

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**



**Neuromodulace v léčbě srdečního selhání**

**Neuromodulation in heart failure**

MUDr. Jan Naar

Autoreferát disertační práce

Praha, 2022

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

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc.

Školící pracoviště: Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 37/2, Praha 5, 150 30

Školitel: Prof. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D.

Konzultant: Prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D.

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.

|  |    |
|--|----|
| 1. ÚVOD.....   | 6  |
| 2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE.....  | 8  |
| 2.1. Klinická část.....  | 8  |
| 2.2. Experimentální část.....  | 8  |
| 3. KLINICKÁ ČÁST DISERTAČNÍ PRÁCE.....   | 9  |
| 3.1. Vliv míšňní stimulace na sympatickou nervovou aktivitu srdce u pacientů se srdečním selháním                    |    |
| 3.1.1. Úvod.....   | 9  |
| 3.1.2. Metody.....   | 9  |
| 3.1.3. Výsledky.....   | 10 |
| 3.1.4. Diskuse.....  | 12 |
| 3.1.5. Závěr.....  | 13 |
| 3.2. Míšňní stimulace v léčbě srdečního selhání, vliv na biomarkery spojené se srdečním selháním                     |    |
| 3.2.1. Úvod.....   | 13 |
| 3.2.2. Metody.....   | 13 |
| 3.2.3. Výsledky.....   | 13 |
| 3.2.4. Diskuse.....  | 14 |
| 3.2.5. Závěr.....  | 15 |
| 3.3. Akutní vliv míšňní stimulace na funkci autonomního nervového systému u pacientů se srdečním selháním            |    |
| 3.3.1. Úvod.....   | 15 |
| 3.3.2. Metody.....   | 15 |
| 3.3.3. Výsledky.....   | 17 |
| 3.3.4. Diskuse.....  | 18 |
| 3.3.5. Závěr.....  | 19 |
| 4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST DISERTAČNÍ PRÁCE.....   | 20 |
| 4.1. Změna variability srdeční frekvence po navození hypoxického modelu těžkého akutního srdečního selhání u prasete |    |
| 4.1.1. Úvod.....   | 20 |
| 4.1.2. Metody.....   | 20 |
| 4.1.3. Výsledky.....   | 21 |
| 4.1.4. Diskuse.....  | 23 |
| 4.1.5. Závěr.....  | 23 |
| 5. SOUHRN VÝSLEDKŮ PRÁCE.....  | 24 |
| 6. LITERATURA.....   | 25 |
| 7. PUBLIKACE AUTORA.....   | 29 |
| 7.1. Publikace autora související s disertační prací v časopisech s IF.....  | 29 |
| 7.2. Publikace autora související s disertační prací v časopisech s IF.....  | 29 |
| 7.3. Publikace autora nesouvisející s disertační prací v časopisech bez IF.....                                      | 30 |

## **ABSTRAKT**

Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí je přes veškeré pokroky v léčbě stále spojeno s velmi špatnou prognózou. Předpokládá se, že v patogenezi tohoto onemocnění se významně uplatňuje neurohumorální aktivace, zahrnující i zvýšenou aktivitu sympatického nervového systému. Bylo proto navrženo několik postupů tzv. neuromodulační léčby, která má za cíl přímým zásahem do vegetativního nervového systému příznivě ovlivnit reziduální autonomní nerovnováhu. Jednou z nadějných metod neuromodulace je míšní stimulace.

V klinické části práce jsme proto u pacientů se srdečním selháním posuzovali vliv míšní stimulace na sympatickou nervovou aktivitu srdce a autonomní rovnováhu. V celé sledované populaci jsme neprokázali střednědobý vliv míšní stimulace na srdeční sympatickou nervovou aktivitu, ani akutní vliv na variabilitu srdeční frekvence. Pacienti se vstupně vyšší sympatickou nervovou aktivitou nebo nízkou variabilitou srdeční frekvence však na léčbu míšní stimulací reagovali příznivě: došlo u nich k poklesu sympatické nervové aktivity srdce a ke zvýšení variability srdeční frekvence. S ohledem na tato pozorování jsme uspořádali experimentální studii s cílem zjistit, jak variabilitu srdeční frekvence ovlivní těžké akutní srdeční selhání. Na modelu akutně navozené hypoxické dysfunkce myokardu u prasete jsme demonstrovali významnou redukci variability srdeční frekvence ve všech sledovaných parametrech.

Naše výsledky naznačují, že míšní stimulace může příznivě ovlivnit autonomní nerovnováhu u nemocných se srdečním selháním, kteří mají vysokou srdeční sympatickou nervovou aktivitu nebo nízkou variabilitu srdeční frekvence, a že variabilita srdeční frekvence je významně snížena u těžkého srdečního selhání. Lze proto předpokládat, že z neuromodulační léčby by mohli profitovat právě pacienti s těžkým srdečním selháním vykazující vyšší stupeň autonomní nerovnováhy.

**Klíčová slova:** míšní stimulace, srdeční selhání, sympatický nervový systém, variabilita srdeční frekvence

## **ABSTRACT**

The prognosis of heart failure with reduced ejection fraction remains poor. Neurohumoral activation, including increased cardiac sympathetic nerve activity, plays an important role in the pathogenesis as well as disease progression. Recently, several neuromodulation strategies have been proposed that aim to directly affect the residual autonomic imbalance. Spinal cord stimulation is one of the proposed methods.

In the clinical part of this project, we assessed the mid-term effect of spinal cord stimulation on cardiac sympathetic nerve activity and the acute effect on autonomic balance. In the total study population, we did not detect any changes in cardiac sympathetic nerve activity or heart rate variability. However, we observed that the patients with high baseline sympathetic nerve activity or low heart rate variability responded favourably to therapy, reflected in reduced cardiac sympathetic nerve activity and increased heart rate variability. Considering these results, we conducted an experimental study focused on the effect of acute severe heart failure on heart rate variability. In a porcine model of hypoxic myocardial dysfunction, we observed a significant reduction in heart rate variability in all parameters recorded.

Our results indicate that spinal cord stimulation may improve autonomic imbalance in heart failure patients with high cardiac sympathetic nerve activity or low heart rate variability, and that heart rate variability is markedly reduced in severe heart failure. Therefore, we can hypothesize that patients with severe heart failure and pronounced autonomic imbalance may profit from neuromodulation therapy.

**Keywords:** spinal cord stimulation, heart failure, sympathetic nervous system, heart rate variability

## 1. ÚVOD

Prevalence srdečního selhání (HF) v západním světě výrazně stoupá (Ponikowski P. et al., 2014; Mozaffarian et al., 2016). Důvody jsou multifaktoriální. Kromě přesnější diagnostiky jsou to zejména faktory demografické (stárnutí populace), dále civilizačně-behaviorální (metabolický syndrom) a v neposlední řadě i zlepšené přežívání pacientů díky pokrokům v terapii (akutní koronární syndrom, protinádorová léčba). Prognóza pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) se v posledních 30 letech dramaticky zlepšila, a to zejména díky farmakoterapii, jež cílí na potlačení chronicky zvýšené neurohumorální aktivity u HF – blokáda  $\beta_1$  adrenergních receptorů a renin-angiotensin-aldosteronového systému (Spitaleri et al., 2021; Swedberg et al., 1987; Packer et al., 1996; Pitt et al., 1999). Avšak i přesto má onemocnění progresivní charakter a jeho prognóza zůstává závažná (Shah et al., 2017). Proto jsou testovány nové nefarmakologické terapeutické postupy, které přímo ovlivňují autonomní nervový systém – tzv. neuromodulace, jejímž cílem je narovnání reziduální autonomní dysbalance u HF, a tak docílení dalšího zlepšení prognózy.

