

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta



Autoreferát disertační práce

Fyziologie smrti ve vztahu k transplantačnímu programu

Physiology of death in relation to the transplant program

Praha 2022

MUDr. Matouš Schmidt

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

Obor, předseda oborové rady:
Fyziologie a patofyziologie člověka,
prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc.

Školící pracoviště:
Klinika anesteziologie a resuscitace FNKV a 3. LF UK

Autor: MUDr. Matouš Schmidt

Školitel: prof. MUDr. Jan Páchl, CSc.

Školitel konsultant: doc. MUDr. František Duška, Ph.D.

Oponenti: doc. MUDr. Eva Pokorná, CSc.
prof. MUDr. Petr Hejna, Ph.D.

Autoreferát byl rozeslán dne:

*Obhajoba se koná dne 22.9.2022 v 10.00 hod.,
Fyziologický ústav, Albertov 7, 128 00, Praha 2*

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

Obsah

Souhrn	4
Summary	5
Úvod	8
Cíle práce a hypotézy	10
Metodika	12
Výsledky.....	15
Diskuse	21
Závěry práce	28
Použitá literatura:.....	30
Seznam publikací doktoranda	32

Souhrn

Úvod: Fyziologické procesy spojené s umíráním jsou všeobecně známy, přesto existuje jen málo vědeckých dat popisujících tyto děje více do hloubky v těsném perimortálním období. Takováto data mohou být mimo jiné důležitá pro posmrtné dárčovství orgánů a stanovení bezpečného intervalu mezi prokázanou zástavou cirkulace a zahájením odběru u dárců po nevratné zástavě oběhu (DCD). Základem definice smrti je její nevratnost. V případě smrti stanovené průkazem zástavy krevního oběhu je tím myšleno vyloučení možnosti spontánního obnovení cirkulace, takzvané autoresuscitace. Tento jev byl opakovaně referován na jednotlivých případech, dosud však nebyl podroben rozsáhlejšímu vědeckému výzkumu. Popsat některé fyziologické procesy v průběhu umírání je i vědecký cíl této práce. Ta je zaměřena na dvě hlavní oblasti – cirkulační smrt včetně fenoménu autoresuscitace a metabolické změny iontů a acidobazické rovnováhy v tomto období. *Metodika:* Výzkum probíhal v rámci mezinárodní akademické prospektivní multicentrické studie (Kanada, Česká republika, Nizozemí). Sledovanými subjekty byli pacienti na resuscitačním oddělení, u kterých došlo na základě jejich nepříznivého zdravotního stavu k rozhodnutí o odejmutí život udržující terapie a přechodu na soucitnou (paliativní) péči. U

těchto pacientů se zaznamenávaly hodnoty z monitoru vitálních funkcí v období od ukončení život udržující terapie do doby 30 minu po smrti. *Výsledky:* Mezi lety 2014 a 2018 bylo do studie zařazeno 631 pacientů, finální analýza dat proběhla u 480 z nich. Autoresuscitace byla zjištěna u 67 pacientů (14 %; 95 % CI, 11–17), nejdelší interval od srdeční zástavy do znovuobnovení oběhu byl 4 minuty 20 sekund. Dále bylo zjištěno, že mechanická zástava srdeční činnosti v 81 % předcházela vymizení elektrické aktivity, u 7 % o déle než 30 minut. U podsouboru 23 pacientů byla provedena analýza hladiny iontů a acidobazické rovnováhy. Bylo zjištěno, že hladina kalia stoupá v průměru o 1.28 mmol/L/hod v prvních 30 minutách po smrti, po korekci na pH k vzestupu hladiny K+ nedošlo. *Závěr:* Bylo prokázáno, že fenomén autoresuscitace existuje, a že doporučený interval 5 minut mezi stanovením cirkulační zástavy a zahájením odběru u DCD je dostatečný. Dále bylo zjištěno, že vzestup hladiny kalia v časném posmrtném se dá plně vysvětlit poklesem pH.

Summary

Introduction: The physiological processes associated with dying are well known, nevertheless there is very little scientific data describing these events in greater depth during the

perimortal period. However, the data taken from this period may be important for a better understanding of post-mortem organ donation and for establishing a safe interval between circulatory arrest and initiation of organ delivery of DCD donors. The definition of death is based on its irreversibility. When death occurs, it is determined by proof of circulatory arrest. This means the exclusion of any possible spontaneous resumption of circulation (so-called autoresuscitation). This phenomenon has been reported in individual cases but has not yet been the subject any extensive scientific research. The scientific goal of this work was to describe the physiological processes during dying. It focuses on two main areas: firstly, circulatory death (including the phenomenon of autoresuscitation) and secondly, the metabolic change of ions and the acid-base balance during the perimortal period. *Methodology:* The research was conducted as part of an international academic prospective multicentre study (conducted in Canada, the Czech Republic, and the Netherlands). The subjects were ICU patients for whom life-sustaining therapy had been withdrawn in place of compassionate (palliative) care due to their poor and deteriorating state of health. The vital signs of these patients

were monitored and recorded between the end of life-sustaining therapy and for 30 minutes after death. *Results:* Between 2014 and 2018, 631 patients were involved in the study. The data from 480 of these patients was then included in the final analysis. Autoresuscitation was detected in 67 patients (14 %; 95 % CI, 11-17), with the longest interval from cardiac arrest to circulatory resumption being 4 minutes 20 seconds. Furthermore, it was found that mechanical cardiac arrest preceded the disappearance of electrical activity in 81% of patients. In 7% of cases the elapsed time between these two events was more than 30 minutes. An analysis of ion levels and acid-base balance was also performed on a subset of 23 patients, where it was found that potassium levels increased by an average of 1.28 mmol/L /hour in the first 30 minutes after death. After correcting for pH there was no increase in K⁺ level. *Conclusion:* It has been shown that the phenomenon of autoresuscitation exists and that the recommended interval of 5 minutes between the determination of circulatory arrest and the start of DCD organ delivery is sufficient. Furthermore, it was found that the increase in potassium levels in early post-mortem can be fully explained by a decrease in pH.

