

N-terminální natriuretický propeptid typu B (NT-proBNP) u akutního onemocnění mozku – zvýšené sérové hodnoty bez natriové dysbalance

Špatenková Věra¹, Kazda Antonín², Suchomel Petr¹

¹Neurocentrum, Krajská nemocnice, Liberec

²Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Souhrn

Cíl studie: Natriuretický peptid typu B patří do skupiny natriuretických peptidů, které v ledvinách vyvolávají natriurézu a v cévách vazodilataci. U akutního poškození mozku je spojován se vznikem hyponatrémie z natriurézy u syndromu cerebrální ztráty soli (CSWS). Cílem studie bylo zhodnocení sérových hodnot N-terminálního natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) a jejich vztahu k parametrům vodního a natriového metabolismu u pacientů s akutním onemocněním mozku, kteří neměli vyvinutou natriovou dysbalanci typu CSWS.

Typ studie: Retrospektivní studie.

Typ pracoviště: Neurologicko-neurochirurgická JIP krajské nemocnice.

Materiál a metoda: Do studie bylo zařazeno 18 pacientů (9 žen, 9 mužů, průměrné Glasgow coma scale 14 ± 1) s akutním onemocněním mozku (subarachnoidální krvácení 9, intracerebrální hemoragie 2, tumor 5, jiné 2), normálními renálními parametry a klasifikací podle New York Heart Association (NYHA) I. Ve vztahu k vodnímu a natriovému metabolismu byly sledovány tyto parametry: natrémie a sérová osmolalita v den odběru NT-proBNP (1. den) a za 24 hodin (2. den), diuréza, odpady natria v moči, příjem tekutin a natria za období 24 hodin po odběru NT-proBNP.

Výsledky: Sérové hodnoty NT-proBNP (průměr $37,4 \pm 29,5$ pmol/l, $316,8 \pm 250,3$ pg/ml) byly statisticky významně vyšší ve srovnání s referenční hodnotou ($14,8$ pmol . l⁻¹, 125 pg . ml⁻¹, $p = 0,005$). Přitom nedošlo k významné změně hodnot natrémie ($p = 0,799$), ani sérové osmolality ($p = 0,388$) mezi prvním a druhým dnem. Současně nebyla prokázána signifikantní korelace NT-proBNP s měřenými parametry.

Závěr: V retrospektivní studii byl zjištěn statisticky významný vzestup NT-proBNP u akutního onemocnění mozku, který nebyl doprovázen natriovou dysbalancí CSWS.

Klíčová slova: natriuretický peptid typu B – NT-proBNP – hyponatrémie – Cerebral Salt Wasting Syndrome

Abstract

N-terminal pro-Brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in acute brain disease: Elevated serum levels without sodium imbalance

Objective: B-type natriuretic peptide is a member of the peptide family which increases urine and sodium output in the kidneys and causes vasodilatation in the vessels. In acute brain disease it is connected with hyponatraemia and natriuresis, forming the cerebral salt wasting syndrome (CSWS). The aim of this study was to evaluate serum NT-proBNP and its relationship to sodium and water metabolism parameters in patients with acute brain disease in the absence of CSWS.

Design: Retrospective study.

Setting: Neurological-neurosurgical intensive care unit, Regional Hospital.

Material and method: We observed NT-proBNP values in 18 patients (9 women, 9 men, mean Glasgow Coma Scale 14 ± 1) with acute brain disease (subarachnoid haemorrhage 9, intracerebral haemorrhage 2, tumour 5, other 2) with normal renal parameters and New York Heart Association (NYHA) classification I. Serum sodium concentration and osmolality were measured on the day of taking the NT-proBNP sample (day 1) and 24 hours later (day 2), further parameters – urine output, urinary loss of sodium, fluid and sodium intake, were observed for a period of 24 hours after the NT-proBNP measurement.

Results: Serum levels of NT-proBNP (mean $37,4 \pm 29,5$ pmol/l, $316,8 \pm 250,3$ pg/ml) were statistically significantly higher than the normal value ($14,8$ pmol/l, 125 pg/ml, $p = 0,005$), while no significant changes were observed in the levels between day 1 and 2 of either serum sodium ($p = 0,799$) or serum osmolality ($p = 0,388$). Furthermore, there was no proven significant correlation between NT-proBNP and the measured parameters.