Míru sympatické nervové aktivity či autonomní rovnováhu lze hodnotit několika metodami. Standardem pro přímé hodnocení sympatické nervové aktivity u člověka je měření svalové sympatické nervové aktivity (muscle sympathetic nerve activity – MSNA) pomocí mikroneurografie na úrovni eferentních postsynaptických vláken n. peroneus communis v podkolení (Mano, 2017). Nejpříhodnější metodou pro hodnocení sympatické nervové aktivity srdce je pak scintigrafie s použitím  $^{123}$  nebo  $^{131}$ I-metajodobenzylguanidinu (MIBG), kde nosič MIBG je analogem endogenního noradrenalinu (Flotats et al., 2010). Jedním z hlavních hodnocených parametrů při vyšetření MIBG scintigrafií je pozdní poměr aktivity v oblasti levé komory (LK) k aktivitě mediastina, která je obecně nízká – tzv. late heart-to-mediastinum (H/M) ratio, hodnocený 4 hod po aplikaci radionuklidu z planárních snímků. MIBG scintigrafie prokázala vysokou negativní prediktivní hodnotu pro výskyt nežádoucích příhod u pacientů s HF (Jacobson et al., 2010). Funkci autonomního nervového systému odráží i variabilita srdeční frekvence (HRV) a baroreceptorová senzitivita (BRS)

(Camm et al., 1996; Parlow et al., 1995; Wang et al., 2004). Oba parametry lze posuzovat neinvazivně, podmínkou je sinusový rytmus. HRV můžeme hodnotit pomocí několika metod, které jsou založené buď na čase, nebo na frekvenci posuzováním rozložení variability srdeční frekvence v jednotlivých frekvenčních pásmech, popřípadě pomocí nelineárních analytických metod. I když především interpretace výsledků frekvenční analýzy je komplikovaná (Hayano, Yuda, 2019) a HRV a BRS neodrážejí přesně definovaný patofyziologický mechanismus srdečního selhání (Watson et al., 2007; La Rovere et al., 2009), jsou u pacientů s HF silnými nezávislými prognostickými prediktory a jejich zlepšení by tak mohlo být i cílem přístrojové neuromodulační léčby (Hadase M. et al., 2004).

Mezi zástupce neuromodulace patří míšňní stimulace (SCS), vagová stimulace a baroreceptorová stimulace. Do neuromodulačních studií u HF byli zařazováni zejména symptomatictí pacienti s HFrEF bez indikace k srdeční resynchronizační léčbě. Jednoduchá translace slibných preklinických výsledků na randomizované klinické studie s relevantními klinickými endpointy se však ukázala problematická. Zatímco menší kontrolované randomizované preklinické studie na experimentálních modelech srdečního selhání u psa či prasete prokázaly příznivý vliv SCS, vagové či baroreceptorové stimulace na reverzní remodelaci LK, výskyt maligních arytmí, hladinu natriuretických peptidů, autonomní regulaci, známky zánětu a v případě baroreceptorové stimulace i na přežívání (Lopshire et al., 2009; Liu et al., 2012; Sabbah et al., 2011; Hamann et al., 2013; Zhang et al., 2009; Zucker et al., 2007), randomizované klinické studie vliv na reverzní remodelaci, hospitalizaci pro HF či mortalitu nezaznamenaly (Zipes et al., 2016; Zannad et al., 2015; Gold et al., 2016; Abraham et al., 2015).

## **2. HYPOTÉZY A CÍLE**

### **2.1. Klinická část**

Byly testovány následující hypotézy:

1. Míšňní stimulace snižuje srdeční sympatickou nervovou aktivitu srdce u pacientů s chronickým srdečním selháním.
2. Míšňní stimulace příznivě ovlivňuje biomarkery spojené se srdečním selháním u pacientů s chronickým srdečním selháním.
3. Míšňní stimulace akutně zlepšuje autonomní rovnováhu u pacientů s chronickým srdečním selháním.

Cíle práce:

1. Ověřit v 6týdenní randomizované crossover studii, že míšňní stimulace u pacientů se srdečním selháním snižuje srdeční sympatickou nervovou aktivitu hodnocenou pomocí <sup>123</sup>I-MIBG scintigrafie.
2. Zjistit vliv 6týdenní míšňní stimulace na laboratorní markery neurohumorální aktivace, zánětu, myokardiálního poškození a natriuretické peptidy.
3. Ověřit akutní vliv míšňní stimulace na variabilitu srdeční frekvence a baroreceptorovou senzitivitu a testovat vliv různé intenzity a lokalizace stimulace na tyto parametry.

### **2.2. Experimentální část**

Byla testována následující hypotéza:

4. Navozením těžkého akutního srdečního selhání dojde ke snížení variability srdeční frekvence.

Cíl práce:

4. Zjistit vliv navození těžkého akutního srdečního selhání (hypoxický model) na jednotlivé parametry variability srdeční frekvence.



### **3. KLINICKÁ ČÁST DISERTAČNÍ PRÁCE**

#### **3.1. Vliv míšní stimulace na sympatickou nervovou aktivitu srdce u pacientů se srdečním selháním**

##### **3.1.1. Úvod**

Přes moderní farmakoterapii HFrEF, zahrnující  $\beta$ 1-adrenergní blokádu, je další snížení sympatické nervové aktivity u těchto pacientů žádoucí. V minulosti byl prokázán v preklinickém zkoušení jak přímý sympatolytický vliv SCS v horní hrudní oblasti (Foreman et al., 2000), tak navození reverzní remodelace LK u modelu srdečního selhání (Lopshire et al., 2009). Vliv SCS na sympatickou nervovou aktivitu u pacientů s HF dosud studován nebyl. K hodnocení sympatické nervové aktivity srdce u člověka lze použít MIBG scintigrafii (Flotats et al., 2010).

Primárním cílem práce bylo prověřit hypotézu, že SCS snižuje sympatickou nervovou aktivitu srdce u pacientů s HF. Sekundárními cíli bylo posoudit, zda SCS vede k reverzní remodelaci LK a zda zlepšuje funkční kapacitu a vybrané klinické parametry relevantní pro HF.

##### **3.1.2. Metody**

Do studie bylo zahrnuto 13 pacientů z kardiocenter Karolinska University Hospital ve Stockholmu a Nemocnice Na Homolce v Praze, kterým byl míšní stimulátor implantován před >12 měsíci v rámci klinické studie DEFEAT-HF (Zipes et al., 2016). Hlavní vstupní kritéria studie DEFEAT-HF byla New York Heart Association (NYHA) funkční třída III, ejekční frakce (EF) LK <35%, šíře QRS komplexu <120 ms.

Studie byla navržena jako 6týdenní, jednoduše zaslepená (zkoušející), randomizovaná, kontrolovaná, crossover, se studijní kontrolou vstupně, po 6 a 12 týdnech.

Oktapolární míšní elektroda byla implantována do epidurálního prostoru ve střední čáře cílící na oblast míšních segmentů Th1-Th4. Elektroda je spojena s pulzním

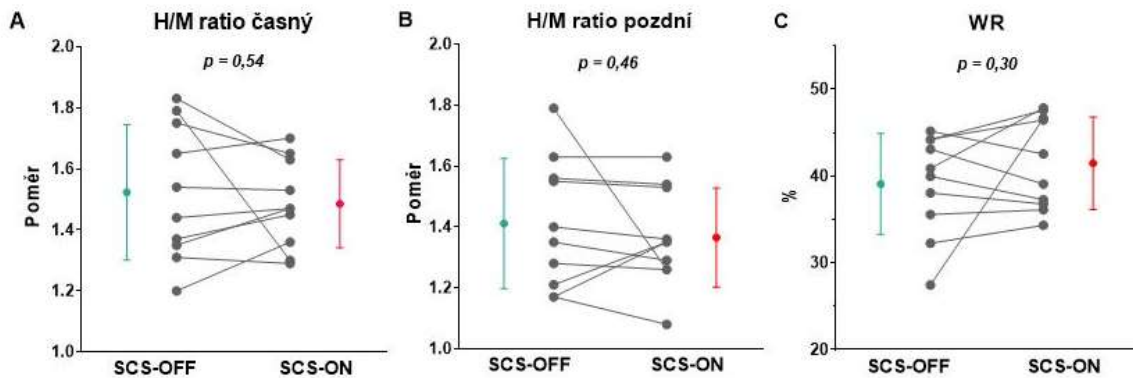
generátorem PrimeADVANCED (Medtronic, Plc, Minneapolis, USA), který je umístěn podkožně na laterální straně břicha. Během aktivované stimulace (SCS-ON) byla intenzita terapie nastavena na 90% maximální tolerované amplitudy a při stimulaci byly použity stejné stimulační parametry jako dříve ve studii DEFEAT-HF, tj. frekvence stimulace 50 Hz, šíře pulzu 210  $\mu$ s a aktivní nastavení všech osmi pólů. Léčba probíhala v 12hodinových denních cyklech.

Po 24hodinovém vynechání potravin a nápojů obsahujících kofein a 30 minutách klidu na lůžku bylo pomalu během 2-3 minut aplikováno 160-300 MBq  $^{123}$ I izotopem značeného MIBG. Poté byl pomocí gamakamery zhotoven planární přední snímek po 15 minutách (časné snímání) a dále po 4 hodinách (pozdní snímání) od podání radionuklidu. Planární snímky byly později analyzovány expertem v oboru nukleární medicíny zaslepeným k randomizaci. Oblast zájmu (region of interest = ROI) pro LK byla označena manuálně a zahrnovala i dutinu srdečního oddílu. Druhá ROI byla umístěna do oblasti mediastina. H/M poměr byl následně stanoven pro časné i pozdní snímání a z rozdílu aktivity při časném a pozdním snímání byl kalkulován tzv. washout rate.