Úvod

Že je smrt neoddělitelnou součástí života lidé vědí od pradávna. Přestože se na první pohled může zdát její definice jasná, stále je obtížné odpovědět na otázku, kdy přesně nastává. Z pohledu moderní medicíny máme dnes dva základní koncepty stanovení smrti – nevratnou zástavu krevního oběhu a smrt mozku. Koncept cirkulační smrti byl znám prakticky od poloviny 17.století, kdy William Harvey popsal cirkulaci krve a funkci srdce jako pumpy (1). O neurologických známkách se začalo hovořit výrazně později. Na konci padesátých let dvacátého století se poprvé objevil termín smrt mozku (2). Širokou odbornou veřejností byl koncept mozkové smrti přijat v roce 1968 na základě konsensu pracovní skupiny Harvardské university (3). Smrt stanovená na základě zástavy krevního oběhu (cirkulační smrt) je způsobena zástavou srdeční činnosti – to přestane přečerpávat krev cévami, v důsledku čehož dojde přerušení přívodu kyslíku a živin do jednotlivých orgánů. Smrt mozku nastane, pokud dojde k úplnému přerušení průtoku krve jako následek jeho masivního otoku. Čistě fyziologicky se ale cirkulační a mozková smrt oddělit nedají. Jedná o jeden navazující děj. Po mozkové smrti dochází u pacienta k zástavě dechu, v důsledku čehož dojde velmi záhy i k zástavě oběhu. Nebo opačně, pokud dojde k zástavě cirkulace, zastaví se i

průtok krve mozkiem. Ten následně odumře v řádu jednotek minut. Rozvojem intenzivní péče a možnostmi orgánové podpory, především umělé plicní ventilace byla však tato přirozená posloupnost přerušena a smrt mozku přestala znamenat samozřejmou smrt v důsledku zástavy cirkulace. Byla "technicky oddělena" od cirkulační smrti, čímž se stala samostatnou klinickou jednotkou.

Diagnostika smrti, její rozdělení a definice má zásadní význam pro posmrtné dárčovství orgánů. Rozvoj transplantologie znamená pro mnoho pacientů možnost záchrany života nebo výrazné pozitivní ovlivnění jejich zdravotního stavu a jeho kvality. Stále však existuje nepoměr mezi počtem čekatelů na orgánovou transplantaci a mezi počtem dárců. Velké množství pacientů se tedy transplantace nedočká a zemře nebo zůstane trvale odkázána na instrumentální orgánovou podporu. Tento smutný nepoměr nás vede k hledání nových možností a zdrojů dárčovství a k snaze o prohlubování vědeckých znalostí o těch současných. Dosud minoritní skupinou, která má ale významný potenciál (4, 5) jsou dárči orgánů po nevratné zástavě krevního oběhu (DCD). Dle podmínek za kterých k srdeční zástavě dojde, se dárči rozdělují na pět kategorií Maastrichtské klasifikace (6). V České republice je možný odběr orgánů především od dárců

kategorie III: to jsou pacienti, u nichž je v podmínkách intenzivní péče kontrolovaně ukončována orgánová podpora z důvodu neslučitelnosti základního onemocnění se životem a přechází se k péči soucitné (paliativní), během které je kladen důraz na tišení bolesti, stresu a důstojnost umírajícího (7). Výzkum v oblasti fyziologie umírání ve vztahu k transplantaci orgánů od této skupiny dárců je základním tématem této práce.

Cíle práce a hypotézy

Cílem této práce je pomocí popsání fyziologických dějů v průběhu umírání přispět k vyjasnění některých dosud nevyřešených otázek týkajících se odběru orgánů od zemřelých po nevratné zástavě cirkulace (DCD), a tím pomoci ke sjednocení postupů pro tento druh odběru orgánů na základě evidence. Byly řešeny následující tři hypotézy:

Hypotéza 1

Období klidu („no-touch interval“) v délce 5 minut je dostatečné pro vyloučení možnosti autoresuscitace a zahájení odběru orgánů od DCD.

Cíl 1

Prokázat, že časový interval, po kterém se již nepředpokládá možnost autoresuscitace („období klidu“ neboli „no-touch“ interval) v trvání 5 minut od stanovení zástavy krevního oběhu do zahájení odběru orgánů u dárce orgánů s nevratnou zástavou krevního oběhu (DCD), je dostatečný. Tento interval nejkritičtěji definuje délku teplé ischemie, má tedy důležitý vliv na viabilitu transplantované tkáně a případnou rejekci štěpu. Z tohoto pohledu musí být co nejkratší. Z druhé strany musí zajistit klinikům dostatečnou míru jistoty, že po jeho uplynutí již nemůže dojít k obnově srdeční akce. Dostatečná evidence umožní stanovit délku „no-touch“ intervalu na nejkratší možnou dobu.

Hypotéza 2

Elektrická aktivita srdce může v průběhu umírání přetrvávat i po zástavě mechanické srdeční činnosti.

Cíl 2

Prokázat, že elektrická aktivita srdce v průběhu procesu umírání může přetrvávat i po zástavě mechanické srdeční

činnosti. Toto zjištění může mít vliv na definici smrti stanovené zástavou krevního oběhu.

Hypotéza 3

Hladina kalia v krvi v období krátce po smrti stoupá.

Cíl 3

Popsat iontové změny a změny acidobazické rovnováhy v krvi v období krátce po smrti. Taková data ve světové literatuře chybí, přestože mohou být přínosná, nejen pro bližší pochopení orgánových změn po zástavě krevního oběhu v transplantologii, ale i například ve forenzní medicíně.

