

**Univerzita Karlova**

**1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

Tkáňová mikrocirkulace při srdeční zástavě  
– vliv různých druhů oběhových podpor

Tissue microcirculation in cardiac arrest setting  
– impact of various methods of circulatory support

MUDr. Petra Krupičková

2018

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

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště: II. interní klinika - klinika kardiologie a angiologie,  
1. lf UK a VFN v Praze

Školitel: doc. MUDr. Jan Bělohlávek, PhD.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

# Obsah

Abstrakt .....	3
Abstract.....	4
1. Úvod .....	5
2. Hypotézy a cíle práce .....	6
3. Metodika a výsledky.....	7
3.1. Mikrocirkulace během srdeční zástavy a resuscitace .....	7
3.1.1. Materiál a metodika .....	7
3.1.2. Výsledky .....	10
3.2. Mikrocirkulace u pacientů po reperfuzi mimotělní KPR..	12
3.2.1. Materiál a metodika .....	13
3.2.2. Výsledky .....	15
4. Diskuse .....	18
5. Závěry.....	21
6. Použitá literatura.....	22
Seznam publikací studentky: .....	27
1. publikace, které jsou podkladem disertace .....	27
2. publikace bez vztahu k tématu disertace .....	27

## Abstrakt

*Úvod:* Cílem této dizertační práce je popsat změny mikrocirkulace, ke kterým dochází při srdeční zástavě, a zkoumat vliv jednotlivých oběhových podpor v léčbě srdeční zástavy (tj. mechanizované srdeční masáže a oběhové podpory mimotělní membránovou oxygenací (ECMO)) na periferní tkáňovou mikrocirkulaci.

*Metody a výsledky:* Byly navrženy 2 samostatné studie. Mikrocirkulace byla měřena sublingválně metodou Sidestream Dark Field (SDF) imaging a její parametry byly vyhodnoceny zvlášť pro malé cévy (s průměrem  $\leq 20 \mu\text{m}$ ) a ostatní cévy.

Pro monitoring změn mikrocirkulace během srdeční zástavy (SZ) a resuscitace (KPR) jsme využili experimentální prasečí model. U 18 prasat jsme navodili 3 minuty trvající neléčenou SZ následovanou 5 minutami mechanizované KPR. Parametry mikrocirkulace se postupně zhoršovaly během neléčené SZ a po zahájení KPR vystoupaly na 59 - 85% oproti klidovému stavu. Parametry mikrocirkulace nekorelovaly s parametry systémové cirkulace (středním arteriálním tlakem a průtokem krve v karotidě) ani s laktátem.

Druhá, klinická, studie sledovala mikrocirkulaci u pacientů po SZ, kteří byli po neúspěšné konvenční KPR resuscitováni pomocí ECMO. Zahrnuto bylo 15 pacientů 29 ( $\pm 17$ ) hod od kolapsu a 12 zdravých dobrovolníků (pohlavím a věkem srovnatelných s pacienty). Pacienti měli v porovnání s kontrolami významně nižší poměr prokrvených kapilár a index mikrovaskulárního průtoku, ale ostatní mikrocirkulační parametry se významně nelišily. Mikrocirkulace nekorelovala se systémovým oběhem. Rovněž nebyl prokázán rozdíl mikrocirkulace u podskupiny pacientů se spontánně pulzatilním krevním tokem (systolicko-diastolickým rozdílem nad 15 mmHg) v porovnání s podskupinou s nízkou pulzatilním/ nepulzatilním krevním tokem.

*Závěr:* Tato disertační práce nejenom shrnuje současné znalosti o mikrocirkulaci při SZ hodnocenou pomocí videomikroskopických metod, ale také samostatně studuje změny mikrocirkulace během SZ a KPR u prasečího modelu a demonstruje překvapivě dobrou kompenzaci mikrocirkulace u pacientů po reperfuzi pomocí ECMO. Výsledky dizertační práce potvrzují, že změny mikrocirkulace během SZ jsou relativně nezávislé na systémové hemodynamice.

*Klíčová slova:* mikrocirkulace, srdeční zástava, Sidestream Dark Field, KPR, ECMO

# Abstract

*Introduction:* This dissertation thesis aims to describe microcirculatory changes in cardiac arrest setting and to assess the impact of circulatory supports (i.e. mechanical chest compressions and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)) on tissue microcirculation.

*Methods and results:* Two separate studies were designed. Microcirculation was monitored sublingually by a recent Sidestream Dark Field (SDF) technique and its parameters were evaluated offline, separately for small (of diameter  $\leq 20\mu\text{m}$ ) and other vessels.

In order to monitor microcirculation during cardiac arrest (CA) and resuscitation (CPR) an experimental pig model was used; eighteen pigs were commenced to 3 minutes of untreated CA and subsequent 5 minutes of mechanical CPR. During CA the microcirculatory parameters deteriorated, in CPR they improved and reached 59 – 85 % of the prearrest values. The microcirculatory variables correlated neither to parameters of systemic circulation (mean arterial blood pressure and carotid blood flow) nor to lactate.

In the second, clinical, study the sublingual microcirculation was monitored 29 ( $\pm 17$ ) hours after the CA onset in 15 patients, who were after unsuccessful conventional CPR rescued by ECMO. In comparison to healthy (sex and age matched) volunteers, the patients showed mild but significant reduction of proportion of perfused vessels and microvascular flow index, but other microcirculatory indexes did not differ significantly. Microcirculation did not correlate to systemic hemodynamics. Further on, we documented only insignificant microcirculatory difference between the subgroup of patients with spontaneously pulsatile blood flow (pulse pressure above 15 mmHg) versus those with low or non-pulsatile blood flow.

*Conclusion:* This dissertation thesis not only summarizes recent body of knowledge on microcirculatory video-imaging in CA setting, but it describes also microcirculatory changes during CA and CPR in a porcine model and demonstrates surprisingly tight compensation of the microcirculation in ECPR patients. Our results support the opinion that microcirculation in CA victims might be affected independently of the systemic hemodynamics.

*Key words:* microcirculation, cardiac arrest, Sidestream Dark Field imaging, CPR, ECMO

# 1. Úvod

Srdeční zástava (SZ) je pro svou vysokou úmrtnost a závažné komplikace u přeživších významným socioekonomickým problémem ve vyspělých zemích. V její léčbě je zásadní rychlé obnovení krevního oběhu pomocí nepřímé srdeční masáže při kardiopulmonální resuscitaci (KPR). Dalším přístupem by se mohlo stát i zavedení mimotělní kardiopulmonální resuscitace (obnovení systémového oběhu pomocí veno-arteriální (VA) ECMO) (Jung C. et al., 2016), jež je v současné době vyhrazená pro speciální případy neúspěšné konvenční KPR u pacientů s potenciálně reverzibilní formou SZ.

Jednou z hlavních komplikací u pacientů po SZ je rozvoj poresuscitačního syndromu, který zahrnuje i poruchu mikrocirkulace. Tato mikrocirkulační dysfunkce, sledovaná neinvazivně na sublingvální sliznici, byla podobná změnám mikrocirkulace u kriticky nemocných pacientů (např. v septickém šoku (Omar Y. G. et al., 2013)) a byla opakovaně popsána po SZ u člověka i zvířecích modelů (Koopmans M. et al., 2015, Qian J. et al., 2014). Přetrvávání poruchy mikrocirkulace může souviset s negativní prognózou pacientů (Van Genderen M. E. et al., 2012). Monitoring mikrocirkulace a její optimalizace by tedy mohly vést k zlepšení prognózy pacientů po SZ a také srovnání změn mikrocirkulace po konvenční a mimotělní KPR by mohlo přinést cenné argumenty pro implementaci této metody. Hodnocení mikrocirkulace přímo u lůžka pacientů však stále představuje poměrně náročný úkol a rovněž znalosti dynamiky a funkce mikrocirkulace u pacientů se SZ jsou kusé.