Spiroergometrické vyšetření testem na běhátku do maxima bylo prováděno po 6 a 12 týdnech. Během vyšetření byly kontinuálně zaznamenávány spotřeba kyslíku a výdej oxidu uhličitého a hodnocena vrcholová spotřeba kyslíku. Kardiální rezerva byla kalkulována porovnáním srdečního výdeje v klidu a následně na vrcholu zátěže metodou opakovaného vdechování inertních plynů využitím přístroje Innocor (Innovision A/S, Glamsbjerg, Dánsko) (Agostoni, Cattadori, 2009).

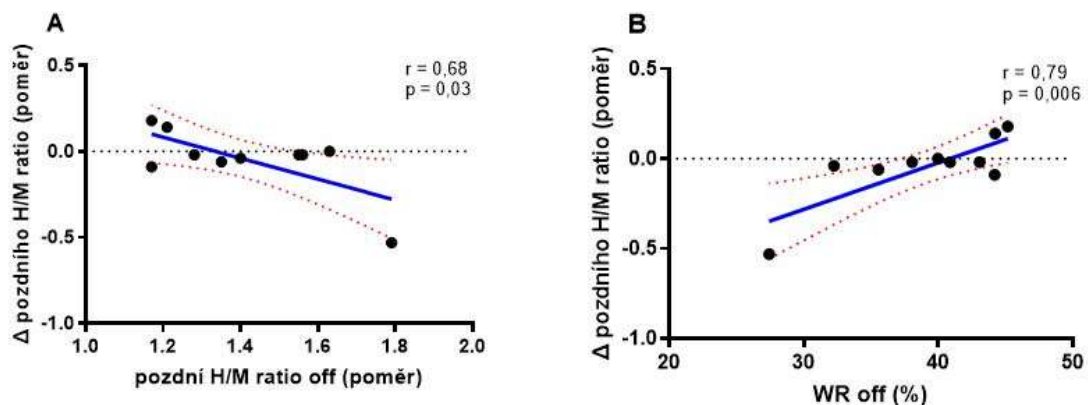
### **3.1.3. Výsledky**

Jak je patrné z obr. 1, SCS ve srovnání s obdobím s deaktivovanou stimulací nevedla k významné změně ani pozdního H/M poměru ( $1,37 \pm 0,16$  versus  $1,41 \pm 0,21$ ,  $p = 0,46$ ), ani washout rate ( $41 \pm 5\%$  versus  $39 \pm 6\%$ ,  $p = 0,30$ ).



**Obrázek 1.** Vliv míšňní stimulace na sympatický nervový systém srdce hodnocený pomocí  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigrafie. Výsledky jsou prezentovány jako individuální data a průměr se směrodatnou odchylkou. *H/M* – heart to mediastinum; *WR* – washout rate.

Nicméně hodnota vstupního pozdního H/M poměru významně negativně korelovala s jeho změnou při SCS terapii (obr. 2A). Obdobná významná, ale pozitivní korelace byla patrná v případě washout rate (obr. 2B).



**Obrázek 2.** Korelační graf vyjadřující vztah mezi vstupním pozdním H/M poměrem a míšňní stimulací způsobenou změnou v pozdním H/M poměru (A). Korelační graf popisující vztah mezi vstupním washout rate a míšňní stimulací způsobenou změnou v pozdním H/M poměru (B). Plná modrá čára reprezentuje regresní křivku, tečkovaná červená ohraničuje její 95% interval spolehlivosti. *H/M ratio* – heart to mediastinum ratio; *WR* – washout rate.

SCS nebyla spojena se zlepšením žádného parametru funkční kapacity, ani echokardiografického parametru reverzní remodelace LK. SCS rovněž neprokázala ve srovnání s neaktivní terapií vliv na klinické kompozitní skóre pro srdeční selhání, kvalitu

života hodnocenou dle dotazníku Minnesota Living with Heart Failure (MLHFQ) či funkční třídu NYHA.

#### **3.1.4. Diskuse**

V prezentované studii jsme u pacientů s HF nepozorovali žádný vliv SCS na sympatickou nervovou aktivitu srdce hodnocenou pomocí MIBG scintigrafie. Nepodařilo se nám u této populace prokázat ani pozitivní vliv SCS na reverzní remodelaci LK, funkční kapacitu či subjektivní klinické ukazatele. Pozorovali jsme nicméně závislost mezi mírou srdeční sympatické nervové aktivity vstupně a vlivem SCS na pozdní H/M poměr.

Jedná se o první klinickou studii zkoumající účinek SCS na sympatickou nervovou aktivitu u HF. Neutrální výsledky klinických studií se SCS jsou v kontrastu s pozitivními výsledky u experimentálního modelu na velkých savcích, zejména psech, kde byl prokázán sympatolytický efekt (Foreman et al., 2000; Armour et al., 2002) a u modelu srdečního selhání i vliv na reverzní remodelaci LK (Lopshire et al., 2009).

Příčin selhání přenosu výsledků SCS z randomizovaných preklinických studií na randomizované klinické studie u HF může být více. Za prvé to je vyšší intenzita stimulace používaná u experimentálního modelu (90% motorického prahu). Za druhé další odlišnosti ve způsobu stimulace, jako jsou rozdíly v systémech pulzních generátorů, etáži zavedení míšňí elektrody a časování stimulace. Placebo efekt pak mohl hrát významnou roli při hodnocení subjektivních ukazatelů, zvláště u pilotních studií bez kontrolní větve (Tse et al., 2015).

Hlavní limitací studie je především malý vzorek pacientů, který snižuje statistickou sílu při testování hypotézy. Nicméně jiná účinná přístrojová léčba srdečního selhání (biventrikulární stimulace) dokázala demonstrovat příznivé ovlivnění srdeční sympatické nervové aktivity hodnocené pomocí MIBG scintigrafie na podobně malém vzorku pacientů (Gould et al., 2007). Další limitací může být selekce, která je zapříčiněna tím, že do studie byli zařazeni pacienti přeživší rok od zařazení do projektu DEFEAT-HF, jejichž průměrná EF LK a NYHA třída byly lepší než průměrné hodnoty v DEFEAT-HF. Předpokládáme-li, že účinek SCS je větší u pacientů s pokročilejším HF, může tato skutečnost snižovat šanci na

detekci pozitivního vlivu SCS. Roli může rovněž hrát relativně kratší doba sledování (6 týdnů).

### **3.1.5. Závěr**

Míšní stimulační aplikace aplikovaná v 12hodinových cyklech v oblasti Th1-Th4 neovlivňuje u pacientů se srdečním selháním sympatickou nervovou aktivitu srdce. Pozorovali jsme však významný vztah mezi mírou vstupní srdeční sympatické nervové aktivity a účinkem SCS.

## **3.2. Míšní stimulační v léčbě srdečního selhání, vliv na biomarkery spojené se srdečním selháním**

### **3.2.1. Úvod**

Mechanismus pozitivního působení SCS na reverzní remodelaci LK či výskyt komorových arytmií u experimentálního modelu srdečního selhání není znám. Vliv SCS na biomarkery odrážející patofyziologický aspekt a závažnost srdečního selhání u pacientů s HF také dosud testován nebyl.

Cílem studie bylo prověřit hypotézu, že SCS snižuje neadekvátní neurohumorální aktivaci a markery zánětu, což je spojeno se snížením laboratorních známek myokardiálního poškození a přetížení.