Conclusion: This study showed a significant elevation of NT-proBNP in patients with acute brain disease that was not accompanied by the development of CSWS.

Keywords: B-type natriuretic peptide – NT-proBNP – hyponatraemia – cerebral salt wasting syndrome

Úvod

Natriuretické peptidy (NP) tvoří rodinu tkáňových hormonů, které v ledvinách vyvolávají diurézu a natriurézu a v cévách vazodilataci [1–3]. Jedná se o skupinu strukturně podobných látek – ANP (natriuretický peptid typu A), BNP (natriuretický peptid typu B), CNP (natriuretický peptid typu C), DNP (natriuretický peptid typu D) a urodilatin. Prvním popsáným NP byl ANP. V roce 1981 jej separoval ze srdečních síní de Bold [4]. Později, v roce 1988, byl objeven BNP v mozku prasete [5]. CNP pochází z centrálního nervového systému a endotelu cév a DNP z mamby zelené (*Dendroaspis angusticeps*) [2, 3]. Urodilatin je produkován buňkami distálních tubulů ledvin. Natriuretické peptidy působí prostřednictvím receptorů v ledvinách, cévách, mozku a dalších orgánech. Zvýšená diuréza a natriuréza je způsobena zvýšením glomerulární filtrace, zvýšením frakční exkrece natria v ledvinových tubulech a inhibicí renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS). Na zvýšené glomerulární filtraci se podílí vazodilatace aferentních arteriol, vazokonstrikce eferentních arteriol a relaxace mezangiálních buněk. Vazodilatační účinek spočívá ve schopnosti potlačit vazokonstrikční neurohumorální systémy, zejména RAAS, sympatoadrenální (SAS) a endotelin-1 [1, 3].

ANP a BNP mají podobné účinky, ale BNP na rozdíl od ANP je stabilnější, má delší biologický poločas a do cirkulace je uvolňován postupně a kontinuálně. V případě natriuretického efektu se předpokládá jejich synergismus. BNP zvyšuje dodávku vody a natria do medulárního sběrného kanálku a ANP inhibuje reabsorpci natria [6]. U ANP byl navíc publikován anxiolytický účinek u panické poruchy [7].

Ačkoliv byl BNP poprvé izolován v mozku, za predilekční oblast jeho produkce je nyní považována svalovina srdečních komor. Hlavním stimulem pro uvolnění BNP z kardiomyocytů je objemová expanze a tlakové zatížení v srdečních komorách [2]. BNP je syntetizován v tkáních z vysokomolekulárního prekursoru – preprohormonu (pre-proBNP, 132 aminokyselin), ze kterého nejprve vzniká prohormon (proBNP, 108 aminokyselin). V dalším kroku dochází k jeho štěpení na C-terminální, biologicky aktivní hormon BNP (32 aminokyselin) a N-terminální, inertní fragment (NT-proBNP). Jak BNP, tak i NT-proBNP jsou pak uvolňovány do krevního oběhu [2].

V současné době je dostupné stanovení BNP i NT-proBNP. Z diagnostického hlediska jsou obě vyšetření srovnatelná, ale v klinické praxi je vzhledem k delšímu biologickému poločasu výhodnější vyšetření NT-proBNP [2]. Jedná o rutinní biochemické vyšetření používané zejména kardiologem jako ukazatel srdečního selhání [8, 9].

Zvýšené sérové hladiny ANP a BNP jsou také uváděny v souvislosti s akutním onemocněním mozku, zejména u subarachnoidálního krvácení (SAK) [10–13]. Jsou popsány jejich vztahy k vylučování natria

a hyponatrémii u syndromu cerebrální ztráty soli (CSWS) [10, 11]. Zvýšení hladin BNP bylo sledováno v průběhu symptomatických vazospasmů [12] a u stavů provázených zvýšeným nitrolebním tlakem [11].

Cílem naší práce bylo stanovit sérové hodnoty NT-proBNP a sledovat jejich vztah k parametrům vodního a natriového metabolismu u pacientů s akutním onemocněním mozku, u kterých nedošlo k iontové dysbalanci typu CSWS.