Předkládaná dizertační práce shrnuje současné poznatky o změnách mikrocirkulace u pacientů či zvířecích modelů po srdeční zástavě, které jsou hodnoceny pomocí neinvazivní videomikroskopické technologie. Tento souhrn byl také publikován formou rešerše (Krupickova P. et al., 2017).

Hlavními cíli dizertační práce je popsat změny sublingvální mikrocirkulace hodnocené metodou SDF imaging (Goedhart P. T. et al., 2007, Massey M. J. and Shapiro N. I., 2016) při srdeční zástavě a KPR u zvířecího modelu a dále u pacientů, u kterých bylo po předchozí neúspěšné KPR dosaženo reperfuze za pomoci VA ECMO.

## 2. Hypotézy a cíle práce

Na základě podrobné analýzy literatury a charakteristik vybrané měřicí techniky (SDF imaging) jsem specifikovala a definovala následující cíle:

1. sledovat změny mikrocirkulačních parametrů během SZ a KPR u zvířecího modelu SZ
2. hodnotit mikrocirkulaci u pacientů zachráněných pomocí mimotělní KPR

Následně byly formulovány tyto klinické hypotézy:

- 1.1. Parametry periferní mikrocirkulace se mění během srdeční zástavy a kardiopulmonální resuscitace.
- 1.2. Parametry periferní mikrocirkulace nekorelují s parametry systémového oběhu (tj. středním arteriálním tlakem nebo průtokem krve v karotidě) během srdeční zástavy a kardiopulmonální resuscitace.
- 2.1. Existují významné rozdíly v parametrech mikrocirkulace mezi pacienty zachráněnými mimotělní KPR a zdravými dobrovolníky.
- 2.2. Existují významné rozdíly v parametrech mikrocirkulace mezi pacienty zachráněnými mimotělní KPR se spontánně pulzatilním krevním tokem (pulsní tlak přes 15 mmHg) oproti pacientům s nízcí pulzatilním nebo nepulzatilním průtokem krve.

### 3. Metodika a výsledky

Definované hypotézy vytvořily podklad pro vznik dvou studií, které zkráceně shrnuje předkládaná dizertační práce a které byly publikovány v impaktovaných zahraničních časopisech (Krupickova P., Mlcek M., et al., 2016), (Krupickova P., Huptych M., et al., 2016). Významná část výzkumu proběhla na prasečím experimentálním modelu, jehož podrobný popis včetně preparace a procedur byl rovněž publikován v samostatné studii (Mlcek M. et al., 2016).

#### 3.1. Mikrocirkulace během srdeční zástavy a resuscitace

Pro zhodnocení změn mikrocirkulace v průběhu SZ a KPR a sledování korelace mezi mikrocirkulací a systémovým oběhem byla uspořádána experimentální studie u prasečího modelu srdeční zástavy.

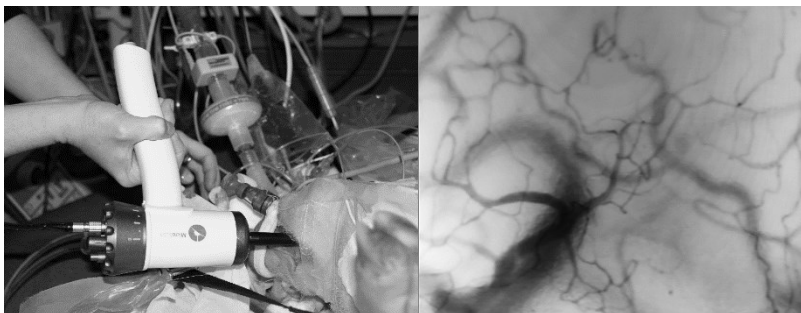
##### 3.1.1. Materiál a metodika

Pokusy byly prováděny ve spolupráci s výzkumným týmem Experimentální laboratoře srdeční elektrofyziologie Fyziologického ústavu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Pro splnění kritérií humánního využívání zvířat ve vědeckém výzkumu (tři R), spojili jsme několik výzkumných cílů dohromady a minimalizovali počet použitých zvířat. Studie byla provedena se souhlasem Výboru pro péči o zvířata z 1. LF v souladu se zákonem č. 246/1992 Sb., O ochraně zvířat.

U anestetizovaných prasat jsme po předchozích invazivních procedurách (zavedení měřících senzorů a katetrů) a následných 15 minutách stabilizace indukovali komorovou fibrilaci (ventricular fibrillation, VF) pomocí stimulace pravé komory. Neléčená SZ trvala 3 minuty a následovalo 5 minut mechanizované KPR za použití kompresorového systému LUCAS (The LUCAS® Chest Compression System, Physio-Control Inc, Redmond, CA, USA). Mikrocirkulace byla hodnocena pomocí SDF videomikroskopie (MicroScan, Microvision Medical, Amsterdam, NLD). Ruční videomikroskop emituje stroboskopicky blikající zelené světlo o specifické vlnové délce, které je buď absorbováno hemoglobinem



červených krvinek, nebo se po odrazu vrací zpět ke kameře. Výsledkem je obraz červených krvinek, pohybujících se v drobných



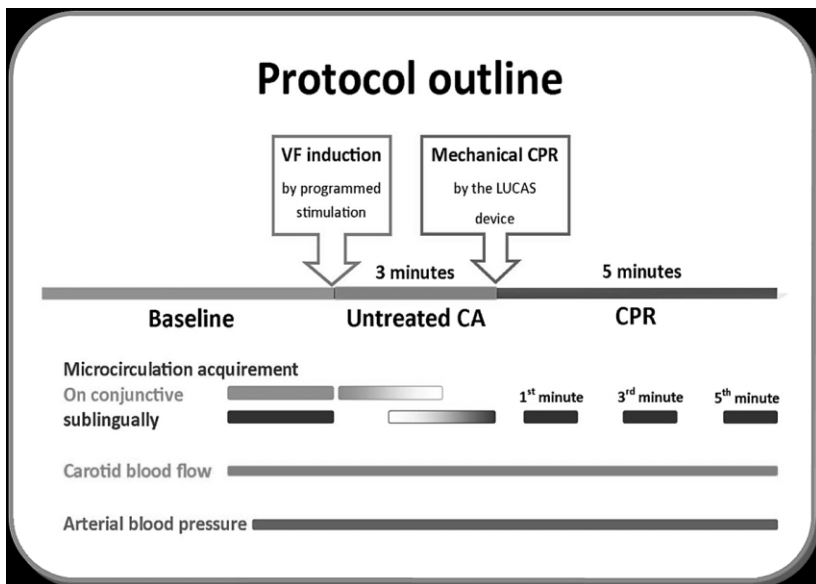
*Obrázek 1: Měření mikrocirkulace během experimentu přístrojem MicroScan (MicroVision Medical, Amsterdam, The Netherlands) a výsledný stabilizovaný obraz mikrocirkulace.*

cévách a kapilárách v reálném čase (viz. Obr. 1)

Podle publikovaných doporučení (De Backer D. et al., 2007, Ince C. et al., 2018) jsme měřili 5 videosekvencí o délce 6 sekund z různých částech sledovaných oblastí (sublingvální sliznice nebo spojivky) v následujících časových bodech:

1. po stabilizaci zvířete - baseline;
2. v první a druhé minutě SZ na spojivce a během druhé a třetí minuty SZ sublingválně;
3. v první, třetí a páté minutě KPR na obou místech. Viz. Obr. 2.