Metodika

Výsledky publikované v této práci jsou součástí dat studie DePPaRT (Death Prediction and Physiology after Removal of Therapy). Jedná se o mezinárodní multicentrickou prospektivní observační studii zabývající se fyziologickými změnami v průběhu procesu umírání u pacientů po odnětí orgánové podpory. Na studii participovalo 16 center v Kanadě, České republice a Nizozemí. Pracoviště autora této práce mělo na úspěšném dokončení studie zásadní význam, jak přípravou

designu, tak následným získáváním dat – byla zde zařazena přibližně polovina celkového počtu subjektů studie. Část výzkumu týkající se acidobazické rovnováhy a hladiny kalium v časném posmrtném období byl prováděn toliko na Klinice anesteziologie a resuscitace FNKV a 3.LF UK.

Zkoumaným souborem celé studie byli pacienti na jednotce intenzivní péče nebo resuscitačním oddělení, u kterých došlo na základě jejich léčebně neovlivnitelného zdravotního stavu k rozhodnutí o přechodu k paliativní (soucitné) péči a o odnětí život udržující terapie (WLST) dle platných etických a právních kautel a zvyklé klinické praxi. Inkluzivní kritéria byla: hospitalizace na jednotce intenzivní péče nebo resuscitačním oddělení; věk ≥ 1 měsíc; zdravotní stav, který vedl ke konsensuálnímu rozhodnutí o odnětí život udržující terapie (WLST) a kde se předpokládala smrt pacienta v krátké době. Pacient ležel na lůžku s minimálně monitorací následujících parametrů: pulsní oxymetrie s pletysmografickou křivkou; kontinuální 3-svodový záznam EKG; invazivní měření arteriálního krevního tlaku; podpis informovaného souhlasu se zařazením do studie příbuzným nebo jiným blízkým pacienta. Exkluzivní kritéria byla: smrt stanovená na základě neurologických kritérií (smrt mozku); nesouhlas lékaře nebo

jiného člena ošetřujícího týmu; nemožnost získání informovaného souhlasu od zákonného zástupce nebo blízkého pacienta; funkční pacemaker.

U sledovaných pacientů byla zaznamenávána demografická a klinická data, vhodnost k dárcovství orgánů, způsob odnětí život udržující terapie a kontinuální monitorace vitálních parametrů – křivky EKG, křivky invazivně měřeného arteriálního tlaku, a pletysmografické křivky pulsní oxymetrie. Vitální parametry byly zaznamenávány a nahrávány z období minimálně 30 minut před odnětím orgánové podpory (WLST) do doby 30 minut po stanovení smrti. V období mezi WLST a smrtí nebyl žádný rozdíl v péči o pacienta oproti zvyklostem daného oddělení. V posmrtném 30 minut trvajícím období se tělo zemřelého ponechalo zcela v klidu, bez jakékoliv manipulace. V podskupině pacientů identifikovaných jako vhodní DCD trvala posmrtná observační perioda pouze 5 minut a následně mohlo být přistoupeno k odběru orgánů dle lokálního protokolu.

Hodnocení probíhalo dvěma způsoby. Klinickým pozorováním pacienta a monitoru vitálních funkcí u lůžka studijním lékařem. Druhým způsobem byla analýza kontinuálního záznamu nahraných křivek pomocí unikátního počítačového programu,

vytvořenému za tímto účelem. Návrat mechanické (pulsatilní) srdeční aktivity byl definován jako obnovení invazivně měřeného arteriálního tlaku minimálně na 5 mmHg, které navazovalo na minimálně jeden QRS komplex po periodě pulsatilního tlaku pod 5 mmHg po dobu minimálně 60 vteřin. Tato definice byla arbitrárně vytvořena expertním studijním týmem.

U podskupiny pacientů ve dvou centrech v ČR po schválení dodatku etickou komisí byl v rámci sběru dat proveden odběr krevních vzorků na analýzu krevních plynů, acidobazické rovnováhy, hladiny hemoglobinu a základních iontů. Odběr byl proveden v čase smrti, 5 minut a 30 minut po smrti. Dále byly použity výsledky totožného odběru provedeného před odnětím orgánové podpory a přechodem k paliativní péči, což bylo běžnou zvyklostí oddělení, na kterých výzkum probíhal. Odběr se standartně prováděl z arteriální krve prostřednictvím zavedeného katetru.

Výsledky

Sběr klinických dat probíhal v období od května 2014 do května 2018. Za toto období bylo ve všech 20 centrech posouzeno

celkem 1999 pacientů. Z tohoto počtu bylo 695 identifikováno jako vhodných k zařazení do studie. U 48 pacientů příbuzní účast umírajícího na studii odmítli, 16 pacientů bylo dodatečně vyhodnoceno jako nevhodných. Výsledkem bylo 631 zařazených pacientů. Z nich bylo 205 (32 %) identifikováno jako vhodní dárci orgánů DCD. 67 pacientů (33 %) se stalo dárci a byl jim odebrán minimálně 1 orgán k transplantaci. Medián doby od odnětí život udržující terapie do konstatování smrti byl 60 minut (IQR, 21-283; 1 minuta - 11 dní 5 hodin 54 minut).

Z celkového počtu 631 subjektů bylo u 13 z nich pozorováno spontánní obnovení srdeční činnosti u lůžka. Pouze u 5 z nich (1 %; 95 % CI 0-2) bylo toto pozorování potvrzeno retrospektivní analýzou nahraných křivek z monitoru vitálních funkcí. U 151 pacientů nebyla uložená data pro retrospektivní analýzu křivek vitálních funkcí kompletní. Vyhodnocení bylo provedeno u podskupiny 480 subjektů s kompletním záznamem.

