislá na podávané analgosedaci, a tak je zvláště nápomocná u pacientů v bezvědomí po ukončení intervence kontroly teploty. Na druhou stranu, regionální saturace O₂ nad frontálním kortexem při vyšetření spektroskopii v blízké infračervené oblasti není v podmínkách kardiologické JIP v prognostikaci přínosná.

7. Seznam použité literatury

- [1] CUMMINS, R. O. Automated external defibrillators and ACLS: a new initiative from the American Heart Association. *The American journal of emergency medicine*. 1991, **9**(1), 91-94. ISSN 0735-6757.
- [2] WAALEWIJN, R. A., M. A. NIJPELS, J. G. TIJSSEN a R. W. KOSTER. Prevention of deterioration of ventricular fibrillation by basic life support during out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2002, **54**(1), 31-36. ISSN 0300-9572.
- [3] SOAR, J., B. W. BOTTIGER, P. CARLI, K. COUPER, C. D. DEAKIN, T. DJARV, C. LOTT, T. OLASVEENGEN, P. PAAL, T. PELLIS, G. D. PERKINS, C. SANDRONI a J. P. NOLAN. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021, **161**, 115-151. ISSN 0300-9572.
- [4] MOULAERT, V. R., J. A. VERBUNT, C. M. VAN HEUGTEN a D. T. WADE. Cognitive impairments in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation*. 2009, **80**(3), 297-305. ISSN 0300-9572.
- [5] BERDOWSKI, J., R. A. BERG, J. G. TIJSSEN a R. W. KOSTER. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*. 2010, **81**(11), 1479-1487. ISSN 0300-9572.
- [6] GRASNER, J. T., J. HERLITZ, R. W. KOSTER, F. ROSELL-ORTIZ, L. STAMATAKIS a L. BOSSAERT. Quality management in resuscitation--towards a European cardiac arrest registry (EuReCa). *Resuscitation*. 2011, **82**(8), 989-994. ISSN 0300-9572.
- [7] GRASNER, J. T. a L. BOSSAERT. Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries are revealing. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*. 2013, **27**(3), 293-306. ISSN 1521-6896.
- [8] ZANUTTINI, D., I. ARMELLINI, G. NUCIFORA, M. T. GRILLO, G. MOROCUTTI, E. CARCHIETTI, G. TRILLO, L. SPEDICATO, G. BERNARDI a A. PROCLEMER. Predictive value of electrocardiogram in diagnosing acute coronary artery lesions among patients with out-of-hospital-cardiac-arrest. *Resuscitation*. 2013, **84**(9), 1250-1254. ISSN 0300-9572.
- [9] VOICU, S., G. SIDERIS, N. DEYE, J. G. DILLINGER, D. LOGEART, C. BROCHE, B. VIVIEN, P. Y. BRUN, D. D. CAPAN, S. MANZO-SILBERMAN, B. MEGARBANE, F. J. BAUD a P. HENRY. Role of cardiac troponin in the diagnosis of acute myocardial infarction in comatose patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012, **83**(4), 452-458. ISSN 0300-9572.
- [10] HICKS, S. D., D. B. DEFRANCO a C. W. CALLAWAY. Hypothermia during reperfusion after asphyxial cardiac arrest improves functional recovery and selectively alters stress-induced protein expression. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2000, **20**(3), 520-530. ISSN 0271-678X.
- [11] XIAO, F., P. SAFAR a A. RADOVSKY. Mild protective and resuscitative hypothermia for asphyxial cardiac arrest in rats. *The American journal of emergency medicine*. 1998, **16**(1), 17-25. ISSN 0735-6757.
- [12] STERZ, F., P. SAFAR, S. TISHERMAN, A. RADOVSKY, K. KUBOYAMA a K. OKU. Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. *Critical care medicine*. 1991, **19**(3), 379-389. ISSN 0090-3493.
- [13] SAFAR, P., F. XIAO, A. RADOVSKY, K. TANIGAWA, U. EBMEYER, N. BIRCHER, H. ALEXANDER a S. W. STEZOSKI. Improved cerebral resuscitation from cardiac arrest in dogs with mild hypothermia plus blood flow promotion. *Stroke*. 1996, **27**(1), 105-113. ISSN 0039-2499.
- [14] HYPOTHERMIA AFTER CARDIAC ARREST STUDY, G. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *The New England journal of medicine*. 2002, **346**(8), 549-556. ISSN 0028-4793.
- [15] BERNARD, S. A., T. W. GRAY, M. D. BUIST, B. M. JONES, W. SILVESTER, G. GUTTERIDGE a K. SMITH. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest

with induced hypothermia. *The New England journal of medicine*. 2002, **346**(8), 557-563. ISSN 0028-4793.

- [16] DANKIEWICZ, J., T. CRONBERG, G. LILJA, J. C. JAKOBSEN, H. LEVIN, S. ULLEN, C. RYLANDER, M. P. WISE, M. ODDO, A. CARIOU, J. BELOHLAVEK, J. HOVDENES, M. SAXENA, H. KIRKEGAARD, P. J. YOUNG, P. PELOSI, C. STORM, F. S. TACCONI, M. JOANNIDIS, C. CALLAWAY, G. M. EASTWOOD, M. P. G. MORGAN, P. NORDBERG, D. ERLINGE, A. D. NICHOL, M. S. CHEW, J. HOLLENBERG, M. THOMAS, J. BEWLEY, K. SWEET, A. M. GREJS, S. CHRISTENSEN, M. HAENGGI, A. LEVIS, A. LUNDIN, J. DURING, S. SCHMIDBAUER, T. R. KEEBLE, G. V. KARAMASIS, C. SCHRAG, E. FAESSLER, O. SMID, M. OTAHAL, M. MAGGIORINI, P. D. WENDEL GARCIA, P. JAUBERT, J. M. COLE, M. SOLAR, O. BORGQUIST, C. LEITHNER, S. ABED-MAILLARD, L. NAVARRA, M. ANNBORN, J. UDNEN, I. BRUNETTI, A. AWAD, P. MCGUIGAN, R. BJORKHOLT OLSEN, T. CASSINA, P. VIGNON, H. LANGELAND, T. LANGE, H. FRIBERG, N. NIELSEN a T. T. M. T. INVESTIGATORS. Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *The New England journal of medicine*. 2021, **384**(24), 2283-2294. ISSN 0028-4793.
- [17] SANDRONI, C., J. P. NOLAN, L. W. ANDERSEN, B. W. BOTTIGER, A. CARIOU, T. CRONBERG, H. FRIBERG, C. GENBRUGGE, G. LILJA, P. T. MORLEY, N. NIKOLAOU, T. M. OLASVEENGEN, M. B. SKRIFVARS, F. S. TACCONI a J. SOAR. ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. *Intensive care medicine*. 2022. ISSN 0342-4642.
- [18] LAVER, S., C. FARROW, D. TURNER a J. NOLAN. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive care medicine*. 2004, **30**(11), 2126-2128. ISSN 0342-4642.
- [19] LEMIALE, V., F. DUMAS, N. MONGARDON, O. GIOVANETTI, J. CHARPENTIER, J. D. CHICHE, P. CARLI, J. P. MIRA, J. NOLAN a A. CARIOU. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive care medicine*. 2013, **39**(11), 1972-1980. ISSN 0342-4642.
- [20] DRAGANCEA, I., M. RUNDGREN, E. ENGLUND, H. FRIBERG a T. CRONBERG. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013, **84**(3), 337-342. ISSN 0300-9572.
- [21] 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-JEPPESSEN, 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, H. FRIBERG a T. T. M. T. INVESTIGATORS. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *The New England journal of medicine*. 2013, **369**(23), 2197-2206. ISSN 0028-4793.
- [22] SAMANIEGO, E. A., M. MLYNASH, A. F. CAULFIELD, I. EYNGORN a C. A. WIJMAN. Sedation confounds outcome prediction in cardiac arrest survivors treated with hypothermia. *Neurocritical care*. 2011, **15**(1), 113-119. ISSN 1541-6933.
- [23] GRENVIK, A. a P. SAFAR. *Brain failure and resuscitation: Clinics in critical care medicine*. New York: Churchill Livingstone, 1981. ISBN 0443081433.
- [24] NOLAN, J. P., C. SANDRONI, B. W. BOTTIGER, A. CARIOU, T. CRONBERG, H. FRIBERG, C. GENBRUGGE, K. HAYWOOD, G. LILJA, V. R. M. MOULAERT, N. NIKOLAOU, T. MARIERO OLASVEENGEN, M. B. SKRIFVARS, F. TACCONI a J. SOAR. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care. *Resuscitation*. 2021, **161**, 220-269. ISSN 0300-9572.
- [25] MURKIN, J. M. Cerebral oximetry: monitoring the brain as the index organ. *Anesthesiology*. 2011, **114**(1), 12-13. ISSN 0003-3022.
- [26] ITO, N., K. NISHIYAMA, C. W. CALLAWAY, T. ORITA, K. HAYASHIDA, H. ARIMOTO, M. ABE, T. ENDO, A. MURAI, K. ISHIKURA, N. YAMADA, M. MIZOBUCHI, H. ANAN,