Videozáznamy byly uloženy a analyzovány pomocí specializovaného softwaru AVA 3.1 (Automated Vascular Analysis, Microvision Medical, Amsterdam, The Netherlands). Byly vyloučeny videozáznamy s nedostatečnou kvalitou a zaslepeně vyhodnoceny. Stanovili jsme následujících 5 parametrů zvláště pro malé cévy (průměr  $\leq 20 \mu\text{m}$ ) a ostatní cévy ( $> 20 \mu\text{m}$ ): Celková a perfundovaná hustota cév (total vessel density, TVD; resp. perfused vessel density, PVD), poměr perfundovaných kapilár (proportion of perfused vessels, PPV), index mikrovaskulárního průtoku (microvascular flow index, MFI, který semikvantitativní metodou hodnotí mikrocirkulaci v kvadrantech obrazu: 4 - hyperdynamický tok, 3 - kontinuální tok, 2 - pomalý tok, 1 - přerušovaný tok, 0 - žádný průtok) a index heterogenity (heterogeneity index, HI).



Obrázek 2: Protokol experimentální studie u prasečího modelu zástavy srdce (reprodukováný z Krupickova P., Mlcek M. a kol., 2016).

Během celého experimentu byl prováděn podrobný kontinuální monitoring hemodynamických parametrů, včetně měření středního arteriálního krevního tlaku (arterial blood pressure, ABP) a průtoku krve v karotidě (carotid blood flow, CBF). Vzorky krve pro stanovení hladiny laktátu, hemoglobinu a acidobazické rovnováhy byly odebrány z femorální arterie na konci baseline a na konci KPR a zanalyzovány bed-side analyzátozem. Dále jsme monitorovali mozkovou a arteriální teplotu pomocí termočlánků.

Rozložení naměřených dat jsme testovali pomocí Shapiro-Wilkova testu. Parametrické proměnné jsou prezentovány jako průměr ( $\pm$  standardní odchylka vzorku, SSD), neparametrické údaje jsou vyjádřeny jako medián (první a třetí kvartil). Pro testování hypotézy o změnách mikrocirkulačních parametrů během baseline, SZ a KPR jsme použili Friedmanův test. Post-hoc analýza byla provedena pomocí Wilcoxonova testu s Bonferroniho korekcí pro vícečetné srovnání. Parametrické údaje (např. střední ABP, CBF) z baseline a KPR byly porovnány párovým t-testem. Korelace parametrů

mikrocirkulace s ABP, CBF, teplotou a hladinami laktátu a hemoglobinu byla provedena pomocí Spearmanova korelačního koeficientu (Spearmanovo  $\rho$ ) s Bonferroniho korekcí pro vícečetné korelace. Celková hladina významnosti  $p \leq 0,05$  byla považována za statisticky významnou. Statistické analýzy byly provedeny pomocí MedCalc Statistical Software verze 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgie, <https://www.medcalc.org>, 2016).

### 3.1.2. Výsledky

V této studii bylo použito celkem 18 zdravých samic prasete o hmotnosti  $50 \pm 3$  kg. Výchozí hodnoty sledovaných parametrů jsou shrnuty v tabulce 1.

*Tabulka 1: Hemodynamické parametry, teplota, hladina hemoglobinu a laktátu během baseline a kardiopulmonální resuscitace (KPR). Data jsou uvedena jako průměr  $\pm$  SSD (přeloženo z Krupickova P., Mlcek M. a kol., 2016)*

	Baseline	KPR	Hladina významnosti $p$ (párový t-test)
Střední arteriální tlak (mmHg)	$86.2 \pm 11.0$	$48.3 \pm 14.9$	$< 0.00001$
Průtok v karotidě (mL/min)	$292.5 \pm 69.7$	$142.7 \pm 27.5$	$< 0.00001$
Tlak v zaklínění (mmHg)	$8.9 \pm 2.6$		
Centrální žilní tlak (mmHg)	$5.6 \pm 2.7$		
Tlak v a. pulmonalis (mmHg)	$18.3 \pm 3.7$		
Srdeční výdej (L/min)	$5.20 \pm 0.97$		
Periferní vaskulární rezistence (mmHg x min/L)	$15.9 \pm 3.1$		
Mozková teplota (°C)	$38.7 \pm 1.3$		
Hemoglobin z a. femoralis (g/dl)	$8.29 \pm 1.11$	$11.05 \pm 1.30$	$< 0.00001$
Laktát z a. femoralis (mmol/L)	$0.90 \pm 0.22$	$3.40 \pm 0.72$	$< 0.00001$

Videozáznamy konjunktivální mikrocirkulace během KPR byly z technických důvodů ve velmi nízké kvalitě, proto byla vyhodnocena pouze data sublingvální mikrocirkulace.

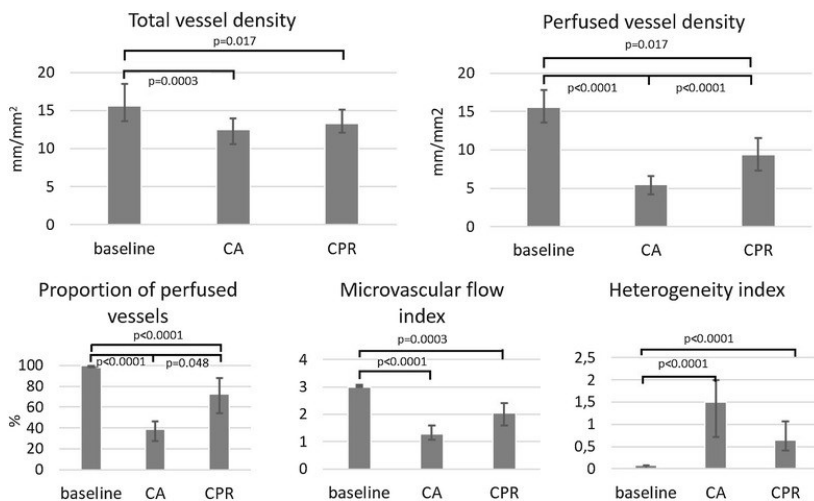
Sublingvální mikrocirkulace malých cév byla během SZ výrazně zhoršena, ale u většiny prasat nedošlo k její úplné zástavě ani ve 3. minutě SZ. Po zahájení KPR mikrocirkulační parametry dosáhly 59-

85% výchozích hodnot. V ostatních cévách (o průměru nad 20  $\mu\text{m}$ ) zůstala celková hustota cév zachována, ale změny průtoku byly podobné malým cévám (viz tabulka 2 a obrázek 3).

Korelace mikrocirkulačních parametrů s parametry systémového oběhu (střední ABP, CBF) i ostatními sledovanými parametry byla pouze slabá až střední (tj. Spearmanovo  $\rho$  0,02-0,51) a po Bonferroniho korekci byla tato korelace nevýznamná.