Ve sledovaném souboru bylo zjištěno spontánní obnovení mechanické srdeční činnosti u 67 ze 480 pacientů (14 %; 95 % CI, 11–17). Tento počet byl včetně 5 pacientů, u kterých bylo obnovení srdeční činnosti reportováno klinickým pozorováním u lůžka a 7 pacientů (1 %), kteří měli více než jednu stanovenou

zástavu s následnou obnovou srdeční činnosti. Nejdelší bezpulzová perioda před spontánním obnovením mechanické srdeční činnosti trvala 4 minuty 20 sekund. U potenciálních dárců orgánů (posmrtná doba sledování 5 minut) bylo spontánní obnovení mechanické srdeční činnosti zjištěno ve dvou případech. Medián trvání obnovené srdeční činnosti byl 3.9 vteřin. Z celkového počtu 67 pacientů s obnovenou srdeční aktivitou mělo 33 (49 %) tuto aktivitu trvající pouze 1 srdeční cyklus. U pacientů s kompletním záznamem křivek do 30 minut po stanovení smrti (432 ze 480) bylo obnovení srdeční činnosti po bezpulzovém období ve všech případech do 5 minut od srdeční zástavy.

Zastavení elektrické srdeční aktivity korelovalo s posledním zaznamenaným pulsem o minimální měřitelné velikosti 5 mmHg v intervalu do 2 vteřin mezi EKG komplexem a změřeným pulsem u 93 pacientů (19 %). Medián časového rozmezí mezi posledním zaznamenaným arteriálním pulsem a posledním QRS komplexem byl 3 minuty 37 vteřin (rozmezí 0 sekund až 83 minut 28 sekund). Elektrická srdeční aktivita po posledním zaznamenaném arteriálním pulsu byla přítomna u 33 z 480 pacientů (7 %) i po více než 30 minutách.

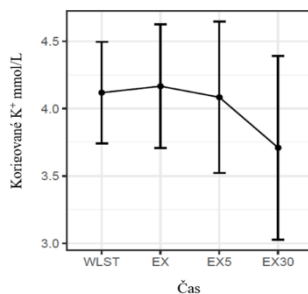
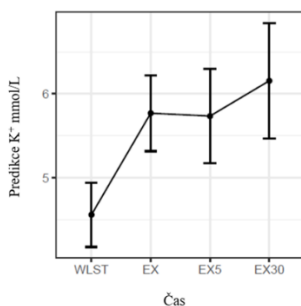
Z celkového souboru pacientů zařazených do studie DePPaRT bylo 253 ze dvou center FNKV, které participovaly v podstudii na analýzu hladiny kalia a acidobazické rovnováhy. Z této skupiny bylo vybráno a zařazeno (po získání informovaného souhlasu) 23 pacientů, u kterých byla analýza provedena. Kompletní výsledky byly získány od 22 pacientů. V čase smrti byla průměrná hladina K^+ blízko horní hranici normy. Rozvinutá acidóza měla ve sledované skupině medián pH 7.13 (IQR 7.04;7.24), hyperkapnie byla s mediánem pCO_2 9.54 kPa (IQR 7.03;11.25). Koncentrace laktátu a pCO_2 rostla nadále i po smrti s průměrnou rychlostí 3.74 mmol/L/hod (v prvních 30 minutách po smrti) a 3.84 kPa/hod (v prvních 30 minutách po smrti), to způsobilo pokles pH v průměru na 6.99 (median 6,98; IQR 6.9;7.08) 30 minut po smrti. Rychlost poklesu pH byla tedy 0.28 za hodinu. Na^+ a Cl^- zůstaly v tomto sledovaném období prakticky beze změny. Hodnota K^+ rostla v prvních 30 minutách průměrnou rychlostí 1.28 mmol/L/hod. Po korekci hladiny draslíku na pH pomocí Burnelovy rovnice: $[K^+_{corr}] = [K^+] - (0.6 \times \frac{7.400-pH}{0.1})$ (8, 9) zůstala jeho hladina téměř beze změny, respektive v několika případech dokonce mírně poklesla. Nejvyšší zaznamenaná korigovaná hladina kalia byla 6.08 mmol/L. Kompletní data acidobazické rovnováhy a iontů

z období prvních 30 minut po smrti jsou shrnuta v tabulce a níže uvedených grafech. Byl vytvořen lineární model vývoje hladiny jednotlivých sledovaných veličin.

Data acidobazické rovnováhy ve sledovaném souboru:

	WLST (n=21)	Smrt (n=22)	5 min po smrti (n=22)	30 min po smrti (n=21)	Změna v průběhu umírání za hodinu	Změna po smrti za hodinu
	Medián (IQR)				Průměr (95% konfidenční interval)	
pH	7.32 (7.22; 7.44)	7.13 (7.08; 7.19)	7.12 (7.06; 7.19)	6.99 (6.95; 7.04)	-	-
SBE [mmol/L]	-0.4 (- 5.2; +4.1)	- 5.5 (- 12.7; +0.4)	-7.6 (- 13.9; - 1.1)	-10.3 (- 15.7; -2.8)	- 4.1 (-7.1; +1.1)	-6.7 (-9.2; -4.1)
Laktát [mmol/L]	1.2 (0.8; 2.4)	5.6 (3.8; 7.7)	6.3 (4.2; 7.5)	7.5 (5.7; 9.9)	+3.3 (+1.2; +5.5)	+5.5 (+1.5; +9.5)
pO₂ [kPa]	9.5 (6.4; 15.0)	3.3 (2.1; 4.8)	2.9 (1.8; 4.5)	2.9 (2.2;3.8)	-*	-*
pCO₂ [kPa]	5.8 (5.0; 7.5)	9.5 (7.0; 11.2)	9.7 (6.8; 11.9)	11.8 (8.6; 14.2)	+1.6 (-1.2; +4.4)	+3.4 (- 0.2; +7.1)
Na⁺ [mmol/L]	141 (138; 145)	143 (139; 147)	144 (139; 149)	144 (140; 148)	-1 (-3; +1)	+4 (+2; +5)

