

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Doktorský studijní program v biomedicíně

Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Jan Naar

Neuromodulace v léčbě srdečního selhání

Neuromodulation in heart failure

Disertační práce

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

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

Praha, 2022

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 28. 2. 2022

Jan Naar

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Jan Naar', written in a cursive style.

Poděkování:

Na tomto místě bych rád poděkoval svému školiteli profesoru Petru Ošťádalovi za příkladné vedení, neustálou ochotu a připravenost ke konzultaci a zásobu inspirujících a kritických myšlenek.

Dále bych rád poděkoval doktoru Marcusi Ståhlbergovi z Karolinska Institutet ve Stockholmu, který byl nejen mentorem klinické části disertační práce, ale celkově podnítil můj zájem o výzkum v oblasti nefarmakologické léčby srdečního selhání.

Touto cestou bych chtěl také poděkovat profesoru Petru Neužilovi, primáři Kardiologického oddělení Nemocnice Na Homolce, za vytvoření prostředí, které podporuje výzkumnou činnost na našem pracovišti a rovněž všem svým kolegům za nadstandardní spolupráci, zejména pak profesoru Filipu Málkovi, který byl konzultantem disertační práce.

Rád bych zde vyjádřil díky za podporu své rodině, především manželce Martině a dceři Kristýně.

Velké poděkování patří našim pacientům, bez jejichž ochotné dobrovolné participace v klinické části projektu by tato práce nemohla vzniknout.

Identifikační záznam:

NAAR, Jan. *Neuromodulace v léčbě srdečního selhání. [Neuromodulation in heart failure]*. Praha, 2022. 79 stran, 3 přílohy. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta. Vedoucí práce Ošťádal, Petr.

Souhrn:

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

Summary

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

OBSAH

1. ÚVOD	11
1.1. Patofyziologie srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí – neurohumorální hypotéza.....	11
1.2. Hodnocení sympatického nervového systému u srdečního selhání.....	13
1.2.1. Nepřímé hodnocení sympatického nervového systému.....	13
1.2.2. Přímé hodnocení sympatického nervového systému u člověka.....	13
1.2.3. Invazivní hodnocení srdečního sympatického nervového systému.....	14
1.2.4. Neinvazivní hodnocení srdečního sympatického nervového systému.....	14
1.2.5. Neinvazivní hodnocení funkce autonomního nervového systému.....	15
1.3. Vliv zvýšené sympatické nervové aktivity nebo autonomní dysbalance na prognózu pacientů se srdečním selháním.....	15
1.4. Neuromodulace v léčbě srdečního selhání.....	17
1.5. Míšňní stimulace v léčbě srdečního selhání.....	19
1.5.1. Míšňní stimulace u experimentálního modelu bez srdečního selhání.....	19
1.5.2. Míšňní stimulace u experimentálního modelu srdečního selhání.....	19
1.5.3. Míšňní stimulace u pacientů bez srdečního selhání.....	20
1.5.4. Míšňní stimulace u pacientů se srdečním selháním.....	21
2. HYPOTÉZY	22
3. CÍLE PRÁCE	23
4. KLINICKÁ ČÁST DISERTAČNÍ PRÁCE	24
4.1. Vliv míšňní stimulace na sympatickou nervovou aktivitu srdce u pacientů se srdečním selháním.....	24
4.1.1. Úvod.....	24
4.1.2. Metody.....	24
4.1.2.1. <i>Soubor pacientů</i>	24
4.1.2.2. <i>Protokol studie</i>	25
4.1.2.3. <i>Míšňní stimulace</i>	26
4.1.2.4. <i>MIBG scintigrafie</i>	27
4.1.2.5. <i>Funkční kapacita a echokardiografie</i>	27