*Tabulka 2: Střední hodnoty (první - třetí kvartil) mikrocirkulačních proměnných v baseline, srdeční zástavě (SZ) a kardiopulmonální resuscitaci (KPR): celková a perfundovaná vaskulární hustota (TVD, PVD), poměr prokrvených cév (PPV), mikrovaskulární průtok (MFI) a index heterogenity (HI). (přeloženo z Krupickova P., Mlcek M. a kol., 2016).*

	Baseline	SZ	KPR	Hladina významnosti p
<b>Malé cévy (<math>\leq 20 \mu\text{m}</math>)</b> (Friedmanův test)				
TVD (mm/mm <sup>2</sup> )	15.64 (13.59–18.48)	12.51 (10.57–13.98)	13.33 (12.11–15.11)	0.00005
PVD (mm/mm <sup>2</sup> )	15.57 (13.56–17.80)	5.53 (4.17–6.60)	9.34 (7.34–11.52)	<0.00001
PPV (%)	99.64 (98.05–100.00)	38.97 (27.60–46.29)	72.34 (54.31–87.87)	<0.00001
MFI	3.00 (3.00–3.08)	1.29 (1.08–1.58)	2.04 (1.58–2.42)	<0.00001
HI	0.08 (0.00–0.23)	1.5 (0.71–2.00)	0.65 (0.41–1.07)	<0.00001
<b>Ostatní cévy (<math>&gt; 20 \mu\text{m}</math>)</b>				
TVD (mm/mm <sup>2</sup> )	0.41 (0.24–0.85)	0.21 (0.03–0.63)	0.47 (0.35–0.64)	0.14
PVD (mm/mm <sup>2</sup> )	0.41 (0.24–0.85)	0.13 (0.01–0.38)	0.43 (0.35–0.64)	0.0005
PPV (%)	100.00 (100.00–100.00)	59.26 (50.00–100.00)	100.00 (95.04–100.00)	0.0005
MFI	3.00 (3.00–3.08)	2.06 (1.64–2.67)	2.8 (2.75–3.00)	<0.00001
HI	0.00 (0.00–0.08)	0.05 (0.00–0.41)	0.12 (0.00–0.18)	0.27



Obrázek 3: Sublingvální mikrocirkulační parametry malých cév ( $\leq 20 \mu\text{m}$ ) během baseline, srdeční zástavy (cardiac arrest, CA) a kardiopulmonální resuscitace (cardiopulmonary resuscitation, CPR). Hodnoty P jsou uvedeny v grafu (reprodukováno z Krupickova P., Mlcek M. a kol., 2016).

### 3.2. Mikrocirkulace u pacientů po reperfuzi mimotělní KPR

U pacientů s potenciálně reverzibilní příčinou srdeční zástavy, kteří ale nedosáhnou obnovení spontánní srdeční akce a návratu spontánní cirkulace ani po poskytnutí adekvátní konvenční KPR, by v určitých případech bylo možné obnovit krevní běh implantací oběhové podpory VA- ECMO, tedy takzvanou mimotělní KPR (Soar J. et al., 2015). Přesné parametry indikující zahájení a vedení léčby mimotělní KPR, však stále nejsou jasné. Také informace o stavu mikrocirkulace u pacientů zachráněných pomocí mimotělní KPR jsou pouze kusé. Proto jsme navrhli tuto observační studii, ve které jsme testovali rozdíl mezi mikrocirkulací u pacientů po mimotělní KPR a zdravých dobrovolníků. A dále sledovali rozdíl v mikrocirkulaci u podskupiny pacientů, kteří měli zachovanou reziduální srdeční funkci a pulzatilní krevní tok (pulzní tlak 15 mmHg a více (Undar A. et al., 1999)), oproti podskupině pacientů s nízkou pulzatilním či nepulzatilním krevním tokem.

### 3.2.1. Materiál a metodika

Klinická observační studie probíhala ve spolupráci s II. Interní klinikou – kardiologie a angiologie Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Byla koncipována jako podstudie probíhající randomizované studie „Prague OHCA study“ (Hyperinvasive approach to out-of hospital cardiac arrest using mechanical chest compression device, prehospital intraarrest cooling, extracorporeal life support and early invasive assessment compared to standard of care. A randomized parallel groups comparative study proposal.) Obě byly schváleny Institucionální kontrolní komisí, hlavní randomizovaná studie byla registrována pod identifikátorem ClinicalTrials.gov: NCT01511666. Písemný informovaný souhlas byl získán od každého účastníka - buď od nejbližších příbuzných (u pacientů, u kterých nedošlo k obnovení vědomí) nebo přímo od pacientů po obnovení vědomí.

Kritéria pro zařazení pacientů byly následující:

- dospělý pacient po mimo-nemocniční SZ randomizovaný do hyperinvazivní větve „Prague OHCA study“;
- dostupnost specialisty pro monitorování mikrocirkulace.

Tito pacienti byli léčeni standardizovaným protokolem, který byl podrobně publikován dříve a popisuje postupy pro poskytování rozšířené KPR, randomizaci, transport pacienta do nemocnice za probíhající KPR, implantaci perkutánní femoro-femorální VA ECMO a zahájení mimotělní KPR. Dále popisuje provedení angiografie, eventuální perkutánní koronární intervence a následnou standardizovanou léčbu, vyšetření a další komplexní intenzivní péči včetně managementu tělesné teploty (Belohlavek J. et al., 2012).

Kritéria pro vyloučení pacienta z mikrocirkulační podstudie byla: probíhající sepse, těžké orofaciální trauma nebo krvácení z ústní dutiny.

Nábor kontrolní skupiny zdravých subjektů probíhal mezi pracovníky nemocnice a fakulty. Dobrovolníci byli vybíráni tak, aby věkem a pohlavím odpovídali skupině pacientů, kritériem byla absence těhotenství a závažného (kardiovaskulárního) onemocnění v anamnéze.

U pacientů a zdravých dobrovolníků jsme měřili sublingvální mikrocirkulaci pomocí technologie SDF. Provedli jsme nejméně 5 měření po 20 sekundách z různých částí sublingvální oblasti. U

videozáznamů mikrocirkulace jsme prověřili kvalitu obrazu, záznamy byly uloženy a vyhodnoceny zaslepeně (viz. kapitola 3.1.1) a pro testování rozdílu mezi skupinami jsme využívali pouze výsledky analýzy malých cév (s průměrem  $\leq 20 \mu\text{m}$ ).

U zdravých dobrovolníků jsme zaznamenali anamnézu. U pacientů jsme v anonymizovaném protokolu zaznamenávali: věk, pohlaví, datum a čas kolapsu, dobu od kolapsu (počátek SZ) do implantace VA ECMO a do měření mikrocirkulace, etiologii SZ a ejekční frakci levé komory po přijetí na oddělení JIP. Dále jsme u pacientů zaznamenávali tělesnou teplotu (měřenou pomocí močového katetru) a aktuální hodnoty rutinních hemodynamických parametrů v době měření mikrocirkulace (srdeční frekvence, saturace kyslíkem a invazivní arteriální a centrální žilní tlak měřený hemodynamickými katetry Truwave, Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA). Pulzní tlak byl vypočten z arteriálního tlaku jako rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem. Shromáždili jsme údaje o podávání léků (noradrenalinu, dobutaminu nebo jiného vazoaktivního přípravku) a aktuálního nastavení ECMO. Pacientův žilní laktát, parametry acidobazické rovnováhy a hemoglobin byly analyzovány analyzátozem (ABL90 FLEX, Radiometer Medical ApS, Brønshøj, Dánsko).