Cl⁻ [mmol/L]	107 (105; 111)	107 (104; 111)	110 (105; 115)	108 (106; 114)	0 (-3; +2)	+4 (-1; +8)
K⁺	4.3 (3.9; 4.8)	5.2 (5.0; 6.5)	5.1 (4.8; 6.8)	5.9 (5.2; 6.8)	+1.64 (- 0.26; +3.01)	+0.64 (+0.04; +1.24)
K⁺ korig. na pH 7.4	4.1 (3.6; 4.6)	4.3 (3.5; 4.8)	4.1 (3.1; 4.8)	3.6 (2.8; 4.1)	+0.74 (- 0.77; +2.21)	-1.01 (- 1.56; - 0.45)



Graf vlevo: lineární model (linear mixed effect model) predikce změny hladiny K⁺ v období od odnětí život udržující terapie do 30ti minut po smrti

Graf vpravo: lineární model (linear mixed effect model) predikce změny hladiny K⁺ v období od odnětí život udržující terapie do 30ti minut po smrti korigovaného na pH dle Burnella.

Diskuse

Nejdelší bezpulzová aktivita byla v našem souboru naměřena 4 minuty a 20 sekund. Systematickou rešerší literatury (10, 11) bylo zjištěno, že fenomén autoresuscitace je popisován u 0-3 % pacientů po odnětí život udržující terapie s nejdelším intervalem bezpulsové aktivity před obnovou srdeční činnosti 1 minuta a 42 sekund. Takový to významný rozdíl mezi výsledky studované literatury a výsledky naší studie můžeme vysvětlit několika příčinami. Za prvé je to velikost souboru – v rešerši se jednalo jen o data z malých skupin pacientů nebo „case reporty“. Naše prospektivní studie s dostatečně velkým souborem a danou metodikou je zatím ojedinělá. Dalším důvodem jsou poměrně přísně nastavená kritéria definující obnovení srdeční aktivity, které jsou na hraně možností klinické detekce.

Obavy z fenoménu autoresuscitace jsou jedním z potenciálních překážek implementace DCD do klinické praxe. Tento termín navíc může být v tomto kontextu zavádějící, protože se dá interpretovat jako návrat pacienta „k životu“. To bylo na jednotlivých případech popsáno u pacientů po KPR – jako obnova cirkulace s nabytím vědomí. V našem souboru pacientů v paliativní péči, kde se KPR neprováděla (DNR),

znamená autoresuscitace pouze přechodné obnovení srdeční aktivity, které neovlivní základní neodvratnost terminálního stavu. V našem souboru pacientů nedošlo ani v jednom případě k obnovení vědomí pacienta nebo k jeho přežití. Naše studie prokázala, že autoresuscitace existuje, a že přechodné obnovení aktivity srdce je v průběhu umírání fyziologické, a že se může i opakovat. Zároveň prokázala nezávislost mechanické a elektrické aktivity. Elektrická aktivita může přetrvávat i dlouhou dobu po zástavě mechanické činnosti srdce. Ve vztahu ke stanovení smrti a následnému odběru orgánů u DCD mají tyto závěry jasný klinický význam. No-touch interval, jako období mezi konstatováním smrti a zahájením odběru orgánů, kdy s pacientem nesmí být konána jakákoliv procedura je zcela nezbytné. Jeho délka je v jednotlivých zemích a jednotlivých protokolech nastavena různě. Jedná se o arbitrárně stanovené časy, dosud nepodložené klinickým testováním. Ve většině zemí včetně ČR je tato doba stanovena na 5 minut. Naše studie prokázala, že tato doba je optimální. Není možné ji zkrátit a nebyl zjištěn ani důvod pro její prodloužení. Dále můžeme konstatovat, že stanovení smrti na základě prokázání absence mechanické činnosti srdce, nikoliv na základě elektrické aktivity, se zdá správné. Elektrická aktivita v našem souboru

pacientů v 7 % případů přetrvávala i 30 minut po vymizení arteriální pulsově křivky v době, kdy již chyběla orgánová perfuse včetně zástavy cirkulace v mozku. To znamená v době, když již byla přítomna mozková smrt. Například český protokol ke stanovení vyžaduje průkaz 2 ze 3 podmínek – absence pulsatilní křivky invazivního měření arteriálního krevního tlaku, průkaz absence mechanické aktivity srdce na ultrasonografii nebo isoelektrická linie na EKG. Zjištění absence mechanické aktivity (křivka IABP a USG) je tedy v tomto případě dostatečné. Protokoly, které vyžadují absenci elektrické aktivity srdce vylučují velkou skupinu pacientů z možného dárčovství orgánů z důvodu prolongované funkční teplé ischemie nebo tímto prodloužením zhoršují viabilitu jednotlivých orgánů. To celé za situace, kdy z funkčního hlediska mohla smrt být již s jistotou stanovena.

Pokud se zaměříme na samotnou definici smrti, můžeme konstatovat, že jsme se přiblížili přesnějšímu stanovení okamžiku nevratnosti smrti. Po srdeční zástavě stále existuje možnost jejího spontánního znovuobnovení, dle našich dat další 4 minuty 20 sekund. Po této době je již z hlediska cirkulačních kritérií smrti proces nevratný. Tato doba odpovídá

přibližně i době nevratnosti hypoxického poškození mozku způsobené absencí cirkulace a následné mozkové smrti.