4.1.2.6. <i>Hodnocení klinických ukazatelů srdečního selhání</i>	28
4.1.2.7. <i>Statistická analýza</i>	28
4.1.3. <i>Výsledky</i>	28
4.1.3.1. <i>Vliv SCS na sympatický nervový systém srdce</i>	29
4.1.3.2. <i>Vliv SCS na funkční kapacitu a remodelaci levé komory</i>	30
4.1.3.3. <i>Vliv SCS na klinické ukazatele</i>	31
4.1.4. <i>Diskuse</i>	31
4.1.5. <i>Závěr</i>	33
4.2. <i>Míšňní stimulace v léčbě srdečního selhání, vliv na biomarkery spojené se srdečním selháním</i>	34
4.2.1. <i>Úvod</i>	34
4.2.2. <i>Metody</i>	34
4.2.2.1. <i>Soubor pacientů</i>	34
4.2.2.2. <i>Protokol studie</i>	34
4.2.2.3. <i>Míšňní stimulace</i>	35
4.2.2.4. <i>Statistická analýza</i>	35
4.2.3. <i>Výsledky</i>	35
4.2.4. <i>Diskuse</i>	37
4.2.5. <i>Závěr</i>	38
4.3. <i>Akutní vliv míšňní stimulace na funkci autonomního nervového systému u pacientů se srdečním selháním</i>	38
4.3.1. <i>Úvod</i>	38
4.3.2. <i>Metody</i>	39
4.3.2.1. <i>Soubor pacientů</i>	39
4.3.2.2. <i>Protokol studie</i>	39
4.3.2.3. <i>Míšňní stimulace</i>	41
4.3.2.4. <i>Hodnocení variability srdeční frekvence</i>	41
4.3.2.5. <i>Hodnocení baroreceptorové senzitivity</i>	41
4.3.2.6. <i>Statistická analýza</i>	42
4.3.3. <i>Výsledky</i>	42

4.3.3.1. <i>Akutní vliv SCS na variabilitu srdeční frekvence</i>	44
4.3.3.2. <i>Akutní vliv SCS na baroreceptorovou senzitivitu</i>	48
4.3.3.3. <i>Akutní vliv SCS na hemodynamiku</i>	49
4.3.4. Diskuse.....	50
4.3.5. Závěr.....	51
5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST DISERTAČNÍ PRÁCE	52
5.1. Změna variability srdeční frekvence po navození hypoxického modelu těžkého akutního srdečního selhání u prasete.....	52
5.1.1. Úvod.....	52
5.1.2. Metody.....	53
5.1.2.1. <i>Experimentální model</i>	53
5.1.2.2. <i>Hypoxický model akutního srdečního selhání</i>	53
5.1.2.3. <i>Hodnocení variability srdeční frekvence</i>	54
5.1.2.4. <i>Statistická analýza</i>	54
5.1.3. Výsledky.....	55
5.1.3.1. <i>Vliv navození modelu akutního srdečního selhání na parametry časové oblasti variability srdeční frekvence</i>	55
5.1.3.2. <i>Vliv navození modelu akutního srdečního selhání na spektrální frekvenční analýzu variability srdeční frekvence</i>	56
5.1.3.3. <i>Vliv navození modelu akutního srdečního selhání na nelineární analytické metody variability srdeční frekvence</i>	57
5.1.4. Diskuse.....	58
5.1.5. Závěr.....	59
6. SOUHRN ORIGINÁLNÍCH VÝSLEDKŮ PRÁCE	60
7. ZÁVĚR	61
8. LITERATURA	63
8.1. Publikace autora související s disertační prací v časopisech s IF.....	63
8.2. Publikace autora nesouvisející s disertační prací v časopisech s IF.....	63
8.3. Publikace autora nesouvisející s disertační prací v časopisech bez IF.....	64
8.4. Použitá literatura.....	64
9. PŘILOŽENÉ ORIGINÁLNÍ PRÁCE	79

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

6-MWT	šestimínutový test chůze
ACE-I	inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu
ANS	autonomní nervový systém
BRS	baroreceptorová stimulace
EF	ejekční frakce
EKG	elektrokardiogram
H/M	heart/mediastinum
HF	heart failure (srdeční selhání)
HF	high frequency (vysokofrekvenční pásmo)
HFrEF	srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí
HRV	variabilita srdeční frekvence
hs-cTnT	high-sensitivity srdeční troponin T
ICD	implantabilní kardioverter-defibrilátor
IL-1	interleukin 1
IL-6	interleukin 6
LF	low frequency (nízkofrekvenční pásmo)
LK	levá komora
MIBG	metajodobenzylguanidin
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure dotazník
MSNA	muscle sympathetic nerve activity (svalová sympatická nervová aktivita)
RAAS	renin-angiotensin-aldosteronový systém
ROI	region of interest (oblast zájmu)
NT-proBNP	N-terminální prohormon brain natriuretického peptidu
NYHA	New York Heart Association
SCS	míšňní stimulace (spinal cord stimulation)
VA-ECMO	veno-arteriální extrakorporální membránové oxygenace