Pacienti byli dále sledováni a údaje o jejich neurologickém stavu (vyhodnoceném na základě Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories - CPC stupnice) a o celkovém zdravotním stavu při propuštění z nemocnice byly doplněny později.

Data jsme testovali z hlediska jejich rozložení pomocí Shapiro-Wilkova testu normality. Parametrické údaje jsou prezentovány jako průměr (standartní směrodatná odchylka) a neparametrické údaje jsou uváděny jako medián (první - třetí kvartil).

Pro určení rozdílu mezi pacienty a zdravými kontrolami byly parametrické údaje porovnány pomocí t-testu a neparametrické údaje za pomoci Mann-Whitney U testu. Mann-Whitney U testem byl také testován rozdíl mezi skupinami pacientů s pulzatilním krevním tokem (skupina P) versus nízcí pulzatilním nebo nepulzatilním krevním tokem (skupina L / N), a to z důvodu malého počtu pacientů v každé skupině. Kategorické proměnné byly testovány Fisherovým exact testem. Výsledky mikrocirkulace byly korigovány Bonferroniho

korekcí. Celková hladina významnosti  $p \leq 0,05$  byla definována jako významný výsledek.

### 3.2.2. Výsledky

Během období od 31. 7. 2013 do 18. 4. 2016 jsme vyšetřili 15 pacientů, z nichž tři byli vyloučeni z analýzy kvůli rozvoji fulminantní sepse nebo nedostatečné kvalitě mikrocirkulačních videozáznamů. Dvanáct zdravých dobrovolníků bylo zařazeno do kontrolní skupiny zdravé. Výsledky byly publikovány v pilotní studii (Krupickova P., Huptych M., et al., 2016). Od 18. 4. 2016 do 27. 2. 2017 jsme provedli další nábor 3 pacientů. Doplněná analýza ukázala následující výsledky:

Celkový počet 15 pacientů byl vyšetřen sublingválně pomocí SDF technologie  $29 \pm 17$  hodin po SZ výsledky byly porovnány s mikrocirkulací 12 zdravých dobrovolníků (věkem a pohlavím odpovídajících pacientům). Byl zjištěn významný rozdíl v poměru perfundovaných malých cév (PPV 90,6 (84,7 - 95,4) % u pacientů oproti 97,5 (96,6 - 99,0) % u kontrol,  $p = 0,006$ ) a v mikrovaskulárním průtoku malých cév (MFI 2,67 (2,42 - 2,92) u pacientů versus 3.00 (2.92 - 3.00) u kontrol,  $p = 0,007$ ) Ostatní parametry mikrocirkulace se u obou skupin významně nelišily (viz obrázek 4).

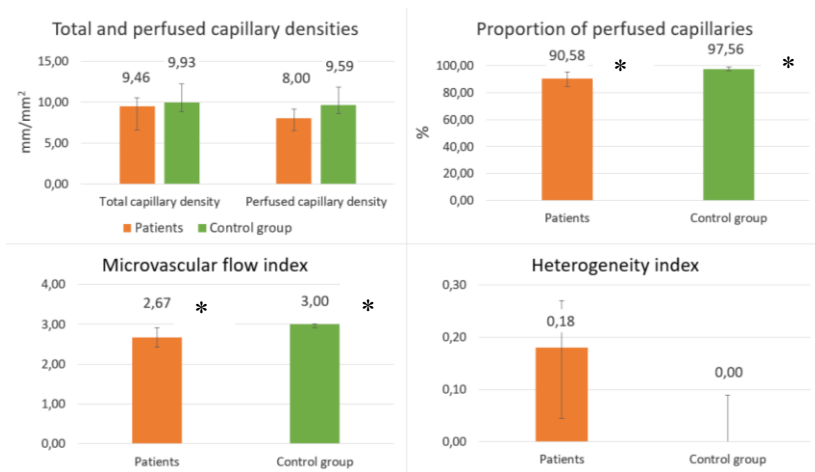
Podskupiny pacientů (skupina P versus skupina L / N) se nelišily ani v případě mikrocirkulačních parametrů ani v dalších sledovaných proměnných (kromě pulzního tlaku a ejekční frakce levé komory, viz obrázek 5 a tabulka 3).

*Tabulka 3: Porovnání dvou podskupin pacientů: s pulzatilním krevním průtokem (skupina P - pulsní tlak nad 15 mmHg) versus nízcí pulzatilní/nepulzatilní průtok krve (skupina L/N). Údaje jsou uvedeny jako průměr (standartní směrodatná odchylka), medián (první-třetí kvartil), nebo celkový počet subjektů (%). Hodnota p uvádí míru statistické významnosti rozdílu mezi skupinou L/N a P (hodnocenou Mann-Whitneyovým U testem).*

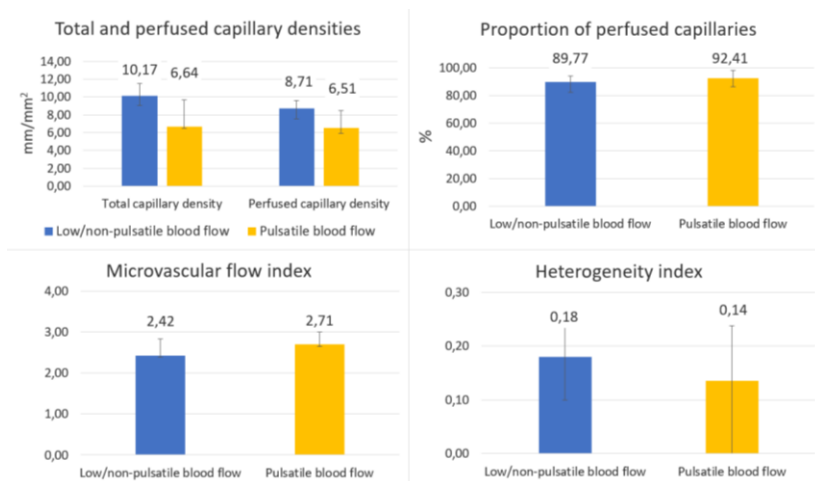
	Pacienti (N = 15)	L/N skupina (N = 7)	P skupina (N = 8)	Hodnota p
Systolický krevní tlak (mmHg)	89.3 (17.1)	82.7 (10.2)	95.0 (20.1)	0.18
Diastolický krevní tlak (mmHg)	69.7 (15.2)	76.6 (12.6)	63.6 (15.4)	0.18
Střední arteriální tlak (mmHg)	76.1 (14.1)	79.0 (11.5)	73.5 (16.4)	0.68