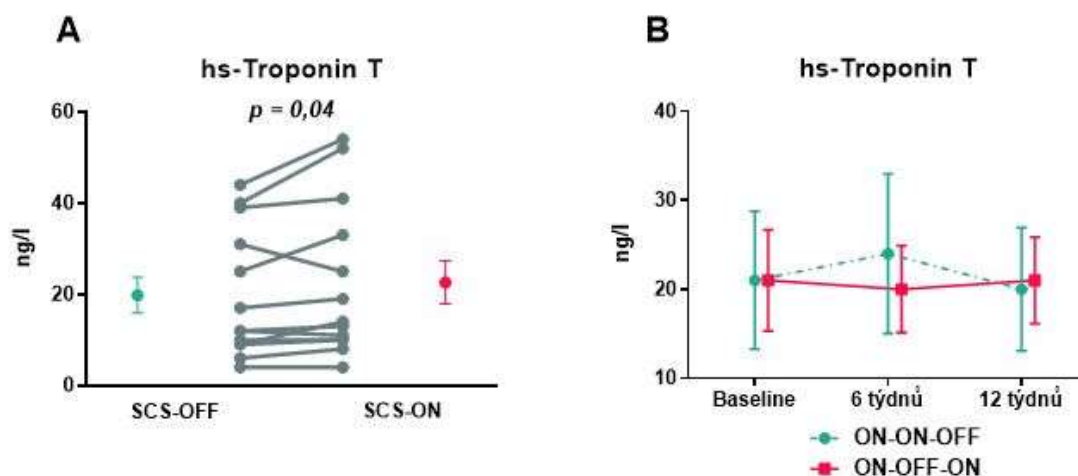
### **3.2.2. Metody**

Soubor pacientů, design studie a terapie SCS viz část 3.1.2.

Vzorky periferní žilní krve a slin pro stanovení biomarkerů byly odebírány vstupně a dále při 6týdenní a 12týdenní studijní kontrole po >15 min klidu na lůžku a >12hodinové abstinenci kofeinu.

### **3.2.3. Výsledky**

Hladina high-sensitivity srdečního troponinu T (hs-cTnT) byla při aktivní SCS mírně, nicméně statisticky významně zvýšená v porovnání se SCS-OFF ( $23 \pm 17$  ng/l versus  $20 \pm 14$  ng/l,  $p = 0,04$ ) – obr. 3A. Tento vliv byl pozorován nezávisle na randomizačním rameni (obr. 3B) a nebyl doprovázen rozdílem v renální funkci – hladina cystatinu C se při SCS-ON v porovnání se SCS-OFF nelišila ( $1,2 \pm 0,5$  mg/l versus  $1,2 \pm 0,4$  mg/l,  $p = 0,24$ ).



**Obrázek 3.** Vliv míšní stimulace na high-sensitivity srdeční troponin T. Graf **A** znázorňuje individuální změny a změnu průměrné hodnoty se střední chybou průměru. Graf **B** pak zobrazuje změnu hladiny hs-cTnT v závislosti na randomizaci.

*hs – high-sensitivity; SCS-OFF – míšní stimulace neaktivní; SCS-ON – míšní stimulace aktivní.*

Při SCS byl pozorován trend ke zvýšení hladiny interleukinu 1 (IL-1) a interleukinu 6 (IL-6), nicméně významná korelace mezi změnou hs-cTnT a změnou v IL-1 ( $r = 0,06$ ,  $p = 0,83$ ) či IL-6 ( $r = -0,42$ ,  $p = 0,15$ ) při SCS zjištěna nebyla. Hladina C-reaktivního proteinu ani tumor nekrotizujícího faktoru  $\alpha$  se při stimulaci nelišila. Stejně tak hladina kortizolu ve slinách a plasmatické hladiny adrenalinu, noradrenalinu, reninu, aldosteronu a NT-proBNP nebyly 6týdenní míšní stimulací ovlivněny.

### 3.2.4. Diskuse

V prezentované studii jsme po 6 týdnech míšní stimulace u pacientů s HF pozorovali malý, ale statisticky významný vzestup hs-TnT při nezměněné renální funkci, což může značit myokardiální poškození.

Je nepravděpodobné, že tento mírný vzestup hs-cTnI má klinickou relevanci, nicméně může signalizovat eventuální nežádoucí účinek SCS u pacientů s HF. Kauzální souvislost pozorovaného trendu k elevaci interleukinů s elevací hs-cTnI, či s míšní stimulací samotnou rovněž není vyjasněna. Hlavní limitace studie se shodují s limitacemi diskutovanými v části 3.1.4.

### **3.2.5. Závěr**

Míšní stimulace aplikovaná v 12hodinových cyklech v oblasti Th1-Th4 vede u pacientů se srdečním selháním k mírnému, ale statisticky významnému zvýšení hladiny srdečního troponinu T signalizující možné poškození myokardu.

## **3.3. Akutní vliv míšní stimulace na funkci autonomního nervového systému u pacientů se srdečním selháním**

### **3.3.1. Úvod**

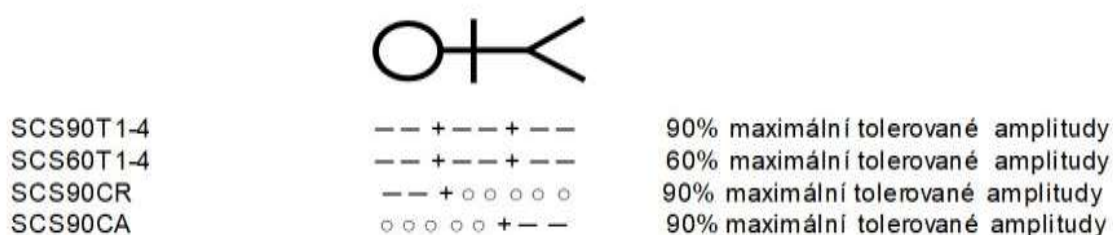
HRV a BRS odrážejí funkci autonomního nervového systému a umožňují tak hodnotit klíčovou patofyziologickou změnu u HF. SCS dříve prokázala zlepšení HRV u pacientů s refrakterní anginou pectoris (Moore et al., 2004; Anselmino et al., 2009). Vliv SCS na HRV a BRS u pacientů se srdečním selháním zůstává nejasný. Také intenzita a lokalizace míšní stimulace měla v experimentální studii na modelu srdečního selhání vliv na efekt léčby (Lopshire et al., 2009).

Hlavním cílem této práce bylo testovat hypotézu, že SCS akutně zlepšuje HRV a BRS u pacientů s HF. Sekundárním cílem bylo zhodnotit vliv stimulační amplitudy a cílového místa stimulace na účinek SCS.

### **3.3.2. Metody**

Do studie bylo rekrutováno 15 pacientů. Detaily týkající se souboru pacientů a míšní stimulace viz kapitola 3.1.2.

Během studijního protokolu byly testovány 4 konfigurace stimulace (obr. 4) v 15minutových intervenčních periodách, mezi nimiž byly 35minutové úseky bez stimulace k umožnění odeznění účinku SCS.



**Obrázek 4.** Typy konfigurace míšní elektrody a stimulační amplitudy užití v protokolu během intervenčních period.

*SCS60T1-4 – míšní stimulace s amplitudou o 60% maximální tolerované v oblasti míšních segmentů Th1-Th4; SCS90T1-4 – míšní stimulace s amplitudou o 90% maximální tolerované v oblasti míšních segmentů Th1-Th4; SCS90CA – míšní stimulace s amplitudou o 90% maximální tolerované s kaudální konfigurací elektrody; SCS90CR – míšní stimulace s amplitudou o 90% maximální tolerované s kraniální konfigurací elektrody.*

Analýza HRV byla provedena pomocí PowerLab a LabChart softwaru (ADInstruments, Dunedin, Nový Zéland). Hodnoceny a srovnávány byly 5minutové úseky intervenční periody s předcházející 5minutovou periodou bez stimulace. Byly použity tři parametry z tzv. časové oblasti: směrodatná odchylka všech normálních R-R intervalů (SDNN), kvadratický průměr rozdílů mezi sousedními normálními R-R intervaly (RMSSD) a počet následných normálních R-R intervalů lišících se o více než 50 ms dělený počtem všech normálních R-R intervalů v daném záznamu (pNN50). Dále bylo použito několik parametrů ze spektrální frekvenční analýzy: pásmo vysokých frekvencí (high frequency = HF: 0,15-0,40 Hz), pásmo nízkých frekvencí (low frequency = LF: 0,04-0,15 Hz), pásmo velmi nízkých frekvencí (very low frequency = VLF: <0,04 Hz) a také poměr LF/HF.