1. ÚVOD

Prevalence srdečního selhání (heart failure, HF) v západním světě výrazně stoupá a strmý nárůst se předpokládá i v dalších dekádách (Ponikowski et al., 2014; Mozaffarian et al., 2016). V rozvinutých industriálních zemích je dekompenzace chronického HF jednou z nejčastějších příčin akutního příjmu k hospitalizaci (Blecker et al., 2013). Důvody alarmujícího epidemiologického vývoje jsou multifaktoriální. Kromě přesnější diagnostiky jsou to zejména faktory demografické (stárnutí populace), civilizačně-behaviorální (metabolický syndrom) a v neposlední řadě i zlepšené přežívání pacientů díky pokrokům v terapii (akutní koronární syndrom, protinádorová léčba). HF tak představuje značnou zátěž pro zdravotní systém (Mozaffarian et al., 2016; Ambrosy et al., 2014).

Prognóza pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) se v posledních třiceti letech dramaticky zlepšila (Spitaleri et al., 2021). Vedle srdeční resynchronizační léčby, primární prevence náhlé smrti za pomoci implantabilního kardioverter-defibrilátoru (ICD) a zlepšení v oblasti revaskularizace myokardu k tomu přispěla zejména farmakoterapie cílící na potlačení chronicky zvýšené neurohumorální aktivace (Swedberg et al., 1987; Packer et al., 1996; Pitt et al., 1999). Přes nesporný pokrok v terapii HFrEF má onemocnění progresivní charakter a jeho prognóza zůstává závažná (Shah et al., 2017). Proto jsou v poslední době testovány nové nefarmakologické terapeutické postupy, které ovlivňují přímo autonomní nervový systém (ANS) – tzv. neuromodulace. Cílem této léčby je narovnání reziduální autonomní dysbalance u HF, a tak dosažení dalšího zlepšení prognózy.

1.1. Patofyziologie srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí – neurohumorální hypotéza

HFrEF je charakterizováno dysbalancí ANS ve smyslu zvýšené aktivity sympatiku a sníženého vagového tonu (Packer, 1992; Azevedo, Parker, 1999). V současnosti je nejuznávanější patofyziologickou hypotézou vzniku tohoto syndromu hypotéza

neurohumorální (Packer, 1993). Její platnost podporuje i fakt, že terapie, která tlumí zvýšenou neurohumorální aktivaci, zlepšuje přežívání. To platí zejména pro farmakoterapii založenou (i) na blokádě β_1 adrenergických receptorů pomocí beta-blokátorů a (ii) renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS) účinkem inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE-I), blokátorů AT_1 receptorů pro angiotensin II a antagonistů mineralokortikoidních receptorů. Sympatickou nervovou aktivitu snižuje, resp. autonomní rovnováhu zlepšuje ale i např. pravidelná fyzická aktivita či srdeční resynchronizační léčba (Saavedra et al., 2018; Kiilavuori et al., 1995; Malfatto et al., 2002; Burri et al., 2008). Podle neurohumorální hypotézy HFrEF stojí na počátku událost, jež vede ke snížení kontraktilní schopnosti levé komory (LK) srdeční - tzv. „index event“. Tato událost může zapříčinit náhlý (typicky při infarktu myokardu) i pozvolnější (např. při protinádorové léčbě) vznik systolické dysfunkce. „Index event“ může mít i hereditární podklad (geneticky podmíněná dilatační kardiomyopatie). Odpovědí na zvýšený end-diastolický tlak LK či snížený srdeční výdej je zejména zvýšení aktivity sympatického nervového systému a aktivace RAAS (Floras, 2009). Aktivace sympatického nervového systému nastupuje dříve a do značné míry spouští aktivaci RAAS, nicméně oba systémy jsou výrazně provázané. Aktivace sympatiku je fylogeneticky starý adaptační mechanismus, který zajišťuje ergotropní reakci při ohrožení jedince („fight or flight“ nastavení ANS), ale obstarává i udržení kardiovaskulární homeostázy, třeba v případě závažnějšího krvácení (Batchinsky et al., 2007). Cílem je zabezpečit dostatečný krevní tlak a orgánovou/tkáňovou perfuzi. Z krátkodobého hlediska jde o efektivní a užitečný nástroj, avšak z dlouhodobé perspektivy jsou tyto adaptační mechanismy patologické, s celou řadou škodlivých vlivů na kardiovaskulární systém, vedoucí v konečném důsledku i k remodelačním změnám LK (Mann et al., 1992; Simpson, 1983; Mann et al., 2005).