Pulzní tlak (mmHg)	19.6 (15.4)	6.1 (4.4)	31.4 (10.9)	0.001
Ejekční frakce levé srdeční komory při příjmu na JIP (%)	16.1 (11.8)	6.3 (4.3)	21.8 (9.1)	0.008
Centrální žilní tlak (mmHg)	10.5 (3.7)	11.8 (3.3)	9.6 (3.9)	0.31
Tep	80.7 (21.0)	72.0 (26.3)	88.4 (12.1)	0.15
Saturace O <sub>2</sub> (%)	100.0 (99.0 - 100.0)	99.5 (95.0 - 100.0)	100.0 (99.8 - 100.0)	0.81
ECMO průtok (L/min)	4.47 (1.41)	5.01 (0.58)	4.01 (1.78)	0.22
ECMO – otáčky za minutu	3645 (1175)	3882 (558)	3249 (901)	0.15
Centrální tělesná teplota (v močovém měchýři, °C)	36.10 (35.83 - 36.50)	36.10 (34.63 - 36.45)	36.20 (35.88 - 36.53)	0.60
Venózní laktát (mmol/L)	4.00 (2.65 - 7.10)	5.90 (3.60 - 7.10)	2.85 (2.58 - 6.03)	0.42
Arteriální pH	7.35 (0.08)	7.33 (0.07)	7.37 (0.09)	0.65
Hemoglobin (mg/dL)	9.30 (9.20 - 10.75)	9.20 (9.15 - 12.15)	9.35 (9.28 - 10.10)	0.95
Terapie vazopresory (noradrenalin i.v.)	12 (80 %)	7 (100 %)	5 (63 %)	0.20
Inotropní terapie (dobutamin i.v.)	6 (40 %)	2 (29 %)	4 (50 %)	0.61
Přežití do propuštění	7 (47 %)	2 (29 %)	5 (63 %)	0.31
Příznivý neurologický stav (CPC skóre 1-2)	8 (53 %)	2 (29 %)	6 (75 %)	0.13
Doba od kolapsu do měření mikrocirkulace (hodin)	29 (17)	23 (16)	34 (18)	0.30



Obrázek 4: Parametry mikrocirkulace u pacientů po srdeční zástavě versus skupina zdravých kontrol. \* označuje statisticky významný rozdíl ( $p \leq 0,05$ ).



Obrázek 5: Mikrocirkulační parametry u pacientů léčených pomocí mimotělní KPR s pulzatilním (pulsní tlak nad 15 mmHg) versus nízké pulzatilním / nepulzatilním průtok krve.

## 4. Diskuse

V první části této dizertační práce jsem dokumentovala mikrocirkulační změny během SZ a KPR v experimentálním prasečím modelu. Během SZ mikrocirkulační parametry významně poklesly (na cca 35% až 80% základních hodnot), avšak u většiny zvířat nebyl průtok krve mikrocirkulací úplně zastaven ani po uplynutí tří minut po vzniku SZ. Tento zbytkový průtok krve lze vysvětlit přetrváním tlakového gradientu na úrovni mikrocirkulace. Existují však i další vysvětlení. Většina našich zvířat měla v průběhu neléčené SZ lapavé nádechy, u nichž bylo již dříve popsáno přechodné obnovení krevního průtoku (Ristagno G. et al., 2007). Dále bychom mohli spekulovat, že šlo o záznam reverzního průtoku krve v sublingvální oblasti, to je však nepravděpodobné, což vyplývá i ze záznamu krevního průtoku v karotidě.

Zahájení mechanizované KPR vedlo k rychlému zlepšení systémové cirkulace, avšak pouze dva z pěti mikrocirkulačních parametrů se zlepšily nad hranici statistické významnosti (PVD a PPV), a to pravděpodobně kvůli zachovalé mikrocirkulaci v průběhu SZ.

Dále jsem prokázala pouze nevýznamnou korelaci mezi mikrocirkulačními a systémovými oběhovými parametry. Předchozí studie mikrocirkulace u prasečího modelu srdeční zástavy provedené Friesem a spol. (Fries M., Tang W., et al., 2006, Fries M., Weil M. H., et al., 2006) naopak ukazovaly silnou korelaci mikrocirkulace a systémových proměnných. Tento rozpor může být vysvětlen odlišným výběrem parametrů systémové cirkulace pro testování korelace (Fries et al., zkoumali koronární perfúzní tlak a end-tidal CO<sub>2</sub>). Nicméně ztráta hemodynamické koherence mezi mikrocirkulací a systémovým oběhem odráží mikrocirkulační autoregulaci, která je ovlivněna metabolickými požadavky tkání. Navíc tento mikro- a makrohemodynamický rozdíl byl zdokumentován v mnoha dalších patofyziologických stavech, včetně kriticky nemocných pacientů a jejich zvířecích modelů (Jung C. and Kelm M., 2015, Van Genderen M. E. et al., 2012).

Ve druhé části dizertační práce jsem hodnotila sublingvální mikrocirkulaci u pacientů, kteří byli po refrakterní SZ resuscitováni pomocí mimotělní KPR. Pacienti po refrakterní SZ, kteří byli

zachráněni mimotělní KPR a v době mikrocirkulačního vyšetření byli stále na běhové podpoře VA-ECMO, měli významně nižší PPV a MFI malých cév ve srovnání se zdravými kontrolními subjekty. Překvapivě byl tento rozdíl poměrně malý (pouze 11%) a pacienti se od zdravých osob nelišili v dalších 3 mikrocirkulačních parametrech (TVD, PVD, HI).

Tato "kompenzace" může odpovídat mikrocirkulačním změnám u pacientů, kteří dosáhli návratu spontánní cirkulace během konvenční KPR: pacienti po SZ časně po obnovení spontánní cirkulace vykazovali poruchu sublingvální mikrocirkulace (Koopmans M. et al., 2015, Van Genderen M. E. et al., 2012). Tato porucha se ale během 48 hodin postupně upravila (Donadello K. et al., 2011). Dalším vysvětlením může být uspokojivá schopnost VA ECMO zajistit dostatečnou mikrocirkulační funkci u kriticky nemocných pacientů. Takováto spekulace by mohla být podpořena také výsledky dalších studií: den Uil a kolegové prokázali stabilizaci mikrocirkulačních parametrů pomocí mechanickými oběhovými podpor u pacientů s kardiogenním šokem (Den Uil C. A. et al., 2009).

Druhým cílem této klinické studie bylo ověřit rozdíl mezi podskupinami pacientů se spontánně pulzatilním průtokem krve ve srovnání s pacienty s nízcí pulzatilním nebo nepulzatilním oběhem. "Pulzatilní cirkulace" byla v tomto případě označena situace, kdy pulsní tlak (rozdíl mezi systolickým a diastolickým krevním tlakem) byl 15 mmHg nebo vyšší (Undar A. et al., 1999). Pulzující průtok krve odpovídal zachovalé zbytkové funkci myokardu (odrážející se také v ejekční frakci levé komory). Nebyly nalezeny žádné významné rozdíly v mikrocirkulaci u těchto dvou podskupin, což by mohlo naznačovat, že spontánní pulzabilita může hrát pouze malou roli v mikrovaskulární regulaci a je upozaděna dalšími regulačními mechanismy.

Navzdory zajímavým zjištěním těchto dvou studií je třeba zmínit i jejich limity. Za prvé, přestože obě studie obsahovaly počet subjektů srovnatelný s obdobnými studiemi v dané oblasti, byly obě studie poměrně malé.

Experimentální studie byla provedena na zvířecím modelu, který nemusí být plně srovnatelný s lidmi. Nicméně prasečí model srdeční zástavy, stejně jako analogie mikrocirkulační funkce prasete a

člověka, byla opakovaně popsána a využita již dříve (Gutierrez K. et al., 2015, Tiefenbacher C. P. et al., 2000).

Populace pacientů zahrnutá do klinické studie byla heterogenní co do anamnézy komorbidit, etiologie SZ a jejího trvání, podávané terapie a doby mezi kolapsem a mikrocirkulačním měřením, což mohlo ovlivnit mechanismus regulace mikrocirkulace a tím i výsledky.