- K. OKUCHI, H. YASUDA, T. MOCHIZUKI, Y. TSUJIMURA, T. NAKAYAMA, T. HATANAKA, K. NAGAO a J. P. R. INVESTIGATORS. Noninvasive regional cerebral oxygen saturation for neurological prognostication of patients with out-of-hospital cardiac arrest: a prospective multicenter observational study. *Resuscitation*. 2014, **85**(6), 778-784. ISSN 0300-9572.
- [27] AHN, A., J. YANG, L. INIGO-SANTIAGO a S. PARNIA. A feasibility study of cerebral oximetry monitoring during the post-resuscitation period in comatose patients following cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014, **85**(4), 522-526. ISSN 0300-9572.
- [28] STORM, C., C. LEITHNER, A. KRANNICH, A. WUTZLER, C. J. PLONER, L. TRENKMANN, S. VON RHEINBARBEN, T. SCHROEDER, F. LUCKENBACH a J. NEE. Regional cerebral oxygen saturation after cardiac arrest in 60 patients--a prospective outcome study. *Resuscitation*. 2014, **85**(8), 1037-1041. ISSN 0300-9572.
- [29] JAKKULA, P., J. HASTBACKA, M. REINIKAINEN, V. PETTILA, P. LOISA, M. TIAINEN, E. WILKMAN, S. BENDEL, T. BIRKELUND, A. PULKKINEN, M. BACKLUND, S. HEINO, S. KARLSSON, H. KOPPONEN a M. B. SKRIFVARS. Near-infrared spectroscopy after out-of-hospital cardiac arrest. *Critical care*. 2019, **23**(1), 171. ISSN 1364-8535.
- [30] BOUGLE, A., F. DAVIAUD, W. BOUGOUIN, A. RODRIGUES, G. GERI, T. MORICHAU-BEAUCHANT, L. LAMHAUT, F. DUMAS a A. CARIOU. Determinants and significance of cerebral oximetry after cardiac arrest: A prospective cohort study. *Resuscitation*. 2016, **99**, 1-6. ISSN 0300-9572.
- [31] CUMMINS, R. O., D. A. CHAMBERLAIN, N. S. ABRAMSON, M. ALLEN, P. J. BASKETT, L. BECKER, L. BOSSAERT, H. H. DELOOZ, W. F. DICK, M. S. EISENBERG a ET AL. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation*. 1991, **84**(2), 960-975. ISSN 0009-7322.