Baroreceptorový reflex je důležitým mechanismem sloužícím k udržení krevního tlaku, a je tak zodpovědný za kontrolu dotížení (afterload) LK. Charakteristickým patofyziologickým znakem u HFrEF je oslabení odpovědi na signály přicházející z periferních baroreceptorů ve velkých tepnách – snížení baroreceptorové senzitivity (BRS) (Wang et al., 2004; Marin-Neto

et al., 1991). Dalším snadno neinvazivně měřitelným důsledkem autonomní dysbalance u HFrEF je snížená variabilita srdeční frekvence (heart rate variability - HRV) (Saul et al., 1988).

1.2. Hodnocení sympatického nervového systému u srdečního selhání

1.2.1. Nepřímé hodnocení sympatického nervového systému

Existuje několik metod k posouzení aktivity sympatického nervového systému. Nepřímo můžeme sympatickou nervovou aktivitu hodnotit stanovením koncentrace katecholaminů v periferní žilní krvi, arteriální krvi či moči (Floras, Ponikowski, 2015). Jde však o globální nespecifický parametr.

1.2.2. Přímé hodnocení sympatického nervového systému u člověka

Standardem pro přímé hodnocení sympatické nervové aktivity u člověka je měření svalové sympatické nervové aktivity (muscle sympathetic nerve activity - MSNA) (Mano, 2017). Aktivita sympatiku je snímána pomocí ultratenké unipolární elektrody s hrotem o průměru 1 μm (mikroneurografie) na úrovni eferentních postsynaptických vláken n. peroneus communis v podkolenní oblasti. Tato vlákna inervují hladkou svalovinu cév kosterních svalů na přední a laterální svalové skupině bérce. MSNA je pak kvantifikována pomocí počtu/frekvence výbojů (bursts), popřípadě jejich amplitudy. Přestože byl u HF opakovaně popsán vliv určité terapeutické intervence na snížení MSNA, např. u srdeční resynchronizační léčby (Kuniyoshi et al., 2014; Ghotbi et al., 2015), jak MSNA, tak stanovení katecholaminů v krvi a moči nejsou optimální pro selektivní posouzení srdeční sympatické nervové aktivity (Azevedo et al., 2001).

1.2.3. Invazivní hodnocení srdečního sympatického nervového systému

U experimentálního modelu lze hodnotit aktivitu vlastního autonomního nervového systému srdce přímo za pomoci mikroneurografie (Gagliardi et al., 1988; Foreman et al., 2000). Zlatým standardem posouzení srdeční sympatické nervové aktivity u člověka je hodnocení množství transmitteru noradrenalinu v žilní krvi drénované ze srdce, tzv. srdeční „spillover“ noradrenalinu (Kaye et al., 1995). K vyšetření se používá infúze radionuklidem značeného noradrenalinu. Jde však o invazivní metodu vyžadující kanylací koronárního sinu.

1.2.4. Neinvazivní hodnocení srdečního sympatického nervového systému

Neinvazivní alternativou hodnocení srdeční sympatické nervové aktivity je scintigrafie s použitím ^{123}I nebo ^{131}I -metajodobenzylguanidinu (MIBG) (Flotats et al., 2010). Princip metody spočívá ve využití MIBG nosiče jako analogu noradrenalinu. Molekulární struktura MIBG je totiž podobná endogennímu noradrenalinu a v nervovém zakončení postsynaptického neuronu sympatiku sdílí s noradrenalinem stejné vychytávací (reuptake) a skladování mechanismy. Na rozdíl od noradrenalinu téměř nepodléhá enzymatické degradaci, čímž zůstává déle v nervových zakončeních, a umožňuje tak hodnocení pomocí zobrazovací metody. Během vyšetření se provádí snímání časná (po 15-30 minutách od injekce radionuklidem značeného nosiče) a pozdní (po 4 hodinách). Z planárních snímků posuzujeme globální poměr aktivity v oblasti LK k aktivitě mediastina, která je obecně nízká – tzv. heart-to-mediastinum (H/M) ratio. Z rozdílu aktivit při časném a pozdním snímání pak kalkulujeme tzv. washout rate. Aktivita v oblasti srdce je obrazem míry vychytání radiojódem značeného MIBG. U HF je obecně aktivita nižší ze dvou důvodů: (i) snížený počet sympatických neuronů (downregulace) a (ii) vyšší hladina kompetujícího endogenního noradrenalinu. MIBG scintigrafie je v kvantifikaci srdeční sympatické nervové aktivity poměrně přesný nástroj s dobrou reprodukovatelností. Je to metoda, která například prokázala sympatolytický účinek léčby beta-blokátorem u HF (Agostini et al., 2000). Přidanou vlastností metody je pak u

pacientů s HF i prognostická informace – vysoká negativní prediktivní hodnota nežádoucích příhod. Nevýhodou je stále chybějící standardizace vyšetření (Flotats et al., 2010).