Také údaje o oběhových parametrech u zdravých kontrol nejsou dostupné, protože zdravé kontroly nebyly monitorovány invazními katetry.

Musíme také zmínit limity přímo spojené s technologií SDF – během KPR jsme nemohli monitorovat mikrocirkulaci spojivky kvůli technickým problémům (spojivka se snadno zranila), takže jsme se rozhodli vyloučit konjunktivální videozáznamy z konečné analýzy experimentální studie. Sublingvální sliznice, jako součást gastrointestinálního traktu, vykazuje odlišnou mikrocirkulační reaktivitu ve srovnání s mozkovou nebo kardiální mikrocirkulací. Bylo však opakovaně zdokumentováno, že u kriticky nemocných pacientů může změna sublingvální mikrocirkulace predikovat prognózu pacientů s vysokou citlivostí a specificitou (Buijs E. A. et al., 2014, Den Uil C. A. et al., 2010).

Měření mikrocirkulace byla provedena podle publikovaných doporučení a všechny snímky byly podrobeny kontrole známek tlakových nebo pohybových artefaktů před jejich vyhodnocením. Nicméně nebylo možné se těmito artefaktům vyhnout zcela, zejména během probíhající KPR.

Výsledky této dizertační práce jsou v souladu s obecně přijímaným modelem, že mikrocirkulace je do jisté míry závislá na systémové hemodynamice, ale je dále ovlivněna komplexním mechanismem regulačních cest (De Backer D. et al., 2010, Den Uil C. A. et al., 2008). Tato práce tak zdůrazňuje důležitost sledování mikrocirkulace u pacientů po srdeční zástavě: znalost funkce mikrocirkulace v jednotlivých stavech a pod vlivem jednotlivých druhů léčby může být klíčem k optimalizaci terapie a ke zlepšení prognózy pacientů po srdeční zástavě.

## 5. Závěry

Tato dizertační práce nejen shrnuje aktuální poznatky o videomikroskopickém vyšetření mikrocirkulace při srdeční zástavě, ale dále zkoumá mikrocirkulaci při srdeční zástavě léčené pomocí různých oběhových podpor – nepřímou srdeční masáží nebo venoarteriální mimotělní membránovou oxygenací.

Byly splněny všechny cíle této disertační práce: byl navržen experimentální prasečí model srdeční zástavy, u kterého jsem potvrdila hypotézu, že parametry mikrocirkulace se mění během srdeční zástavy a resuscitace a že mikrocirkulace v během srdeční zástavy a resuscitace přímo nekoreluje s proměnnými systémového oběhu. Prokázala jsem, že nepřímá KPR u subjektů s oběhovou zástavou zlepšila parametry mikrocirkulace a mikrocirkulační parametry dosáhly 59-85% oproti klidovému stavu; nicméně v některých parametrech bylo toto zlepšení jen statisticky nevýznamné. Dále jsem studovala mikrocirkulaci u pacientů se srdeční zástavou, u kterých nebyl spontánní běh obnoven konvenční KPR a kteří byli zachráněni pomocí mimotělní KPR. Potvrdila jsem hypotézu, že mikrocirkulace u pacientů zachráněných a léčených pomocí mimotělní membránové oxygenace se významně liší od zdravých dobrovolníků. Nicméně tento rozdíl byl překvapivě malý a mohl by naznačovat, že mimotělní resuscitace představuje účinnou oběhovou podporu. Zachovaná pulzabilita pak u našich pacientů nevedla k dalšímu zlepšení mikrocirkulace.

Výsledky této disertační práce přispívají k poznání mikrocirkulační patofyziologie a vyzdvihují význam monitorování mikrocirkulace.

## 6. Použitá literatura

BELOHLAVEK J, KUCERA K, JARKOVSKY J, FRANEK O, POKORNA M, DANDA J, SKRIPSKY R, KANDRNAL V, BALIK M, KUNSTYR J, HORAK J, SMID O, VALASEK J, MRAZEK V, SCHWARZ Z AND LINHART A. Hyperinvasive approach to out-of hospital cardiac arrest using mechanical chest compression device, prehospital intraarrest cooling, extracorporeal life support and early invasive assessment compared to standard of care. A randomized parallel groups comparative study proposal. "Prague OHCA study". *J Transl Med* 2012; 10: 163. doi:10.1186/1479-5876-10-163.

BUIJS EA, VERBOOM EM, TOP AP, ANDRINOPOULOU ER, BUYSSE CM, INCE C AND TIBBOEL D. Early microcirculatory impairment during therapeutic hypothermia is associated with poor outcome in post-cardiac arrest children: a prospective observational cohort study. *Resuscitation* 2014; 85(3): 397-404. doi:10.1016/j.resuscitation.2013.10.024.

DE BACKER D, HOLLENBERG S, BOERMA C, GOEDHART P, BUCHELE G, OSPINA-TASCON G, DOBBE I AND INCE C. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care* 2007; 11(5): R101. doi:10.1186/cc6118.

DE BACKER D, ORTIZ JA AND SALGADO D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16(3): 250-254. doi:10.1097/MCC.0b013e3283383621.

DEN UIL CA, KLIJN E, LAGRANDE WK, BRUGTS JJ, INCE C, SPRONK PE AND SIMOONS ML. The microcirculation in health and critical disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51(2): 161-170. doi:10.1016/j.pcad.2008.07.002.

DEN UIL CA, LAGRANDE WK, VAN DER ENT M, JEWBALI LS, CHENG JM, SPRONK PE AND SIMOONS ML. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction

complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2010; 31(24): 3032-3039. doi:10.1093/eurheartj/ehq324.

DEN UIL CA, MAAT AP, LAGRANDE WK, VAN DER ENT M, JEWBALI LS, VAN THIEL RJ, SPRONK PE AND SIMOONS ML. Mechanical circulatory support devices improve tissue perfusion in patients with end-stage heart failure or cardiogenic shock. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28(9): 906-911. doi:10.1016/j.healun.2009.05.010.

DONADELLO K, FAVORY R, SALGADO-RIBEIRO D, VINCENT JL, GOTTIN L, SCOLLETTA S, CRETEUR J, DE BACKER D AND TACCONE FS. Sublingual and muscular microcirculatory alterations after cardiac arrest: a pilot study. *Resuscitation* 2011; 82(6): 690-695. doi:10.1016/j.resuscitation.2011.02.018.

FRIES M, TANG W, CHANG YT, WANG J, CASTILLO C AND WEIL MH. Microvascular blood flow during cardiopulmonary resuscitation is predictive of outcome. *Resuscitation* 2006; 71(2): 248-253. doi:10.1016/j.resuscitation.2006.02.023.

FRIES M, WEIL MH, CHANG YT, CASTILLO C AND TANG W. Microcirculation during cardiac arrest and resuscitation. *Crit Care Med* 2006; 34(12 Suppl): S454-457. doi:10.1097/01.ccm.0000247717.81480.b2.

GOEDHART PT, KHALILZADA M, BEZEMER R, MERZA J AND INCE C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express* 2007; 15(23): 15101-15114.

GUTIERREZ K, DICKS N, GLANZNER WG, AGELLON LB AND BORDIGNON V. Efficacy of the porcine species in biomedical research. *Front Genet* 2015; 6. doi:10.3389/fgene.2015.00293.