Tato část studie měla i své limity. Z 13 reportovaných případů obnovení srdeční činnosti klinickým pozorováním u lůžka, nebylo ve dvou případech možné toto potvrdit pro absenci dat z křivek monitoru vitálních funkcí a nebyly tedy do výsledků zahrnuty. Další limitací výsledků bylo vyloučení pacientů, kteří neměli zavedený arteriální katetr k měření IBP a to, že 24 % zařazených pacientů bylo nakonec ze studie vyřazeno z důvodu nekompletních dat. Další limitací byla skupina reálných DCD pacientů. Těch bylo 67 (byl u nich proveden odběr alespoň jednoho orgánu), 32 z nich mělo kompletní záznam dat monitorovaných křivek vitálních funkcí. U těchto pacientů probíhala monitorace a záznam v období pouze 5 minut po smrti, v souladu s transplantačním protokolem.

Definice prahové hodnoty pulsatilního tlaku (≥ 5 mmHg) pro stanovení srdeční aktivity v této studii byla stanovena arbitrárně a neznamenala zároveň zachování efektivní cirkulace. Tato přísná hranice mohla částečně přispět k vysoké incidenci (14 %) zaznamenané obnovy srdeční činnosti, jak již bylo zmíněno výše.

Významnou limitací může být vybraná skupina zařazených pacientů. Jednalo se o pacienty v terminální fázi svého onemocnění, kterým přestala být poskytována život udržující terapie. V literatuře jsou zmiňovány případy autoresuscitace u pacientů po KPR. Vezmeme-li v úvahu různé příčiny srdeční zástavy, může se jednat například o jinak zdravé jedince s kompenzovaným vnitřním prostředím, kterým v krátké době před samotnou zástavou bylo podáváno velké množství léků podporujících srdeční činnost a krevní oběh a byla zajištěna nadměrná dodávka kyslíku. U takovéto skupiny se pak mohou výsledky od těch našich lišit.

Další část práce se týkala postmortální analýzy acidobazické rovnováhy, krevních plynů a iontů. Klíčovým nálezem bylo zjištění, že hladina K^+ v krvi roste v časném postmortálním období pouze velmi pozvolna, s rychlostí 0,64 mmol/L/hod během prvních 30 minut, kdy probíhalo samotné měření. Tento růst se dá plně vysvětlit progresí extracelulární acidózy. V průběhu procesu umírání se může jistý stupeň hyperkalemie objevit. V námi sledovaném posmrtném období jsme ale další významný nárůst K^+ v krvi nepozorovali. Dále jsme provedli korekci hladiny K^+ na pH pomocí rovnice dle Burnella. Pomocí této korekce došlo v prvních 30 minutách dokonce k poklesu

kalemie. Výše uvedená rovnice byla vytvořena na živých modelech. Její platnost v posmrtném období nemusí být přesná a korigované výsledky mohou být přestřeleny na opačnou stranu, což může být vysvětlení zde prezentovaného trendu poklesu korigované kalemie v posmrtném období. Rychlost dynamiky K^+ je v této práci uvedena jako rychlost změny za hodinu především z důvodu lepší názornosti. Hodnota je však platná pouze pro prvních 30 minut, kdy měření probíhalo. I když v tomto období vykazuje téměř lineární závislost a teoreticky by bylo možné vypočítat model, podle kterého by se změna kalemie dala odhadnout i pro pozdější čas, není pravděpodobně možné tímto způsobem postupovat. Je to z toho důvodu, že v námi sledovaném období můžeme na základě získaných dat pojmenovat faktory, které hladinu K^+ ovlivňují. V časovém období, které už bylo za hranicí naší studie však nevíme, kdy přesně začnou mít vliv i faktory další, které v první půl hodině nejsou přítomny, které ale následně mají na hladinu draslíku významný vliv (ztráta membránového gradientu, hemolýza, změna osmolarity).

Ve světové literatuře byla nalezena pouze jedna práce, která popisuje změny kalia v tomto těsném postmortálním období (12). Byla provedena na osmi dětech a časy jednotlivých

odběrů se liší v rozmezí 2-25 minut po smrti. Hodnoty nekorigovaného K^+ zde byly v rozmezí 5,6 – 7,4 mmol/L s růstem v rozmezí 0,19 – 1,06 mmol/L/hod. Prezentované hodnoty byly tedy velmi podobné hodnotám K^+ v naší práci. Další prací na toto téma byla studie Singha provedená na 474 kadaverech v období 3-48 hodin po smrti (13). Průměrný zjištěný vzestup K^+ byl 1.8 mmol/L/hod, vedoucí k nekorigované kalemii 15 ± 5 mmol/L mezi třetí a šestou hodinou po smrti a se vzestupem na hladinu 38 ± 7 mmol/L v období 48-58 hodin po smrti. Tyto změny však pravděpodobně reflektují jiný mechanismus vzestupu kalia, kterým v tomto období bude především zastavení funkce Na^+/K^+ -ATPasy a excesivní hemolýza.

Na základě našich měření a dat získaných z výše uvedené literatury jsme se pokusili vytvořit kontinuální model dynamiky kalia v posmrtném období. Použita byla modifikovaná rovnice Michaelis-Menten a nelineární regresní analýza. Model byl postaven s teoretickým maximem 43 mmol a poločasem dosažení této hodnoty 21 hodin. Maximální hodnota K^+ 43 mmol dobře koreluje s equilibriem dosaženým kompletní hemolýzou nebo kompletním vymyzením membránového gradientu červených krvinek: při hematokritu 0.4,

intracelulární koncentraci K^+ 100 mmol/L, a extracelulární koncentraci K^+ 5 mmol/L, můžeme vypočítat equilibrium jako $100 \times 0.4 + 5 \times 0.6 = 43$. Tato hodnota je velmi blízká hodnotě z našeho modelu. Na základě výše uvedených výsledků můžeme vysvětlit změny kalemie v posmrtném období tak, že krátce po smrti je vzestup K^+ poměrně pomalý, téměř lineární a plně vysvětlitelný změnami acidobazické rovnováhy. Později v čase se přidávají další mechanismy jako je především ztráta membránového potenciálu zastavením činnosti NA/K-ATPasy a hemolýza se strmějším vzestupem v prvních 21 hodinách a nelineárním trendem.