1.2.5. Neinvazivní hodnocení funkce autonomního nervového systému

Jak bylo zmíněno výše, také HRV a BRS odrážejí funkci autonomního nervového systému. Oba parametry lze posuzovat neinvazivně. HRV můžeme hodnotit pomocí několika metod, které jsou založené buď na čase (time-domain), jejímž typickým reprezentantem je směrodatná odchylka intervalů mezi normálními stahy (standard deviation of the intervals between normal beats - SDNN), nebo na frekvenci (frequency-domain) posuzováním rozložení variability srdeční frekvence v jednotlivých frekvenčních pásmech, popřípadě pomocí nelineárních metod (Camm et al., 1996). Z principu metody vyplývá, že hodnocení lze provádět pouze u pacientů se stabilním sinusovým rytmem. Interpretace výsledků analýzy HRV může být obtížná, což platí zejména pro spektrální frekvenční analýzu. Současná evidence ukazuje, že podstata jednotlivých frekvenčních pásem je komplexní a nelze zjednodušeně spojovat určité frekvenční pásmo s konkrétní větví ANS (sympatiku či parasympatiku) (Hayano, Yuda, 2019). Problematická je zejména interpretace nízkofrekvenčního pásma (LF) a poměru nízkofrekvenčního a vysokofrekvenčního pásma (LF/HF). Rovněž pro hodnocení BRS je nezbytná přítomnost sinusového rytmu. BRS je definována jako změna R-R intervalu v milisekundách na jednotku krevního tlaku. I když nemůžeme konstatovat, že HRV a BRS odrážejí přesně definovaný patofyziologický mechanismus srdečního selhání (Watson et al., 2007; La Rovere et al., 2009), jsou silnými nezávislými prognostickými prediktory a jejich zlepšení by tak mohlo být i cílem přístrojové neuromodulační léčby (Hadase et al., 2004).

1.3. Vliv zvýšené sympatické nervové aktivity nebo autonomní dysbalance na prognózu pacientů se srdečním selháním

Existuje značné množství více či méně přímých důkazů, že vyšší aktivita sympatiku nebo vyšší míra autonomní dysbalance jsou u pacientů s HFrEF negativní prognostické faktory. Jejich kompletní výčet přesahuje možnosti tohoto přehledu.

Ještě v éře před zavedením moderní farmakoterapie HFrEF založené na blokádě RAAS a β 1 adrenergní blokádě bylo prokázáno, že plazmatická koncentrace noradrenalinu je nezávislým prediktorem mortality u pacientů s městnavým srdečním selháním (Cohn et al., 1984; Rector et al., 1987). Také MSNA je u pacientů s HF významným nezávislým prediktorem mortality (Barretto et al., 2009).

HRV a BRS se ukázaly jako významné nezávislé mortalitní prognostické faktory jak u pacientů po infarktu myokardu (La Rovere et al., 1998), tak s chronickým HF na terapii ACE-I ještě v období před rozšířením léčby beta-blokátory u HFrEF (Ponikowski et al., 1997; Mortara et al., 1997; Osterziel et al., 1995). Nicméně prognostický význam si HRV a BRS zachovaly nepochybně i u pacientů na zavedené β 1 adrenergní blokádě (La Rovere et al., 2009; La Rovere et al., 2011; Hadase et al., 2004; Kaufmann et al., 2019). Přes prokazatelnou prognostickou diskriminační schopnost HRV a BRS se dosud žádný parametr hodnocení ANS na jejich podkladě v klinické praxi neetabloval, například jako kritérium pro implantaci ICD v primární prevenci náhlé srdeční smrti.