INCE C, BOERMA EC, CECCONI M, DE BACKER D, SHAPIRO NI, DURANTEAU J, PINSKY MR, ARTIGAS A, TEBOUL JL, REISS IKM, ALDECOA C, HUTCHINGS SD, DONATI A, MAGGIORINI M, TACCONE FS, HERNANDEZ G, PAYEN D, TIBBOEL D, MARTIN DS, ZARBOCK A,



MONNET X, DUBIN A, BAKKER J, VINCENT JL AND SCHEEREN TWL. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2018; 44(3): 281-299. doi:10.1007/s00134-018-5070-7.

JUNG C, JANSSEN K, KALUZA M, FUERNAU G, POERNER TC, FRITZENWANGER M, PFEIFER R, THIELE H AND FIGULLA HR. Outcome predictors in cardiopulmonary resuscitation facilitated by extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Res Cardiol* 2016; 105(3): 196-205. doi:10.1007/s00392-015-0906-4.

JUNG C AND KELM M. Evaluation of the microcirculation in critically ill patients. *Clin Hemorheol Microcirc* 2015; 61(2): 213-224. doi:10.3233/ch-151994.

KOOPMANS M, KUIPER MA, ENDEMAN H, VEENSTRA G, VELLINGA NA, DE VOS R AND BOERMA EC. Microcirculatory perfusion and vascular reactivity are altered in post cardiac arrest patients, irrespective of target temperature management to 33 degrees C vs 36 degrees C. *Resuscitation* 2015; 86: 14-18. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.09.025.

KRUPICKOVA P, HUPTYCH M, MORMANOVA Z, BOUCEK T, BELZA T, SMID O, KRAL A, SKALICKA H, LINHART A AND BELOHLAVEK J. Effect of pulsatility on microcirculation in patients treated with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: A pilot study. *Asaio j* 2016. doi:10.1097/mat.0000000000000492.

KRUPICKOVA P, MLCEK M, HUPTYCH M, MORMANOVA Z, BOUCEK T, BELZA T, LACKO S, CERNY M, NEUZIL P, KITTNAR O, LINHART A AND BELOHLAVEK J. Microcirculatory blood flow during cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation does not correlate with global hemodynamics: an experimental study. *J Transl Med* 2016; 14(1): 163. doi:10.1186/s12967-016-0934-5.

KRUPICKOVA P, MORMANOVA Z, BOUCEK T, BELZA T, SMALCOVA J AND BELOHLAVEK J. Microvascular perfusion in cardiac arrest: a

review of microcirculatory imaging studies. *Perfusion* 2017; 267659117723455. doi:10.1177/0267659117723455.

KRUPÍČKOVÁ P, KATRA R, MORMANOVÁ Z, HRÍBAL Z, JUROVČÍK M AND ČERNÝ M. Atypická cysta ductus thyreoglossus s tracheální píštělí. *Čes-slov Pediat* 2017; 72(7): 436-440.

MASSEY MJ AND SHAPIRO NI. A guide to human in vivo microcirculatory flow image analysis. *Crit Care* 2016; 20: 35. doi:10.1186/s13054-016-1213-9.

MLCEK M, BELOHLAVEK J, HUPTYCH M, BOUCEK T, BELZA T, LACKO S, KRUPICKOVA P, HRACHOVINA M, POPKOVA M, NEUZIL P AND KITTNAR O. Head-up tilt rapidly compromises hemodynamics in healthy anesthetized swine. *Physiol Res* 2016; 64 Suppl 5: S677-683.

OMAR YG, MASSEY M, ANDERSEN LW, GIBERSON TA, BERG K, COCCHI MN, SHAPIRO NI AND DONNINO MW. Sublingual microcirculation is impaired in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2013; 84(12): 1717-1722. doi:10.1016/j.resuscitation.2013.07.012.

QIAN J, YANG Z, CAHOON J, XU J, ZHU C, YANG M, HU X, SUN S AND TANG W. Post-resuscitation intestinal microcirculation: its relationship with sublingual microcirculation and the severity of post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 2014; 85(6): 833-839. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.02.019.

RISTAGNO G, TANG W, SUN S AND WEIL MH. Spontaneous gasping produces carotid blood flow during untreated cardiac arrest. *Resuscitation* 2007; 75(2): 366-371. doi:10.1016/j.resuscitation.2007.04.020.

SOAR J, NOLAN JP, BOTTIGER BW, PERKINS GD, LOTT C, CARLI P, PELLIS T, SANDRONI C, SKRIFVARS MB, SMITH GB, SUNDE K AND DEAKIN CD. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support.

*Resuscitation* 2015; 95: 100-147.  
doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.016.

TIEFENBACHER CP, BLEEKE T, VAHL C, AMANN K, VOGT A AND KUBLER W. Endothelial dysfunction of coronary resistance arteries is improved by tetrahydrobiopterin in atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102(18): 2172-2179.

UNDAR A, FRAZIER OH AND FRASER CD, JR. Defining pulsatile perfusion: quantification in terms of energy equivalent pressure. *Artif Organs* 1999; 23(8): 712-716.

VAN GENDEREN ME, LIMA A, AKKERHUIS M, BAKKER J AND VAN BOMMEL J. Persistent peripheral and microcirculatory perfusion alterations after out-of-hospital cardiac arrest are associated with poor survival. *Crit Care Med* 2012; 40(8): 2287-2294.  
doi:10.1097/CCM.0b013e31825333b2.

## Seznam publikací studentky:

### 1. publikace, které jsou podkladem disertace

**KRUPICKOVA P**, HUPTYCH M, MORMANOVA Z, BOUCEK T, BELZA T, SMID O, KRAL A, SKALICKA H, LINHART A AND BELOHLAVEK J. Effect of pulsatility on microcirculation in patients treated with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: A pilot study. *Asaio j* 2016. doi:10.1097/mat.0000000000000492. **(IF 2.19)**

**KRUPICKOVA P**, MLCEK M, HUPTYCH M, MORMANOVA Z, BOUCEK T, BELZA T, LACKO S, CERNY M, NEUZIL P, KITTNAR O, LINHART A AND BELOHLAVEK J. Microcirculatory blood flow during cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation does not correlate with global hemodynamics: an experimental study. *J Transl Med* 2016; 14(1): 163. doi:10.1186/s12967-016-0934-5. **(IF 3.78)**

**KRUPICKOVA P**, MORMANOVA Z, BOUCEK T, BELZA T, SMALCOVA J AND BELOHLAVEK J. Microvascular perfusion in cardiac arrest: a review of microcirculatory imaging studies. *Perfusion* 2017; 267659117723455. doi:10.1177/0267659117723455. **(IF 1.13)**

MLCEK M, BELOHLAVEK J, HUPTYCH M, BOUCEK T, BELZA T, LACKO S, **KRUPICKOVA P**, HRACHOVINA M, POPKOVA M, NEUZIL P AND KITTNAR O. Head-up tilt rapidly compromises hemodynamics in healthy anesthetized swine. *Physiol Res* 2016; 64 Suppl 5: S677-683. **(IF 1.46)**

### 2. publikace bez vztahu k tématu disertace

(Krupičková P. et al., 2017) **KRUPIČKOVÁ P**, KATRA R, MORMANOVÁ Z, HRÍBAL Z, JUROVČÍK M AND ČERNÝ M. Atypická cysta ductus thyreoglossus s tracheální píštělí. *Čes-slov Pediat* 2017; 72(7): 436-440.