Soubor pacientů a metoda

V retrospektivní studii jsme sledovali sérové hodnoty NT-proBNP a parametry vodního a natriového metabolismu u 18 pacientů hospitalizovaných v průběhu jednoho roku na neurologicko-neurochirurgické jednotce intenzivní péče. Do sledované skupiny jsme zařadili pouze pacienty, kteří splňovali vstupní kritéria:

1. Před zařazením do studie a jejím průběhem neměli CSWS – hypoosmolální hyponatrémii ($S_{Na^+} < 135 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$, $S_{Osm} < 275 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$).
2. V anamnéze a v době odběru byli klasifikováni podle New York Heart Association (NYHA) jako stupeň I.
3. V anamnéze a v průběhu hospitalizace nedošlo ke kardiálnímu onemocnění.
4. Clearance kreatininu nebyla snížena pod referenční meze dané pohlavím a věkem.

Soubor zahrnoval 9 žen a 9 mužů průměrného věku $52,4 \pm 14,0$ let. Hmotnost pacientů se během sledování neměnila, průměrná hodnota činila $76,4 \pm 15 \text{ kg}$. Glasgow Coma Scale (GCS) se pohybovalo v rozmezí 10–15 (průměrná hodnota 14 ± 1). U 15 pacientů byl proveden operační výkon. Všichni pacienti měli akutní onemocnění mozku: subarachnoidální krvácení 9, tumor 5, intracerebrální hemoragie 2, jiné 2. Průměrná doba od začátku léze mozku činila 3,6 dne.

Z parametrů vodního a natriového metabolismu jsme sledovali tyto ukazatele: natrémii (S_{Na^+}) a sérovou osmolalitu (S_{Osm}) v den odběru NT-proBNP (1. den) a za 24 hodin (2. den), příjem a výdej tekutin (ml/24 hodin), příjem natria (mmol/24 hodin) a odpady natria v moči (dU_{Na^+} , mmol/24 hodin) za období 24 hodin mezi výše uvedenými odběry. Do příjmu tekutin se započítávaly všechny tekutiny podané jak perorálně, tak parenterálně (ml/24 hodin), bylo přihlíženo k měřitelným i neměřitelným ztrátám. Výdej tekutin se sestával z diurézy (ml/24 hodin), ztrát při zvýšené tělesné teplotě (200 ml na 1°C nad 37°C), kůží (včetně pocení) a drenáží (ml/24 hodin). Celkový příjem natria spočíval v součtu mmol natria podávaných parenterálně a sondovou výživou. Obsah natria v nemocniční stravě počítán nebyl. Žádný pacient nedostával parenterální výživu. Byl zjišťován vztah mezi hodnotou NT-proBNP a všemi měřenými parametry. Dále byla sledována změna v hodnotě natrémie a sérové osmolality mezi 1. a 2. dnem.

Stanovení NT-proBNP bylo prováděno elektrochemiluminiscenční imunometodou (ElectroChemiluminescence ImunoAssay – ECLIA) soupravou Roche Dia-

Tabulka 1. Korelace NT-proBNP k měřeným parametrům

Parametr		Referenční meze	Průměr	SD	Medián	R	p-hodnota
NT-proBNP	pmol . l ⁻¹	14,8	37,4	29,5	25,2		
S_Na ⁺ (1. den)	mmol . l ⁻¹	135–146	141,3	4,6	141,5	-0,137	0,589
S_Na ⁺ (2. den)	mmol . l ⁻¹	135–146	141,4	4,8	142,0	-0,008	0,977
S_Osm (1. den)	mmol . kg ⁻¹	275–295	291,8	11,0	291,0	-0,336	0,173
S_Osm (2. den)	mmol . kg ⁻¹	275–295	292,6	6,7	293,5	-0,002	0,995
dU_Na ⁺	mmol/den	100–260	446,2	168,6	429,5	0,097	0,789
Diuréza	ml/den		3693,8	1317,9	3675,0	0,191	0,479
Příjem tekutin	ml/den		4180,0	1129,6	3885,0	0,203	0,451
Příjem natria	mmol/den		428,9	93,9	403,0	0,180	0,504