BRS byla posuzována pomocí sekvenční metody (Parlow et al., 1995; Wang et al., 2004). Po sobě jdoucí (beat-to-beat) hodnoty systolického krevního tlaku a R-R intervalů byly

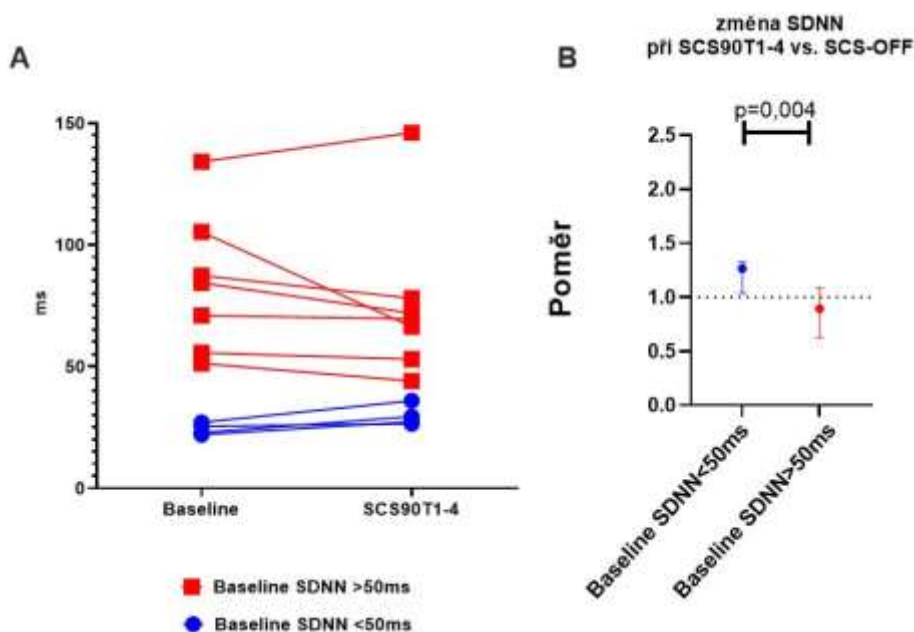


analyzovány MATLAB algoritmem, který detekoval všechny úseky minimálně tří následujících srdečních cyklů se současným zvýšením nebo snížením systolického tlaku a R-R intervalu. Průměrný sklon regrese, vyjádřený v ms/mmHg, byl kalkulován pro 5minutové úseky v každé intervenční periodě a porovnáván s 5minutovým úsekem bez stimulace předcházejícím stimulační periodu.

### 3.3.3. Výsledky

Tepová frekvence se při stimulaci SCS90T1-4 nelišila od SCS-OFF: 63,2 (54,3 – 69,7)  $\text{min}^{-1}$  versus 65,6 (55,7 – 70,9)  $\text{min}^{-1}$ ,  $p = 0,29$ . Rovněž SDNN se při SCS90T1-4 významně nezměnila: 53,0 (29,4 – 71,9) ms versus 55,7 (25,5 – 71,9) ms,  $p = 0,90$ . K významně změně tepové frekvence a SDNN nedošlo ani při jiné testované konfiguraci stimulační elektrody nebo amplitudě stimulace. Rovněž v RMSSD, pNN50 a zkoumaných parametrech frekvenční analýzy nebyl pozorován při SCS významný rozdíl v porovnání s periodou bez stimulace, a to v žádném testovaném nastavení míšňí elektrody.

Při podskupinové analýze s rozdělením pacientů na podkladě vstupní SDNN vykazovali pacienti s nízkou hodnotou SDNN <50ms při standardní SCS90T1-4 stimulaci významné zvýšení SDNN, zatímco pacienti s vyšší vstupní hodnotou (SDNN >50ms) nedoznali se stimulací významné změny (obr. 5).



**Obrázek 5.** Akutní vliv míšní stimulace o amplitudě 90% maximální tolerované a standardním nastavení stimulační elektrody na SDNN u pacientů se vstupně nízkou (<50ms) a vysokou (>50ms) SDNN. Data jsou zobrazena jako individuální (A) a dále jako medián změny s 95% intervalem spolehlivosti.

*SDNN – směrodatná odchylka všech normálních R-R intervalů.*

V žádném z testovaných nastavení stimulační elektrody jsme nepozorovali signifikantní akutní vliv SCS na BRS.

### **3.3.4. Diskuse**

V této první klinické studii zkoumající akutní vliv SCS na HRV a BRS u pacientů se srdečním selháním jsme povšechný příznivý efekt na studované populaci neprokázali. Nicméně při stimulaci v základním nastavení SCS90T1-4 jsme pozorovali významný vzestup SDNN u subjektů se vstupně nízkou hodnotou SDNN.

Existují důkazy z preklinických i klinických studií, že SCS zlepšuje autonomní rovnováhu u jedinců bez HF. Foreman a kol. demonstrovali snížení srdeční sympatické nervové aktivity hodnocené přímou mikroneurografií při míšní stimulaci u psů v celkové anestezii (Foreman et al., 2000). Dvě malé klinické studie pak dokumentovaly akutní vliv SCS na HRV u pacientů s refrakterní anginou pectoris bez HF (Moore et al., 2004; Anselmino et al., 2009).

Nicméně tato zjištění nelze jednoduše vztáhnout na jedince se srdečním selháním vzhledem k rozdílům v autonomní rovnováze a reflexní regulaci mezi pacienty s a bez HF. Experimentálních dat o působení SCS u srdečního selhání není mnoho. Studie prováděné na velkých savcích prokázaly, že SCS zvyšuje kontraktilitu myokardu, navozuje reverzní remodelaci LK a snižuje výskyt komorových arytmií (Lopshire et al., 2009; Liu et al., 2012).

Většina klinických prací ukazuje neutrální vliv SCS u HF. Nicméně podskupinová analýza naší studie naznačuje, že pacienti s nízkou vstupní HRV mohou ze SCS profitovat ve smyslu zlepšení HRV při stimulaci. Toto zjištění je v souladu s nálezem v prvním projektu

klinické části, kde vstupní sympatická nervová aktivita hodnocená pomocí  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigrafie významně negativně korelovala s míšní stimulací vyvolanou změnou srdeční sympatické nervové aktivity (Naar et al., 2017). Naše výsledky tedy naznačují, že SCS má sympatolytický, resp. autonomní rovnováhu zlepšující vliv pouze u těch pacientů s HF, kteří mají vyšší vstupní srdeční sympatickou nervovou aktivitu nebo nižší HRV.

Experimentální studie na ischemickém modelu srdečního selhání u psa ukázala, že lokalizace a amplituda stimulace mají vliv na účinnost léčby (Lopshire et al., 2009). V naší práci na pacientech s HF stimulace ve standardní lokalizaci, ani více kraniálně nebo kaudálně na tepovou frekvenci, HRV či BRS vliv neměla.

Studie má několik limitací. Hlavní je nízký počet subjektů, což platí pro celý soubor, ale především pro podskupinovou analýzu. U pacientů s refrakterní anginou pectoris byl však v minulosti prokázán vliv SCS na HRV na studiích srovnatelné velikosti (Anselmino et al., 2009; Moore et al., 2004). Další limitací je arbitrární zvolení časového úseku bez stimulace mezi intervenčními periodami, i když doba nutná k odeznění účinku SCS na autonomní nervový systém není přesně známa. Také interpretace výsledků analýzy HRV je problematická. Poslední důkazy naznačují, že podklad jednotlivých frekvenčních pásem spektrální analýzy je komplexní a nelze zjednodušeně spojovat konkrétní frekvenční komponentu s určitou větví autonomního nervového systému ve smyslu sympatiku nebo parasimpatiku (Hayano, Yuda, 2019).

### **3.3.5. Závěr**

Míšní stimulace o amplitudě 60-90% maximální tolerované aplikovaná v 12hodinových cyklech v oblasti Th1-Th4 nevede u povšechné populace pacientů s HF k akutnímu ovlivnění HRV nebo BRS. U pacientů s nízkou vstupní hodnotou SDNN však může HRV zlepšit.

## **4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST DISERTAČNÍ PRÁCE**

### **4.1. Změna variability srdeční frekvence po navození hypoxického modelu těžkého akutního srdečního selhání u prasete**

#### **4.1.1. Úvod**

Pro HFrEF je charakteristická dysbalance autonomního nervového systému se zvýšenou aktivitou sympatiku a poklesem vagového tonu (Azevedo, Parker, 1999; Packer, 1992). Moderní farmakoterapie cílící na potlačení přetrvávající neadekvátní neurohumorální aktivity tvoří základ léčby HFrEF (Swedberg et al., 1987; Packer et al., 1996; Pitt et al., 1999). Recentně byly u pacientů s HFrEF pozorovány snahy o přímé ovlivnění autonomního nervového systému přístrojovou neuromodulační léčbou, ta však povětšinou neprokázala výraznější benefit (Zipes et al., 2016; Zannad et al., 2015; Gold et al., 2016).