Limitací této části studie byla především heterogenita dat s malým souborem pacientů. V této skupině tak může být bias způsobený nepoznaným konfounderem. Z tohoto důvodu je nutné brát naše výsledky s opatrností.

Závěry práce

Období klidu („no-touch interval“) v délce 5 minut je dostatečné pro vyloučení možnosti autoresuscitace a zahájení odběru orgánů od DCD. Spontánní obnovení mechanické srdeční činnosti bylo zjištěno u 67 ze 480 pacientů (14 %; 95 % CI, 11–17). Nejdelší bezpulzová perioda před spontánním

obnovením mechanické srdeční činnosti trvala 4 minuty 20 sekund. Dle těchto výsledků lze konstatovat, že zkrácení „no-touch intervalu“ není možné z důvodu rizika přechodného obnovení mechanické srdeční činnosti. Prodloužení tohoto intervalu se nezdá vhodné z důvodu prodloužení teplé ischemie transplantovatelných orgánů. Nebylo prokázáno, že by mohlo dojít ke spontánnímu obnovení srdeční činnosti po uplynutí doby 5 minut od stanovení smrti.

Zastavení elektrické srdeční aktivity korelovalo s posledním zaznamenaným pulsem pouze u 93 pacientů (19 %). Medián časového rozmezí mezi posledním zaznamenaným arteriálním pulsem a posledním QRS komplexem byl 3 minuty 37 vteřin. Elektrická srdeční aktivita po posledním zaznamenaném arteriálním pulsu byla u 33 z 480 pacientů (7 %) přítomna i po více než 30 minutách. Zastavení detekovatelné mechanické srdeční činnosti může tedy nastat výrazně dříve než vymizení elektrické aktivity srdce.

Hladina K^+ rostla v prvních 30 minutách po smrti průměrnou rychlostí 1.28 mmol/L/hod. Po korekci hladiny draslíku na pH zůstala jeho hladina téměř beze změny, respektive v několika případech dokonce mírně poklesla. Vzestup kalemie krátce po smrti je tedy pouze mírný a plně vysvětlitelný poklesem pH.

Použitá literatura:

1. BOLLI, Roberto. William Harvey and the Discovery of the Circulation of the Blood. *Circulation Research* [online]. 2019, **124**(9), 1300–1302. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.314977
2. MOLLARET, P. a M. GOULON. [The depassed coma (preliminary memoir)]. *Revue Neurologique*. 1959, **101**, 3–15. ISSN 0035-3787.
3. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA*. 1968, **205**(6), 337–340. ISSN 0098-7484.
4. SCHMIDT, Matouš, Eva POKORNÁ, Michal FRIC a František DUŠKA. Identifikace potenciálních dárců orgánů po nevratné zástavě oběhu na pracovišti intenzivní medicíny. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2012, **23**(6), 295–299. ISSN 12142158, 18054412.
5. Summary Global report 2018. *GODT* [online]. [vid. 2021-01-19]. Dostupné z: <http://www.transplant-observatory.org/global-report-2018/>
6. THUONG, Marie, Angel RUIZ, Patrick EVRARD, Michael KUIPER, Catherine BOFFA, Mohammed Z. AKHTAR, James NEUBERGER a Rutger PLOEG. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ*

Transplantation [online]. 2016, **29**(7), 749–759.
ISSN 1432-2277. Dostupné z: doi:10.1111/tri.12776

7. WWW.MEDITORIAL.CZ. *Doporučení ČLK č. 1/2010* [online]. [vid. 2021-01-20]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/anezteziologie-intenzivni-medicina/2010-3/doporuceni-clk-c-1-2010-31618>
8. BURNELL, J. M., B. H. SCRIBNER, B. T. UYENO a M. F. VILLAMIL. The effect in humans of extracellular pH change on the relationship between serum potassium concentration and intracellular potassium. *The Journal of Clinical Investigation* [online]. 1956, **35**(9), 935–939. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI103352
9. ADROGUÉ, H. J. a N. E. MADIAS. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *The American Journal of Medicine* [online]. 1981, **71**(3), 456–467. ISSN 0002-9343. Dostupné z: doi:10.1016/0002-9343(81)90182-0
10. HORNBY, Laura, Sonny DHANANI a Sam D. SHEMIE. Update of a Systematic Review of Autoresuscitation After Cardiac Arrest. *Critical Care Medicine* [online]. 2018, **46**(3), e268–e272. ISSN 1530-0293. Dostupné z: doi:10.1097/CCM.0000000000002920
11. DHANANI, Sonny, Laura HORNBY, Roxanne WARD, Andrew BAKER, Peter DODEK, Jane CHAMBER-EVANS, Rob FOWLER, Jan O. FRIEDRICH, Robert M. GOW, Demetrios J. KUTSOGIANNIS, Lauralyn MCINTYRE, Franco MOMOLI, Karine MORIN, Tim RAMSAY, Damon SCALES, Hilary WRITER, Serafettin YILDIRIM, Bryan