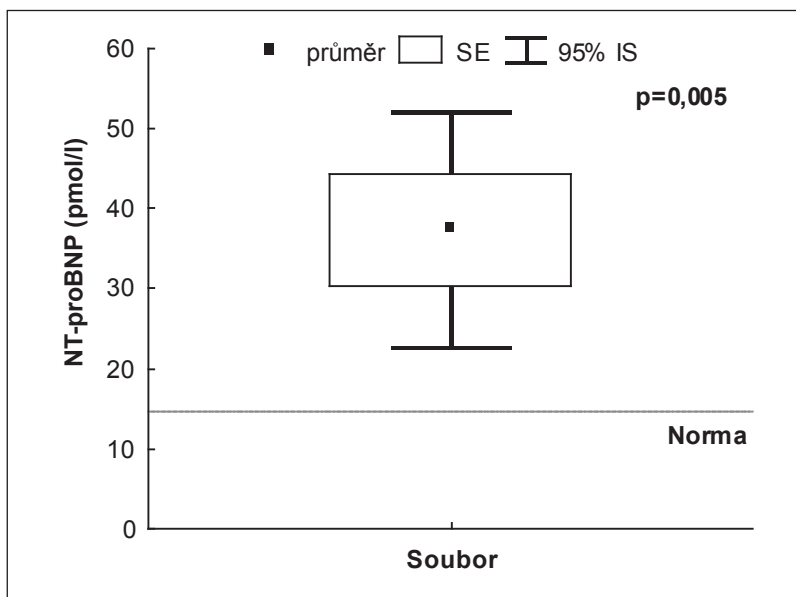
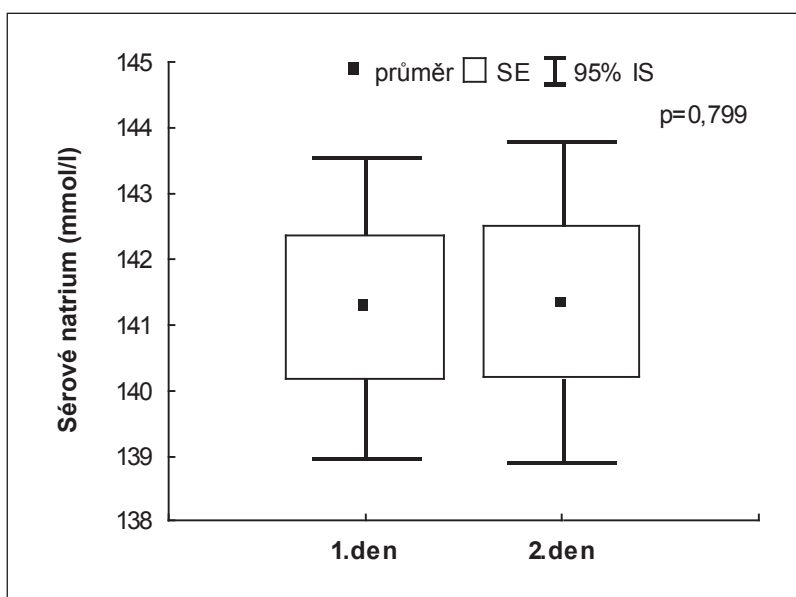
Průměrná hodnota, směrodatná odchylka, medián měřených parametrů vodního a natriového metabolismu

Natrémie (S_Na⁺), sérová osmolalita (S_Osm), 1. den = den odběru NT-proBNP, 2. den = za 24 hodin, směrodatná odchylka (SD), korelační koeficient (R), test závislosti parametrů (p-hodnota).

agnostics na analyzátoru Elecsys 2010 (Roche). Pro obě pohlaví byla vzata jednotná cut-off hodnota 125 pg . ml⁻¹, která na základě výsledků studií představuje dostatečnou diagnostickou správnost k vyloučení srdeční dysfunkce (doporučení výrobce). Osmolalita byla měřena na kryoskopickém osmometru Fiske 210 (Advanced Instruments, Inc.). Stanovení natria v séru a moči bylo prováděno na přístroji COBAS Integra 800 (Roche) iontově selektivními elektrodami. Kreatinin v séru a moči byl stanovován rovněž na analyzátoru COBAS Integra 800 (Roche) metodou Jaffé. Clearance kreatininu byla vypočítána podle obecného vztahu pro clearance s korekcí na tělesný povrch. Všechny vzorky byly zpracovávány neprodleně po doručení do laboratoře.