HRV odráží aktivaci autonomního nervového systému. Řada terapeutických postupů, které snižují mortalitu pacientů s HFrEF (fyzická aktivita, farmakoterapie), snižuje současně i HRV (Pearson, Smart, 2018; Ozdemir et al., 2007; Pousset et al., 1996). A tak zvýšení HRV neuromodulační léčbou by mohlo být u nemocných s HF kýženým léčebným cílem. Nicméně míra HRV se mezi pacienty s HFrEF výrazně liší. A právě relativně nižší úroveň sympatické nervové aktivity srdce (nedostatečný substrát pro neuromodulační léčbu) by mohla být jedním z vysvětlení dosavadního selhání neuromodulační léčby u HF v klinické praxi (Naar et al., 2021). Vliv těžkého akutního srdečního selhání na parametry HRV dosud nebyl podrobně popsán.

Primárním cílem této experimentální práce je proto kvantifikovat změny v široké škále parametrů HRV u zvířecího modelu těžkého akutního srdečního selhání se zmapováním interindividuálních rozdílů mezi jednotlivými subjekty.

#### **4.1.2. Metody**

V experimentu bylo použito 15 samic prasete domácího o stáří 4-5 měsíců a průměrné váze 45 kg. Po 24 hod lačnění a úvodu do anestezie byla provedena orotracheální intubace. V celkové anestezii bylo po dobu experimentu pokračováno kontinuální infúzí 1% propofolu a morfinu. Infúzí fyziologického roztoku by udržován centrální žilní tlak 5-7 mmHg a infúzí nefrakcionovaného heparinu aktivovaný koagulační čas 200-250 ms.

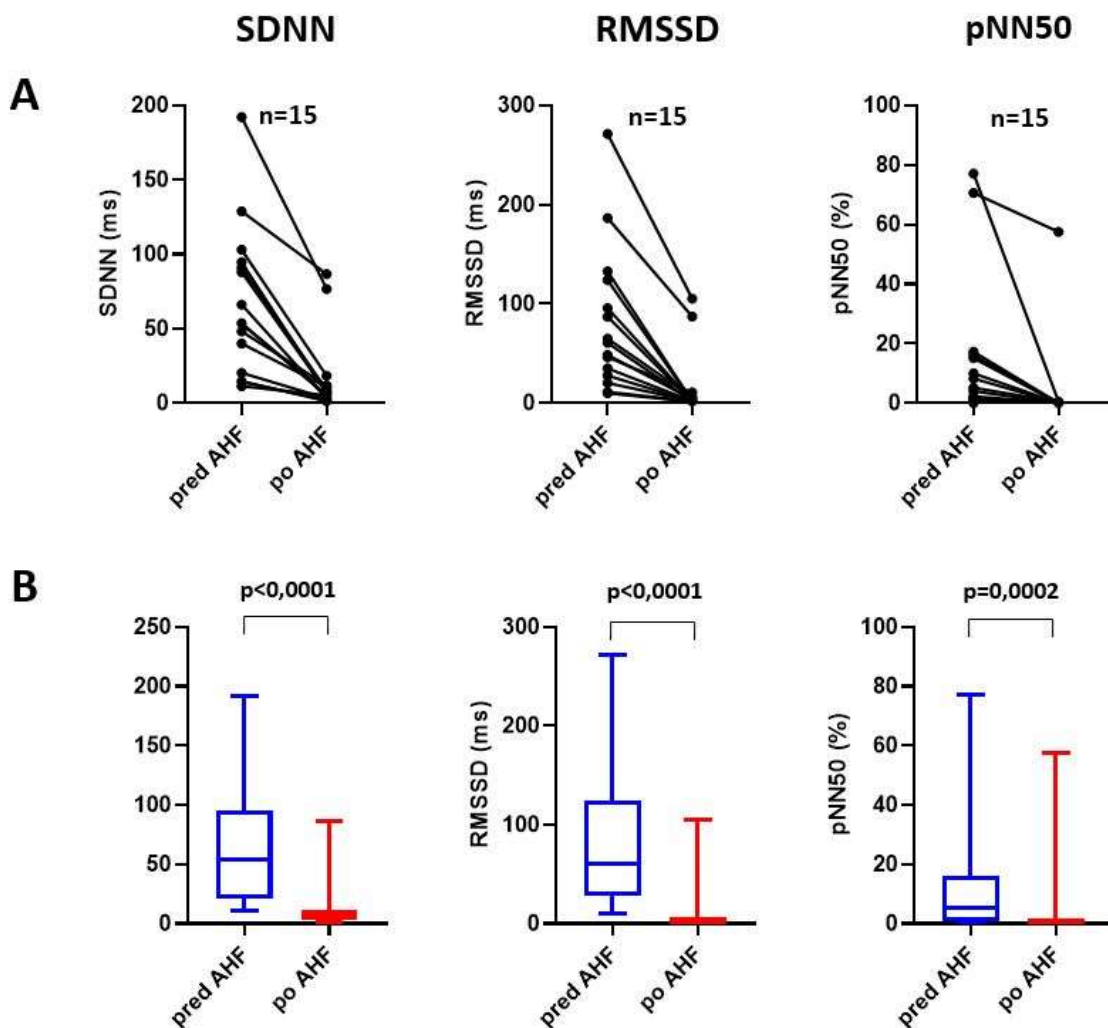
V experimentu byl použit hypoxický model akutního srdečního selhání (Ošťádal et al., 2016), který byl navozen globální myokardiální hypoxií, způsobenou perfundováním přední části těla deoxygenovanou krví. Toho bylo dosaženo redukcí ventilační podpory po zavedení veno-arteriální extrakorporální membránové oxygenace (VA-ECMO). Globální hypoxie myokardu vedla k rychlému poklesu srdeční kontraktility, EF LK a systémového arteriálního tlaku. Pro VA-ECMO v klasické femoro-femorální konfiguraci byla použita venózní 21 F kanyla, arteriální 18 F kanyla a pumpa i-cor (Xenios AG, Heilbronn, Německo).

EKG křivka byla kontinuálně zaznamenávána po celou dobu experimentu. U každého subjektu byly vybrány a vzájemně porovnávány dva 5minutové EKG úseky: (i) po >10 min od zavedení VA-ECMO před navozením akutního srdečního selhání a (ii) po >60 min po navození hypoxického srdečního selhání. Byla uskutečněna manuální beat-to-beat kontrola celého EKG záznamu k ověření přítomnosti sinusového rytmu a vyloučení arytmií a artefaktů. Analýza HRV probíhala automatizovaně pomocí LabChart softwaru. Hodnoceny byly (i) parametry časové oblasti (SDNN, RMSSD, pNN50), (ii) frekvenční spektrální analýza (výkon v oblasti VLF, LF, HF vyjádřený v  $\text{ms}^2$ , poměr LF/HF a dále LF a HF pásmo vyjádřené v normalizovaných jednotkách a (iii) nelineární analytické metody odvozené z Poincarého grafu (Jarkovská et al., 2016).

#### **4.1.3. Výsledky**

Po navození akutního srdečního selhání došlo k poklesu systémového systolického arteriálního tlaku ze  $115,7 \pm 8$  na  $63,5 \pm 22$  mmHg, srdečního výdeje z  $6,6 \pm 1,1$  na  $1,7 \pm 0,7$  l/min, EF LK z  $61,2 \pm 4,3$  na  $21,9 \pm 6,7\%$ .

Po navození akutního srdečního selhání byl pozorován trend k vyšší tepové frekvenci v porovnání s baseline:  $104,2 \pm 30 \text{ min}^{-1}$  versus  $86,2 \pm 26 \text{ min}^{-1}$ ,  $p = 0,054$  a došlo k výraznému snížení všech parametrů časové oblasti (obr. 6).



**Obrázek 6.** Vliv navození modelu akutního srdečního selhání na parametry časové oblasti variability srdeční frekvence vyjádřené jako individuální graf (**A**) a jako medián s mezikvartilovým rozpětím a rozsahem minimální a maximální hodnoty (**B**).

AHF – akutní srdeční selhání; pNN50 – počet následných normálních R-R intervalů lišících se o více než 50 ms dělený počtem všech normálních R-R intervalů v daném záznamu; RMSSD – kvadratický průměr rozdílů mezi sousedními normálními R-R intervaly; SDNN – směrodatná odchylka všech normálních R-R intervalů.

Významné snížení HRV jsme pozorovali i ve všech parametrech frekvenční spektrální analýzy a nelineárních analytických metod.

#### **4.1.4. Diskuse**

V experimentální studii jsme po navození hypoxického těžkého akutního srdečního selhání pozorovali výrazné uniformní snížení HRV v parametrech časové oblasti a nelineární analýzy, ale i významné změny ve frekvenční oblasti.