- [32] 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, S. L. KRONICK a A. AMERICAN HEART. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010, **122**(18 Suppl 3), S768-786. ISSN 0009-7322.
- [33] NOLAN, J. P., J. SOAR, D. A. ZIDEMAN, D. BIARENT, L. L. BOSSAERT, C. DEAKIN, R. W. KOSTER, J. WYLLIE, B. BOTTIGER a E. R. C. G. W. GROUP. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2010, **81**(10), 1219-1276. ISSN 0300-9572.
- [34] KLEISSNER, M., M. SRAMKO, J. KOHOUTEK, J. KAUTZNER a J. KETTNER. Impact of urgent coronary angiography on mid-term clinical outcome of comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors presenting without ST-segment elevation. *Resuscitation*. 2015, **94**, 61-66. ISSN 0300-9572.
- [35] LEMKES, J. S., G. N. JANSSENS, N. W. VAN DER HOEVEN, L. S. D. JEWBALI, E. A. DUBOIS, M. MEUWISSEN, T. A. RIJPSSTRA, H. A. BOSKER, M. J. BLANS, G. B. BLEEKER, R. BAAK, G. J. VLACHOJANNIS, B. J. W. EIKEMANS, P. VAN DER HARST, I. C. C. VAN DER HORST, M. VOSKUIL, J. J. VAN DER HEIJDEN, A. BEISHUIZEN, M. STOEL, C. CAMARO, H. VAN DER HOEVEN, J. P. HENRIQUES, A. P. J. VLAAR, M. A. VINK, B. VAN DEN BOGAARD, T. HEESTERMANS, W. DE RUIJTER, T. S. R. DELNOIJ, H. CRUJNS, G. A. J. JESSURUN, P. V. OEMRAWSINGH, M. T. M. GOSSELINK, K. PLOMP, M. MAGRO, P. W. G. ELBERS, P. M. VAN DE VEN, H. M. OUDEMANS-VAN STRAATEN a N. VAN ROYEN. Coronary Angiography after Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. *The New England journal of medicine*. 2019, **380**(15), 1397-1407. ISSN 0028-4793.
- [36] DESCH, S., A. FREUND, I. AKIN, M. BEHNES, M. R. PREUSCH, T. A. ZELNIKER, C. SKURK, U. LANDMESSER, T. GRAF, I. EITEL, G. FUERNAU, H. HAAKE, P. NORDBECK, F. HAMMER, S. B. FELIX, C. HASSAGER, T. ENGSTROM, S.