Výsledky byly zpracovány programem Statistika 7.0, StatSoft, Inc. (2004) STATISTICA (data analysis software systém, USA), version 7. U všech parametrů (u NT-proBNP po logaritmické transformaci) byla kromě příjmu tekutin prokázána normalita, proto bylo možné provést zpracování s využitím Shapiro-Wilksova testu. Porovnání hodnot NT-proBNP s referenční hodnotou bylo provedeno pomocí jednovýběrového t-testu. Pro určení závislosti mezi sledovanými parametry a NT-proBNP byl použit Pearsonův korelační koeficient (R), který byl doplněn testem závislosti parametrů na hladině statistické významnosti $p < 0,05$.

Studie probíhala se souhlasem etické komise Krajské nemocnice Liberec.

**Graf 1.** Vztah sérové hodnoty NT-proBNP k normě**Graf 2.** Natrémie v den měření NT-proBNP (1. den) a za 24 hodin (2. den)

Výsledky

V našem souboru pacientů jsme zjistili statisticky významně vyšší sérové hodnoty NT-proBNP proti udávané referenční hodnotě (průměrná hodnota $\pm$ směrodatná odchylka, SD, $316,8 \pm 250,3$ pg/ml, $p = 0,005$, graf 1). Přitom nedošlo k významné změně mezi hodnotami natrémie ($p = 0,799$, graf 2), ani sérové osmolality ($p = 0,388$, graf 3) mezi 1. a 2. dnem. Průměrná hodnota clearance kreatininu činila $2,1 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1}$ (SD $0,63$).

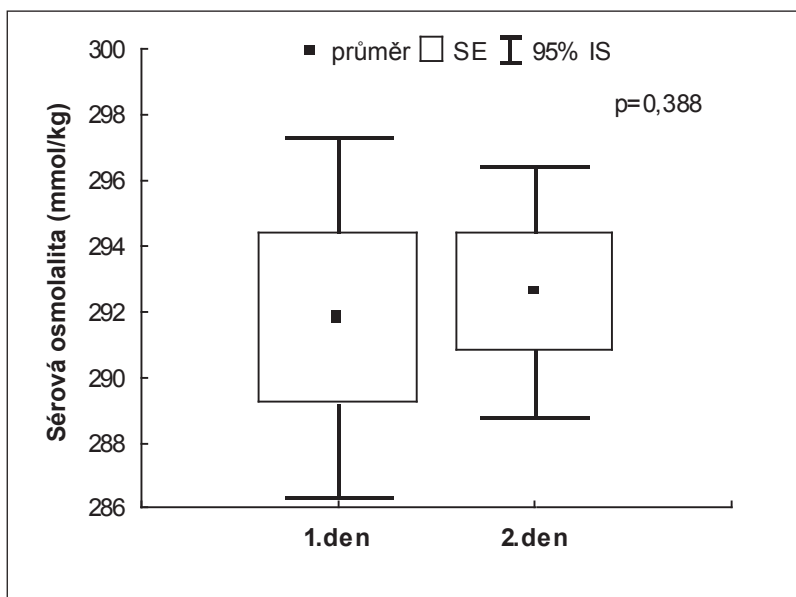
U pacientů byla udržována vyrovnaná bilance tekutin. Na měřitelném výdeji tekutin (průměr 3802 ± 1252 ml/24 hodin) se nejvíce podílela diuréza (průměr 3693 ± 1317 ml/24 hodin), méně ztráta drenáží (průměr $80,6 \pm 116,3$ ml/24 hodin). Pouze 2 pacienti měli ztrátu tekutin teplotou (100 a 200 ml/24 hodin). Současně nebyla prokázána významná korelace mezi NT-proBNP a měřenými parametry vodního a natriového metabolismu (tab. 1).

Diskuse

Typickou oblastí vyšetřování natriuretických peptidů je kardiologie, kde našly využití nejen v diagnostice srdečního selhání [8], ale je známý i jejich prognostický význam [9]. Poněkud v pozadí zůstává, že jsou publikovány studie o vztahu natriuretických peptidů k akutnímu onemocnění mozku [10–15], zejména ke zvýšení natriurézy a následnému vývoji hyponatrémie u syndromu cerebrální ztráty soli – CSWS [10, 11].