Snížená HRV u pacientů s HFrEF v porovnání se zdravou populací i významná prognostická hodnota HRV u pacientů s HF jsou dlouho známou skutečností (Casolo et al., 1989; Hadase et al., 2004; Ponikowski et al., 1997). Pokles HRV byl pozorován i u modelu chronického srdečního selhání (Motte et al., 2005).

Již dříve bylo popsáno rychlé snížení HRV v návaznosti na rozvoj experimentálního hemoragického šoku nebo sepse u prasete (Jarkovská et al., 2016; Salomão et al., 2015). Pozorované změny HRV jsou tedy v souladu s experimentálními pracemi u jiných patologických situací. Uniformní a vysoce statisticky signifikantní rozdíl ve všech sledovaných parametrech HRV nepřímo ukazuje na významný vztah mezi těžkým akutním srdečním selháním a výraznou autonomní dysbalancí.

Limitací studie z hlediska extrapolace na klinickou situaci u HFrEF je fakt, že se nejedná o model chronického srdečního selhání, ale akutního. Navíc jde o model těžkého akutního srdečního selhání charakteru kardiogenního šoku a není zřejmé, zda by změny v HRV byly tak výrazné i u lehčího HF. Hodnocení frekvenční spektrální analýzy HRV mohlo být ovlivněno změnou způsobu ventilace v průběhu experimentu – nižší dechové objemy a dechová frekvence (Frazier et al., 2001). Hodnocení parametrů časové oblasti by však změnou ventilace být dotčeno nemělo (Schipke et al., 1999).

#### **4.1.5. Závěr**

Navození experimentálního těžkého akutního srdečního selhání vede k akutnímu výraznému snížení variability srdeční frekvence.

## 5. SOUHRN VÝSLEDKŮ PRÁCE

Tato práce přináší několik prioritních výsledků:

1. U neselektované populace pacientů se srdečním selháním míšní stimulace nezlepšuje sympatickou nervovou aktivitu srdce, nevede ke zlepšení funkční kapacity nebo klinických parametrů, nemá relevantní vliv na biomarkery asociované se srdečním selháním a neovlivňuje akutně variabilitu srdeční frekvence ani baroreceptorovou senzitivitu.
2. Byl pozorován významný vztah mezi mírou vstupní srdeční sympatické nervové aktivity a účinkem míšní stimulace: čím vyšší vstupní srdeční sympatická nervová aktivita, tím výraznější účinek neuromodulace. U jedinců s nízkou vstupní variabilitou srdeční frekvence míšní stimulace významně zlepšuje některé její parametry.
3. Navození experimentálního těžkého akutního srdečního selhání u prasete vede k výrazné redukci variability srdeční frekvence.



## 6. LITERATURA

- Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, Klug D, Lovett EG, Müller-Ehmsen J, Schafer JE, Senni M, Swarup V, Wachter R, Little WC. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2015 Jun;3(6):487-496.
- Agostoni P, Cattadori G. Noninvasive cardiac output measurement: A new tool in heart failure. *Cardiology.* 2009;114(4):244-6.
- Anselmino M, Ravera L, De Luca A, Capriolo M, Bordese R, Trevi GP, Grimaldi R. Spinal cord stimulation and 30-minute heart rate variability in refractory angina patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32:37-42.
- Armour JA, Linderroth B, Arora RC, DeJongste MJ, Ardell JL, Kingma JG Jr, Hill M, Foreman RD. Long-term modulation of the intrinsic cardiac nervous system by spinal cord neurons in normal and ischaemic hearts. *Auton Neurosci.* 2002 Jan 10;95(1-2):71-9.
- Camm JA, Malik M et al. Heart rate variability - Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use - Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European Heart Journal* (1996) 17, 354-38.
- Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1989 Nov 15;64(18):1162-7.
- Flotats A, Carrió I, Agostini D, Le Guludec D, Marcassa C, Schäfers M, Somsen GA, Unlu M, Verberne HJ; EANM Cardiovascular Committee; European Council of Nuclear Cardiology. Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Aug;37(9):1802-12.
- Foreman RD, Linderroth B, Ardell JL, Barron KW, Chandler MJ, Hull SS Jr, TerHorst GJ, DeJongste MJ, Armour JA. Modulation of intrinsic cardiac neurons by spinal cord stimulation: implications for its therapeutic use in angina pectoris. *Cardiovasc Res.* 2000 Aug;47(2):367-75.
- Frazier SK, Moser DK, Stone KS. Heart rate variability and hemodynamic alterations in canines with normal cardiac function during exposure to pressure support, continuous positive airway pressure, and a combination of pressure support and continuous positive airway pressure. *Biol Res Nurs.* 2001 Jan;2(3):167-74.
- Gold MR, Van Veldhuisen DJ, Hauptman PJ, Borggrefe M, Kubo SH, Lieberman RA, Milasinovic G, Berman BJ, Djordjevic S, Neelagaru S, Schwartz PJ, Starling RC, Mann DL. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Heart Failure: The INOVATE-HF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Jul 12;68(2):149-58.
- Gould PA, Kong G, Kalff V, Duffy SJ, Taylor AJ, Kelly MJ, Kaye DM. Improvement in cardiac adrenergic function post biventricular pacing for heart failure. *Europace.* 2007 Sep;9(9):751-6.

- Hadase M, Azuma A, Zen K, Asada S, Kawasaki T, Kamitani T, Kawasaki S, Sugihara H, Matsubara H. Very low frequency power of heart rate variability is a powerful predictor of clinical prognosis in patients with congestive heart failure. *Circ J*. 2004 Apr;68(4):343-7.
- Hamann JJ, Ruble SB, Stolen C, Wang M, Gupta RC, Rastogi S, Sabbah HN. Vagus nerve stimulation improves left ventricular function in a canine model of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013 Dec;15(12):1319-26.
- Hayano J, Yuda E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J Physiol Anthropol*. 2019 Mar 13;38(1):3.
- Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, Agostini D, Weiland F, Chandna H, Narula J; ADMIRE-HF Investigators. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 18;55(20):2212-21.
- Jarkovska D, Valesova L, Chvojka J, Benes J, Svirglerova J, Florova B, Nalos L, Matejovic M, Stengl M. Heart Rate Variability in Porcine Progressive Peritonitis-Induced Sepsis. *Front Physiol*. 2016 Jan 6;6:412.
- La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Robbi E, Caporotondi A, Guazzotti G, Sleight P, Febo O. Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan 13;53(2):193-9.
- Liu Y, Yue WS, Liao SY, Zhang Y, Au KW, Shuto C, Hata C, Park E, Chen P, Siu CW, Tse HF. Thoracic spinal cord stimulation improves cardiac contractile function and myocardial oxygen consumption in a porcine model of ischemic heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 May;23(5):534-40.
- Lopshire JC, Zhou X, Dusa C, Ueyama T, Rosenberger J, Courtney N, Ujhelyi M, Mullen T, Das M, Zipes DP. Spinal cord stimulation improves ventricular function and reduces ventricular arrhythmias in a canine postinfarction heart failure model. *Circulation*. 2009;120:286-94.
- Mano T. (2017) Introduction to Sympathetic Microneurography. In: Iwase S., Hayano J., Orimo S. (eds) *Clinical Assessment of the Autonomic Nervous System*. Springer, Tokyo.
- Moore R, Groves D, Nolan J, Scutt D, Pumpirla J, Chester MR. Altered short term heart rate variability with spinal cord stimulation in chronic refractory angina: evidence for the presence of procedure related cardiac sympathetic blockade. *Heart*. 2004;90:211-2.
- Motte S, Mathieu M, Brimiouille S, Pensis A, Ray L, Ketelslegers JM, Montano N, Naeije R, van de Borne P, Entee KM. Respiratory-related heart rate variability in progressive experimental heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Oct;289(4):H1729-35.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart

- Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):e38-360.
- Naar J, Jaye D, Linde C, Neužil P, Doškář P, Málek F, Braunschweig F, Lund LH, Mortensen L, Linderoth B, Lind G, Bone D, Scholte AJ, Kueffer F, Koehler J, Shahgaldi K, Lang O, Ståhlberg M. Effects of Spinal Cord Stimulation on Cardiac Sympathetic Nerve Activity in Patients with Heart Failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017 May;40(5):504-513.
- Naar J, Jaye D, Neuzil P, Doskar P, Malek F, Linderoth B, Lind G, Stahlberg M. Acute effect of spinal cord stimulation on autonomic nervous system function in patients with heart failure. *J Appl Biomed*. 2021 Sep;19(3):133-141.
- Ostadal P, Mlcek M, Strunina S, Hrachovina M, Kruger A, Vondrakova D, Janotka M, Hala P, Kittnar O, Neuzil P. Novel porcine model of acute severe cardiogenic shock developed by upper-body hypoxia. *Physiol Res*. 2016 Nov 8;65(4):711-715.
- Ozdemir M, Arslan U, Türkoğlu S, Balcioğlu S, Cengel A. Losartan improves heart rate variability and heart rate turbulence in heart failure due to ischemic cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2007 Dec;13(10):812-7.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996 May 23;334(21):1349-55.
- Parlow J, Viale JP, Annat G, Hughson R, Quintin L. Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses. *Hypertension*. 1995 May;25(5):1058-68.
- Pearson MJ, Smart NA. Exercise therapy and autonomic function in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2018 Jan;23(1):91-108.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709-17.
- Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, Jaarsma T, Krum H, Rastogi V, Rohde LE, Samal UC, Shimokawa H, Budi Siswanto B, Sliwa K, Filippatos G. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail*. 2014 Sep;1(1):4-25.
- Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Szelemej R, Piepoli M, Adamopoulos S, et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1997;79(12):1645-50.
- Pousset F, Copie X, Lechat P, Jaillon P, Boissel JP, Hetzel M, Fillette F, Remme W, Guize L, Le Heuzey JY. Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure. *Am J Cardiol*. 1996 Mar 15;77(8):612-7.
- Sabbah HN, Ilsar I, Zaretsky A, Rastogi S, Wang M, Gupta RC. Vagus nerve stimulation in experimental heart failure. *Heart Fail Rev*. 2011 Mar;16(2):171-8.

- Salomão E Jr, Otsuki DA, Correa AL, Fantoni DT, dos Santos F, Irigoyen MC, Auler JO Jr. Heart Rate Variability Analysis in an Experimental Model of Hemorrhagic Shock and Resuscitation in Pigs. *PLoS One*. 2015 Aug 6;10(8):e0134387.
- Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, Devore AD, Yancy CW, Fonarow GC. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 14;70(20):2476-2486.
- Schipke JD, Arnold G, Pelzer M. Effect of respiration rate on short-term heart rate variability. *J Clin Basic Cardiol* 1999; 2: 92-95.
- Spitaleri G, Lupón J, Domingo M, Santiago-Vacas E, Codina P, Zamora E, Cediél G, Santesmases J, Diez-Quevedo C, Troya MI, Boldo M, Altmir S, Alonso N, González B, Núñez J, Bayes-Genis A. Mortality trends in an ambulatory multidisciplinary heart failure unit from 2001 to 2018. *Sci Rep*. 2021 Jan 12;11(1):732.
- Swedberg K, Kjeksus J, CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987 Jun 4;316(23):1429-35.
- Tse HF, Turner S, Sanders P, Okuyama Y, Fujiu K, Cheung CW, Russo M, Green MDS, Yiu KH, Chen P, Shuto C, Lau EOY, Siu CW. Thoracic Spinal Cord Stimulation for Heart Failure as a Restorative Treatment (SCS HEART study): first-in-man experience. *Heart Rhythm*. 2015 Mar;12(3):588-595.
- Wang YP, Cheng YJ, Huang CL. Spontaneous baroreflex measurement in the assessment of cardiac vagal control. *Clin Auton Res*. 2004 Jun;14(3):189-93.
- Watson AM, Hood SG, Ramchandra R, McAllen RM, May CN. Increased cardiac sympathetic nerve activity in heart failure is not due to desensitization of the arterial baroreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Jul;293(1):H798-804.
- Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, Wright D, Brugada J, Butter C, Klein H, Stolen C, Meyer S, Stein KM, Ramuzat A, Schubert B, Daum D, Neuzil P, Botman C, Castel MA, D'Onofrio A, Solomon SD, Wold N, Ruble SB. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015 Feb 14;36(7):425-33.
- Zhang Y, Popovic ZB, Bibevski S, Fakhry I, Sica DA, Van Wagoner DR, Mazgalev TN. Chronic vagus nerve stimulation improves autonomic control and attenuates systemic inflammation and heart failure progression in a canine high-rate pacing model. *Circ Heart Fail*. 2009 Nov;2(6):692-9.
- Zipes DP, Neuzil P, Theres H, Caraway D, Mann DL, Mannheimer C, Van Buren P, Linde C, Linderoth B, Kueffer F, Sarazin SA, DeJongste MJ, Investigators D-HT. Determining the Feasibility of Spinal Cord Neuromodulation for the Treatment of Chronic Systolic Heart Failure: The DEFEAT-HF Study. *JACC Heart failure*. 2016;4:129-36.
- Zucker IH, Hackley JF, Cornish KG, Hiser BA, Anderson NR, Kieval R, Irwin ED, Serdar DJ, Peuler JD, Rossing MA. Chronic baroreceptor activation enhances survival in dogs with pacing-induced heart failure. *Hypertension*. 2007 Nov;50(5):904-10.

## 7. PUBLIKACE AUTORA

### 7.1. Publikace autora související s disertační prací v časopisech s IF

**Naar J**, Jaye D, Linde C, Neužil P, Doškář P, Málek F, Braunschweig F, Lund LH, Mortensen L, Linderoth B, Lind G, Bone D, Scholte AJ, Kueffer F, Koehler J, Shahgaldi K, Lang O, Ståhlberg M. Effects of Spinal Cord Stimulation on Cardiac Sympathetic Nerve Activity in Patients with Heart Failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017 May;40(5):504-513. **IF: 1.441.**

**Naar J**, Jaye D, Linde C, Neužil P, Doškář P, Málek F, Braunschweig F, Lund LH, Mortensen L, Bäck M, Linderoth B, Lind G, Kueffer F, Koehler J, Shahgaldi K, Ståhlberg M. Spinal cord stimulation in heart failure: effect on disease-associated biomarkers. *Eur J Heart Fail*. 2017 Feb;19(2):283-286. **IF: 10.683.**

**Naar J**, Jaye D, Neužil P, Doškář P, Málek F, Linderoth B, Lind G, Ståhlberg M. Acute effect of spinal cord stimulation on autonomic nervous system function in patients with heart failure. *J Appl Biomed*. 2021 Sep;19(3):133-141. **IF: 1.797.**

**Naar J**, Mlček M, Krüger A, Vondrákova D, Janotka M, Popková M, Kittnar O, Ošťádal P. Heart rate variability in severe acute heart failure: an experimental study in porcine model. Rukopis v přípravě.

### 7.2. Publikace autora nesouvisející s disertační prací v časopisech s IF

**Naar J**, Skalský I, Krüger A, Málek F, Van Bladel K, Annet L, Moučka P, Mráz T, Reddy V, Neužil P. Long-Term Results of Hybrid Left Ventricular Reconstruction in the Treatment of Ischemic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res*. 2021 Dec;14(6):1043-1050. **IF: 4.132.**

Ošťádal P, Vondrákova D, Krüger A, Janotka M, **Naar J**. Continual measurement of arterial dP/dt(max) enables minimally invasive monitoring of left ventricular contractility in patients with acute heart failure. *Crit Care*. 2019 Nov 21;23(1):364. **IF: 6.407.**

**Naar J**, Mortensen L, Winter R, Johnson J, Shahgaldi K, Manouras A, Braunschweig F, Ståhlberg M. Heart rate and dyssynchrony in patients with cardiac resynchronization therapy: a pilot study. *Scand Cardiovasc J*. 2017 Jun;51(3):143-152. **IF: 1.449.**

### 7.3. Publikace autora nesouvisející s disertační prací v časopisech bez IF

Marešová Z, Doškář P, Matoušková J, **Naar J**, Prokopová M, Syrůček M, Büchler T, Pirk J, Neužil P. Primární angiosarkom srdce. *Cor et Vasa Case Reports* 2020 Dec;3(3): 64-69.

**Naar J**, Krebsová A, Krüger A, Vondráková D, Janotka M, Šírek J, Votýpka P, Macek M, Neužil P, Ošťádal P. Role genetického vyšetření v diagnostice příčiny oběhové zástavy u mladého pacienta bez strukturálního onemocnění srdce. *Cor et Vasa Case Reports* 2019 April;2(1): 21-27.

Šírek J, Krüger A, Vondráková D, Janotka M, **Naar J**, Málek F, Neužil P, Ošťádal P. Systémová mastocytóza jako vzácná příčina zástavy oběhu u pacientky s dilatační kardiomyopatií. *Cor et Vasa Case Reports* 2018 May/June;1(1): 14-16.

**Naar J**, Málek F, Lang O, Bělohlávek O, Vránová J, Mráz T, Mandysová E, Neužil P. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction. *Vnitr Lek.* 2014 Feb;60(2):110-3.