- YOUNG, Sam SHEMIE, a CANADIAN CRITICAL CARE TRIALS GROUP AND IN COLLABORATION WITH THE BERTRAM LOEB CHAIR AND RESEARCH CONSORTIUM IN ORGAN AND TISSUE DONATION. Vital signs after cardiac arrest following withdrawal of life-sustaining therapy: a multicenter prospective observational study. *Critical Care Medicine* [online]. 2014, **42**(11), 2358–2369. ISSN 1530-0293. Dostupné z: doi:10.1097/CCM.0000000000000417
12. WALIA, B. N., R. K. CHANDRA, G. S. SARIN a O. P. GHAI. Preterminal and postmortem changes in serum-potassium of children. *Lancet (London, England)* [online]. 1963, **1**(7292), 1187–1188. ISSN 0140-6736. Dostupné z: doi:10.1016/s0140-6736(63)92481-4
13. SINGH, Dalbir, Rajinder PRASHAD, Chandra PARKASH, Yogender S. BANSAL, Suresh Kumar SHARMA a Avadh Naresh PANDEY. Linearization of the relationship between serum sodium, potassium concentration, their ratio and time since death in Chandigarh zone of north-west India. *Forensic Science International* [online]. 2002, **130**(1), 1–7. ISSN 0379-0738. Dostupné z: doi:10.1016/s0379-0738(02)00267-0

Seznam publikací doktoranda

1 – Práce, které jsou podkladem k disertaci:

a) SIF

1. DHANANI, Sonny, Laura HORNBY, Amanda VAN BEINUM, Nathan B. SCALES, Melanie HOGUE, Andrew BAKER, Stephen BEED, J. Gordon BOYD, Jennifer A. CHANDLER, Michaël CHASSÉ, Frederick D'ARAGON, Cameron DEZFULIAN, Christopher J. DOIG, **Frantisek DUSKA**, Jan O. FRIEDRICH, Dale GARDINER, Teneille GOFTON, Dan HARVEY, Christophe HERRY, George ISAC, Andreas H. KRAMER, Demetrios J. KUTSOGIANNIS, David M. MASLOVE, Maureen MEADE, Sangeeta MEHTA, Laveena MUNSHI, Loretta NORTON, Giuseppe PAGLIARELLO, Tim RAMSAY, Katerina RUSINOVA, Damon SCALES, **Matous SCHMIDT**, Andrew SEELY, Jason SHAHIN, Marat SLESSAREV, Derek SO, Heather TALBOT, Walther N.K.A. VAN MOOK, Petr WALDAUF, Matthew WEISS, Jentina T. WIND a Sam D. SHEMIE. Resumption of Cardiac Activity after Withdrawal of Life-Sustaining Measures. *New England Journal of Medicine* [online]. 2021, **384**(4), 345–352. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa2022713

New England Journal of Medicine, IF: 74.699

Publikace části výsledků nekomerční akademické studie DEPPART, zabývající se výzkumem fyziologie umírání u pacientů na jednotce intenzivní péče. Článek řeší fenomén autoresuscitace (Lazarův fenomén).

2. SCHMIDT, Matouš, Petr WALDAUF, Martin KRBEK a František DUŠKA. Perimortem dynamics of blood potassium concentration in patients dying in intensive care unit: A prospective nested cohort study. *Journal of Forensic Sciences* [online]. [vid. 2022-05-04]. ISSN 1556-4029. Dostupné z: doi:10.1111/1556-4029.15054

Journal of Forensic Sciences, IF: 1.832

Publikace výsledků subanalýzy studie DEPPART zabývající se analýzou změn iontů a acidobazické rovnováhy v těsném perimortálním období.

b) bez IF, renezoovaná odborná periodika

3. **SCHMIDT, Matouš**, Eva POKORNÁ a **František DUŠKA**. Dárcovství orgánů po nevratné zástavě oběhu: Jak na to? *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2020, **31**(3), 114–118. ISSN 12142158, 18054412.

Edukativní článek popisující problematiku dárců po srdeční smrti z pohledu klinické praxe.

4. **SCHMIDT, Matouš**, Jaroslav PAŽOUT, Michal FRIC, Petr WALDAUF, Eva POKORNÁ a **Jan PACHL**. První klinické zkušenosti s dárcovstvím orgánů po nevratné zástavě oběhu - kazuistika. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2014, **25**(4), 296–300. ISSN 12142158, 18054412.

Kazuistický článek k prvnímu odběru od DCD v České republice po schválení doporučeného postupu.

5. **SCHMIDT, Matouš**, Eva POKORNÁ, Michal FRIC a **František DUŠKA**. Identifikace potenciálních dárců orgánů po nevratné zástavě oběhu na pracovišti intenzivní medicíny.

Anesteziologie a intenzivní medicína. 2012, **23**(6), 295–299.
ISSN 12142158, 18054412.

Výsledky retrospektivní akademické monocentrické studie zjišťující možný potenciál DCD dárců na pracovišti intenzivní medicíny.

6. **SCHMIDT, Matouš, František DUŠKA**. Kdy nastává smrt, proces umírání z pohledu moderní medicíny. *Vesmír* 101, 318, 2022/5

Populárně vědecký článek o fyziologii smrti včetně uvedení základních výsledků studie DEPPART.

2 - práce bez vztahu k tématu disertace

a) s IF

7. **SCHMIDT, Matous, Hana FARNA, Ivana KURCOVA, Sergey ZAKHAROV, Michal FRIC, Petr WALDAUF, Zuzana ILGOVA, Jaroslav PAZOUT, Jan PACHL a Frantisek DUSKA**. Succesfull treatment of supralethal caffeine overdose with a combination of lipid infusion and dialysis. *The American Journal of Emergency Medicine* [online]. 2015, **33**(5), 738.e5–7. ISSN 1532-8171. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajem.2014.11.002

American Journal of Emergency Medicine, IF: 1,504

Kazuistický článek o intoxikaci letální dávkou kofeinu s následnou úspěšnou léčbou, kterých je ve světové literatuře popsáno jen minimální množství.