Příčina zvýšení hladin natriuretických peptidů u onemocnění mozku je zatím nejasná, uvažuje se jak o cerebrální, tak kardiální etiologii. O srdečním původu se uvažuje proto, že exprese těchto peptidů je v myokardu daleko vyšší než v mozku [12] a také koncentrace natriuretických peptidů bývají v séru vyšší než v likvoru.

U SAK je uvažován také možný vliv hypervolémie nebo neurogenního plicního edému. Při zvýšení intrakraniálního tlaku se u pacientů zvyšují sérové hladiny ANP i BNP, a je tedy logická domněnka, že zvýšení natriuretických peptidů představuje adaptační odpověď na zvýšení intrakraniálního tlaku a na edém mozku [11]. V současné době je největší pozornost věnována sledování NP u subarachnoidálního krvácení [10–13]. Jedná se o onemocnění s často se vyskytující hyponatrémií (až u 30 % pacientů s akutním SAK, převážně CSWS). Je sledován vztah mezi NP, převážně BNP a vznikem hyponatrémie [10, 11]. Signifikantní změny jsou popisovány u symptomatických vazospasmů [12]. U našich pacientů byly zjištěny sig-



Graf 3. Měřená sérová osmolalita v den měření NT-proBNP (1. den) a za 24 hodin (2. den)

nifikantní změny NT-proBNP proti referenční hodnotě, aniž by došlo nejen ke vzniku hyponatrémie, ale dokonce nebyla zaznamenána ani signifikantní změna v hodnotě natrémie dalšího dne. Z toho vyplývá, že zvýšené hodnoty NT-proBNP neměly odezvu v natrémii. U žádného pacienta nedošlo ke vzniku hyposmolární hyponatrémie typu CSWS. Zvýšená natriuréza odpovídala zvýšenému příjmu natria při osmoterapii hypertonickým roztokem natria.

Otevřenou otázkou zůstává příčina zvýšených hladin BNP. V našem souboru jsme měli jen pacienty bez onemocnění srdce s NYHA I a s renálními parametry v referenčním rozmezí. Současně nebyla zjištěna korelace NT-proBNP s příjmem tekutin a natria, ani se zvýšenou denní ztrátou natria močí. Můžeme proto usuzovat na cerebrální původ zvýšených hodnot BNP a současně na mnohem komplexnější spektrum působení NP.

Jsmo si však vědomi, že naše práce je limitována malým počtem pacientů, retrospektivním charakterem studie a posouzením výkonnosti srdce jen podle klasifikace NYHA bez echokardiografického vyšetření.

V poslední době se oblast stanovení BNP rozšiřuje o další onemocnění mozku. Svíri publikoval zvýšené hodnoty u akutního traumatu mozku [14] a Jensen se zaměřil na sledování NT-proBNP jako prognostického markeru u akutní ischemické cévní mozkové příhody [15]. Neurointenzivní péče se tak stává další oblastí výzkumu NT-proBNP, a to nejen ve vztahu k hyponatrémii.

Závěr

Výsledky naší retrospektivní studie ukázaly signifikantní vzestup sérových hodnot NT-proBNP u akutního onemocnění mozku pacientů bez onto-

vé dysbalance typu CSWS. NT-proBNP je nyní častěji vyšetřován v souvislosti se srdečním onemocněním, ale vzhledem k průkazu BNP v mozku je možno považovat akutní onemocnění mozku za další indikaci jeho vyšetření.

Literatura

1. **Ruskoaho, H. et al.** Mechanisms of mechanical load-induced atrial natriuretic peptide secretion: role of endothelin, nitric oxide, and angiotensin II. *J. Mol. Med.*, 1997, 75, p. 876–885.
2. **Hall, C.** Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur. J. Heart Fail.*, 2004, 6, p. 257–260.
3. **Vanderheyden, M. et al.** Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur. J. Heart Fail.*, 2004, 6, p. 261–268.
4. **de Bold, A. J. et al.** A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.*, 1981, 28, p. 89–94.
5. **Sudoh, T. et al.** A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*, 1988, 332, p. 78–81.
6. **Kazda, A. et al.** Akutní onemocnění mozku – poruchy vodního a natriového hospodářství, natriuretické peptidy. *Klin. Biochem. Metab.*, 2003, 11, s. 74–82.
7. **Strohle, A. et al.** Anxiolytic activity of atrial natriuretic peptide in patients with panic disorder. *Am. J. Psychiatry*, 2001, 158, p. 1514–1516.
8. **Hobbs, F. D. et al.** The diagnosis of heart failure in European primary care: The Improvement Programme survey of perception and practice. *Eur. J. Heart Fail.*, 2005, 7, p. 768–779.
9. **Kirk, V. et al.** N-terminal proBNP and mortality in hospitalised

patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur. J. Heart. Fail.*, 2004, 6, p. 335–341.