- FICHTLSCHERER, J. LEDWOCH, K. LENK, M. JONER, S. STEINER, C. LIEBETRAU, I. VOIGT, U. ZEYMER, M. BRAND, R. SCHMITZ, J. HORSTKOTTE, C. JACOBSHAGEN, J. POSS, M. ABDEL-WAHAB, P. LURZ, A. JOBS, S. DE WAHA-THIELE, D. OLBRICH, F. SANDIG, I. R. KONIG, S. BRETT, M. VENS, K. KLINGE, H. THIELE a T. INVESTIGATORS. Angiography after Out-of-Hospital Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. *The New England journal of medicine*. 2021, **385**(27), 2544-2553. ISSN 0028-4793.
- [37] COLLET, J. P., H. THIELE, E. BARBATO, O. BARTHELEMY, J. BAUERSACHS, D. L. BHATT, P. DENDALE, M. DOROBANTU, T. EDVARDBSEN, T. FOLLIGUET, C. P. GALE, M. GILARD, A. JOBS, P. JUNI, E. LAMBRINOU, B. S. LEWIS, J. MEHILLI, E. MELIGA, B. MERKELY, C. MUELLER, M. ROFFI, F. H. RUTTEN, D. SIBBING, G. C. M. SIONTIS a E. S. C. S. D. GROUP. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal*. 2021, **42**(14), 1289-1367. ISSN 0195-668X.
- [38] YENARI, M. A. a H. S. HAN. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nature reviews. Neuroscience*. 2012, **13**(4), 267-278. ISSN 1471-003X.
- [39] GEOCADIN, R. G., M. A. KOENIG, X. JIA, R. D. STEVENS a M. A. PEBERDY. Management of brain injury after resuscitation from cardiac arrest. *Neurologic clinics*. 2008, **26**(2), 487-506, ix. ISSN 0733-8619.
- [40] GUNN, A. J. a M. THORESEN. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2006, **3**(2), 154-169. ISSN 1545-5343.
- [41] FROEHLER, M. T. a R. G. GEOCADIN. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care. *Journal of the neurological sciences*. 2007, **261**(1-2), 118-126. ISSN 0022-510X.
- [42] NOLAN, J. P., J. SOAR, A. CARIOU, T. CRONBERG, V. R. MOULAERT, C. D. DEAKIN, B. W. BOTTIGER, H. FRIBERG, K. SUNDE a C. SANDRONI. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*. 2015, **95**, 202-222. ISSN 0300-9572.
- [43] 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 a J. L. ZIMMERMAN. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015, **132**(18 Suppl 2), S465-482. ISSN 1524-4539.
- [44] FUKUDA, T. Targeted temperature management for adult out-of-hospital cardiac arrest: current concepts and clinical applications. *Journal of intensive care*. 2016, **4**, 30. ISSN 2052-0492.
- [45] KLEISSNER, M., M. SRAMKO, J. KAUTZNER a J. KETTNER. Mid-term clinical outcomes of out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted temperature management at 34-36 degrees C versus 32-34 degrees C. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2019, **48**(4), 273-277. ISSN 0147-9563.
- [46] GILLIES, M. A., R. PRATT, C. WHITELEY, J. BORG, R. J. BEALE a S. M. TIBBY. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a retrospective comparison of surface and endovascular cooling techniques. *Resuscitation*. 2010, **81**(9), 1117-1122. ISSN 1873-1570.
- [47] HOEDEMAEKERS, C. W., M. EZZAHTI, A. GERRITSEN a J. G. VAN DER HOEVEN. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Critical care*. 2007, **11**(4), R91. ISSN 1466-609X.
- [48] MARTENS, P., A. RAABE a P. JOHNSSON. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke*. 1998, **29**(11), 2363-2366. ISSN 0039-2499.
- [49] DONATO, R., B. R. CANNON, G. SORCI, F. RIUZZI, K. HSU, D. J. WEBER a C. L. GECZY. Functions of S100 proteins. *Current molecular medicine*. 2013, **13**(1), 24-57. ISSN 1875-5666.
- [50] DIAZ-ROMERO, J., A. QUINTIN, E. SCHOENHOLZER, C. PAULI, A. DESPONT, M. A. ZUMSTEIN, S. KOHL a D. NESIC. S100A1 and S100B expression patterns identify

- differentiation status of human articular chondrocytes. *Journal of cellular physiology*. 2014, **229**(8), 1106-1117. ISSN 1097-4652.
- [51] ANDERSON, R. E., L. O. HANSSON, O. NILSSON, R. DIJLAI-MERZOUG a G. SETTERGREN. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. *Neurosurgery*. 2001, **48**(6), 1255-1258; discussion 1258-1260. ISSN 0148-396X.
- [52] KLEISSNER, M., M. SRAMKO, J. KOHOUTEK, J. KAUTZNER a J. KETTNER. Serum S100 Protein Is a Reliable Predictor of Brain Injury After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Cohort Study. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021, **8**(46). ISSN 2297-055X.
- [53] PROHL, J., J. ROTHER, S. KLUGE, G. DE HEER, J. LIEPERT, S. BODENBURG, K. PAWLIK a G. KREYMANN. Prediction of short-term and long-term outcomes after cardiac arrest: a prospective multivariate approach combining biochemical, clinical, electrophysiological, and neuropsychological investigations. *Critical care medicine*. 2007, **35**(5), 1230-1237. ISSN 0090-3493.
- [54] RUNDGREN, M., T. KARLSSON, N. NIELSEN, T. CRONBERG, P. JOHNSON a H. FRIBERG. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation*. 2009, **80**(7), 784-789. ISSN 0300-9572.
- [55] ZELLNER, T., R. GARTNER, J. SCHOPHL a M. ANGSTWURM. NSE and S-100B are not sufficiently predictive of neurologic outcome after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013, **84**(10), 1382-1386. ISSN 0300-9572.
- [56] PFEIFER, R., M. FRANZ a H. R. FIGULLA. Hypothermia after cardiac arrest does not affect serum levels of neuron-specific enolase and protein S-100b. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2014, **58**(9), 1093-1100. ISSN 0001-5172.
- [57] MORTBERG, E., H. ZETTERBERG, J. NORDMARK, K. BLENNOW, L. ROSENGREN a S. RUBERTSSON. S-100B is superior to NSE, BDNF and GFAP in predicting outcome of resuscitation from cardiac arrest with hypothermia treatment. *Resuscitation*. 2011, **82**(1), 26-31. ISSN 0300-9572.
- [58] SHINOZAKI, K., S. ODA, T. SADAHIRO, M. NAKAMURA, R. ABE, T. A. NAKADA, F. NOMURA, K. NAKANISHI, N. KITAMURA a H. HIRASAWA. Serum S-100B is superior to neuron-specific enolase as an early prognostic biomarker for neurological outcome following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2009, **80**(8), 870-875. ISSN 0300-9572.
- [59] BOTTIGER, B. W., S. MOBES, R. GLATZER, H. BAUER, A. GRIES, P. BARTSCH, J. MOTSCH a E. MARTIN. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation*. 2001, **103**(22), 2694-2698. ISSN 0009-7322.
- [60] ODA, Y., R. TSURUTA, M. FUJITA, K. KANEDA, Y. KAWAMURA, T. IZUMI, S. KASAOKA, I. MARUYAMA a T. MAEKAWA. Prediction of the neurological outcome with intrathecal high mobility group box 1 and S100B in cardiac arrest victims: a pilot study. *Resuscitation*. 2012, **83**(8), 1006-1012. ISSN 0300-9572.
- [61] ROSEN, H., K. S. SUNNERHAGEN, J. HERLITZ, C. BLOMSTRAND a L. ROSENGREN. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2001, **49**(2), 183-191. ISSN 0300-9572.
- [62] EINAV, S., N. KAUFMAN, N. ALGUR a J. D. KARK. Modeling serum biomarkers S100 beta and neuron-specific enolase as predictors of outcome after out-of-hospital cardiac arrest: an aid to clinical decision making. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012, **60**(4), 304-311. ISSN 0735-1097.
- [63] DERWALL, M., C. STOPPE, D. BRUCKEN, R. ROSSAINT a M. FRIES. Changes in S-100 protein serum levels in survivors of out-of-hospital cardiac arrest treated with mild therapeutic hypothermia: a prospective, observational study. *Critical care*. 2009, **13**(2), R58. ISSN 1364-8535.
- [64] STAMMET, P., J. DANKIEWICZ, N. NIELSEN, F. FAYIS, O. COLLIGNON, C. HASSAGER, M. WANSCHER, J. UNDEN, J. WETTERSLEV, T. PELLIS, A. ANEMAN, J. HOVDENES, M. P. WISE, G. GILSON, D. ERLINGE, J. HORN, T. CRONBERG, M. KUIPER, J. KJAERGAARD, Y. GASCHÉ, Y. DEVAUX, H. FRIBERG a I. TARGET TEMPERATURE MANAGEMENT AFTER OUT-OF-HOSPITAL CARDIAC ARREST TRIAL. Protein S100 as