10. **Wijdicks, E. F. et al.** Atrial natriuretic factor and salt wasting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 1991, 22, p. 1519–1524.
11. **Berendes, E. et al.** Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet*, 1997, 349, p. 245–249.
12. **Sviri, G. E. et al.** Brain natriuretic peptide and cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage: Clinical and TCD correlations. *Stroke*, 2000, 31, p. 118–122.
13. **McGirt, M. J. et al.** Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2004, 54, p. 1369–1373.
14. **Sviri, G. E. et al.** Alteration in brain natriuretic peptide (BNP) plasma concentration following severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir.*, 2006, 148, p. 529–533.
15. **Jensen, J. K. et al.** N-terminal pro-brain natriuretic peptide after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.*, 2006, 22, p. 439–444.

Došlo 21. 10. 2009.

Přijato 5. 2. 2010.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Věra Špatenková, Ph.D.
Neurocentrum JIP Krajská nemocnice
Husova 10
460 63 Liberec
e-mail: vera.spatenkova@nemlib.cz

DOPIS REDAKCI

V 6. čísle 2009 časopisu je uveřejněn článek P. Singera „The development of intensive care medicine in Israel from its creation till today“ [1]. Upozorňuji na existenci nepřesností v odstavci *The roots*, týkající se začátků kardiopulmonální resuscitace a intenzivní péče vedené anesteziologi a doplňuji:

P. Safar dokázal koncem roku 1956 v městské nemocnici v Baltimore ojedinělým klinickým pokusem na 31 dobrovolnících účinnost umělého dýchání z plic do plic a dosažené výsledky publikoval v roce 1958 [2]. Na univerzitě v Baltimore dokázali v pokusech na psech W. B. Kouwenhoven, J. R. Jude a G. G. Knickerbocker, že je možné obnovit krevní oběh nepřímou masáží srdce, avšak bez okysličování krve nedosahovali obnovy spontánní akce srdeční. [3]

P. Safar spojil nepřímou srdeční masáž s umělým dýcháním z plic do plic a v roce 1961 popsal celosvětově známou kardiopulmonální resuscitaci [4]. H. M. Weil pracoval výzkumně v problematice šoku a objemové náhrady krevních ztrát. První jednotku intenzivní a resuscitační péče, vedenou anesteziologi, otevřel v Kodani B. Ibsen [5] po epidemii poliomyelitidy (1952–1953), během které organizoval dlouhodo-

bé poskytování umělé plicní ventilace ohroženým nemocným a dosáhl významného snížení úmrtnosti. V roce 1958 podal přehlednou zprávu o léčení 259 nemocných.

Literatura

1. **Singer, P.** The development of intensive care medicine in Israel from its creation until today. *Anest. Intenziv. Med.*, 2009, 20, 6, p. 336–337.
2. **Safar, P.** Ventilatory efficacy of mouth-to-mouth artificial respiration. Airway obstruction during manual and mouth-to-mouth artificial respiration. *J. Am. Med. Assoc.*, 1958, 167, p. 335.
3. **Safar, P., Brown, T. C., Halley, W. H. et al.** Ventilation and circulation with closed chest cardiac massage in man. *J. Am. Med. Assoc.*, 1961, 176, p. 574.
4. **Jude, J. R., Kouwenhoven, W. B., Knickerbocker, G. G.** Cardiac arrest: report of application of external cardiac massage on 118 patients. *J. Am. Med. Assoc.*, 1961, 178, p. 1063.
5. **Rushman, G. B., Davies, N. J. H., Atkinson, R. S.** *A Short history of Anaesthesia*. Butterworth-Heinemann, 1996, p. 170.

Prof. MUDr. Jiří Pokorný, DrSc., FRCA
Pod Krocínkou 9
190 00 Praha 9
e-mail: jiri.krocinka@volny.cz