- outcome predictor after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33 degrees C and 36 degrees C. *Critical care*. 2017, **21**(1), 153. ISSN 1364-8535.
- [65] DUEZ, C. H. V., A. M. GREJS, A. N. JEPPESEN, A. D. SCHRODER, E. SOREIDE, J. F. NIELSEN a H. KIRKEGAARD. Neuron-specific enolase and S-100b in prolonged targeted temperature management after cardiac arrest: A randomised study. *Resuscitation*. 2018, **122**, 79-86. ISSN 0300-9572.
- [66] CHOI, S., K. PARK, S. RYU, T. KANG, H. KIM, S. CHO a S. OH. Use of S-100B, NSE, CRP and ESR to predict neurological outcomes in patients with return of spontaneous circulation and treated with hypothermia. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2016, **33**(10), 690-695. ISSN 1472-0205.
- [67] STAMMET, P., D. R. WAGNER, G. GILSON a Y. DEVAUX. Modeling serum level of s100beta and bispectral index to predict outcome after cardiac arrest. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013, **62**(9), 851-858. ISSN 0735-1097.
- [68] HUANG, C. H., M. S. TSAI, K. L. CHIEN, W. T. CHANG, T. D. WANG, S. C. CHEN, M. H. MA, H. Y. HSU a W. J. CHEN. Predicting the outcomes for out-of-hospital cardiac arrest patients using multiple biomarkers and suspension microarray assays. *Scientific reports*. 2016, **6**(27187). ISSN 2045-2322.
- [69] MUSSACK, T., P. BIBERTHALER, K. G. KANZ, E. WIEDEMANN, C. GIPPNER-STEPPERT, W. MUTSCHLER a M. JOCHUM. Serum S-100B and interleukin-8 as predictive markers for comparative neurologic outcome analysis of patients after cardiac arrest and severe traumatic brain injury. *Critical care medicine*. 2002, **30**(12), 2669-2674. ISSN 0090-3493.
- [70] GRUBB, N. R., C. SIMPSON, R. A. SHERWOOD, H. D. ABRAHA, S. M. COBBE, R. E. O'CARROLL, I. DEARY a K. A. FOX. Prediction of cognitive dysfunction after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest using serum neuron-specific enolase and protein S-100. *Heart*. 2007, **93**(10), 1268-1273. ISSN 1355-6037.
- [71] SONG, K. J., S. D. SHIN, M. E. ONG a J. S. JEONG. Can early serum levels of S100B protein predict the prognosis of patients with out-of-hospital cardiac arrest? *Resuscitation*. 2010, **81**(3), 337-342. ISSN 0300-9572.
- [72] TIAINEN, M., R. O. ROINE, V. PETTILA a O. TAKKUNEN. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke*. 2003, **34**(12), 2881-2886. ISSN 0039-2499.
- [73] BLOOMFIELD, S. M., J. MCKINNEY, L. SMITH a J. BRISMAN. Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocritical care*. 2007, **6**(2), 121-138. ISSN 1541-6933.

8. Publikace in extenso, které jsou podkladem dizertace

8.1 S impakt faktorem

KLEISSNER, M., M. SRAMKO, J. KOHOUTEK, J. KAUTZNER a J. KETTNER. Serum S100 Protein Is a Reliable Predictor of Brain Injury After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Cohort Study. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021, **8**(46). ISSN 2297-055X. **IF 6.050 (2020)**.

KLEISSNER, M., M. SRAMKO, J. KAUTZNER a J. KETTNER. Mid-term clinical outcomes of out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted temperature management at 34-36 degrees C versus 32-34 degrees C. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2019, **48**(4), 273-277. ISSN 0147-9563. **IF 1.630 (2019)**.

KLEISSNER, M., M. SRAMKO, J. KOHOUTEK, J. KAUTZNER a J. KETTNER. Impact of urgent coronary angiography on mid-term clinical outcome of comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors presenting without ST-segment elevation. *Resuscitation*. 2015, **94**, 61-66. ISSN 0300-9572. **IF 5.414 (2015)**.

8.2 Bez impakt faktoru

Žádné.

9. Publikace in extenso bez vztahu k tématu dizertace

Žádné.