Také I-MIBG scintigrafie má vysokou negativní prediktivní hodnotu pro výskyt nežádoucích příhod u pacientů s HF. V menší studii o 93 subjektech se parametr pozdní H/M poměr ukázal jako významný ukazatel úmrtí či nutnosti srdeční transplantace u pacientů s HF a ejekční frakcí (EF) LK <45% (Cohen-Solal et al., 1999). Na podobně velkém souboru pacientů (n=112) s HF neischemické etiologie (idiopatická dilatační kardiomyopatie, EF LK <40%) byla excesivní srdeční sympatická nervová aktivita významně spojena s vyšší mortalitou (Merlet et al., 1999). Tato data potvrdila i multicentrická studie o téměř 1000 pacientech s HFrEF, kde se hodnocení srdeční sympatické nervové aktivity pomocí I-MIBG scintigrafie prokázalo jako silný nástroj pro předpověď nežádoucích příhod, včetně celkové mortality. Cut-off hodnota pro H/M poměr byla v této studii stanovena na 1,6 (Jacobson et al.,

2010). I-MIBG scintigrafie prokázala svůj význam pro odhad dlouhodobé prognózy u pacientů s HF i v prospektivním registru, čítajícím 1322 pacientů (Nakata et al., 2013). Přesto ani tato metoda se v rizikové stratifikaci pacientů s HFrEF prozatím širěji neuplatňuje.

1.4. Neuromodulace v léčbě srdečního selhání

Jak již bylo uvedeno výše, cílem nefarmakologické přístrojové neuromodulační léčby u pacientů s HF je narovnat sympatiko-vagovou nerovnováhu přímým ovlivněním ANS. Typickými zástupci této terapie jsou vagová stimulace, míšní stimulace (SCS) a baroreceptorová stimulace. V řadě případů byly pro preklinické a klinické zkoušení užity běžně komerčně dostupné pulzní generátory, které se používají z jiných medicínských indikací u pacientů bez HF (léčba epilepsie a refrakterní deprese v případě vagové stimulace, léčba bolesti v případě SCS). Podobně baroreceptorová stimulace byla původně vyvinuta pro léčbu refrakterní hypertenze. Subjekty klinického zkoušení byli vesměs symptomatictí pacienti s HFrEF, kteří nebyli indikováni k srdeční resynchronizační léčbě. Přenos slibných preklinických výsledků s přístrojovou neuromodulací z modelů srdečního selhání na malých i velkých savcích na randomizované klinické studie s relevantními klinickými endpointy se však ukázal jako problematický (Li et al., 2013; Byku et al., 2016).

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 arytmií, 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). Nadějně výsledky přinesly i pilotní nerandomizované klinické studie bez kontrolní skupiny (fáze I klinického zkoušení). SCS (n=17), vagová (n=32) a baroreceptorová (n=11) stimulace v nich po 6-12 měsících terapie prokázaly významné snížení end-systolického objemu LK, zvýšení její EF, funkční zlepšení dle New York Heart

Association (NYHA) třídy, popřípadě prodloužení vzdálenosti při šestiminutovém testu chůze (6-MWT) či zlepšení kvality života dle Minnesota Living with Heart Failure dotazníku (MLHFQ) (Tse et al., 2015; Schwartz et al., 2008; De Ferrari et al., 2011; Gronda et al., 2014). Baroreceptorová stimulace navíc prokázala i významné (30%) snížení sympatické nervové aktivity hodnocené mikroneurograficky pomocí MSNA.

Randomizované multicentrické klinické studie s kontrolní „sham“ skupinou však přinesly spíše zklamání. SCS (studie DEFEAT-HF, n=66) ani vagová stimulace (studie NECTAR-HF, n=96) neprokázaly vliv 6měsíční terapie na reverzní remodelaci LK a na funkční kapacitu (Zipes et al., 2016; Zannad et al., 2015). Stejně tak jiná randomizovaná klinická studie s vagovou stimulací (ANTHEM-HF, n=60), která mimo jiné srovnávala rozdíly levostranné a pravostranné stimulace bloudivého nervu, nepotvrdila vliv na primární cílový ukazatel, kterým byl end-systolický objem LK. Došlo však k významnému zlepšení kvality života, EF LK a funkčnímu zlepšení. Studie naznačila trend k lepšímu účinku pravostranné stimulace na sledované parametry (Premchand et al., 2014). Největší studie s vagovou stimulací u pacientů s HFrEF (INOVATE-HF, n=707, medián sledování 16 měsíců) pak neprokázala snížení celkové mortality a neplánovaných hospitalizací pro HF, jakožto primárního kompozitního cíle, ani vliv na reverzní remodelaci LK. V intervenční skupině však došlo k významnému zlepšení kvality života, funkční třídy NYHA a 6-MWT (Gold et al., 2016). Povzbudivější výsledky přinesla multicentrická randomizovaná studie s baroreceptorovou stimulací (n=146, NYHA III, EF LK <35%), která po 6 měsících terapie deklarovala významné zlepšení funkční třídy NYHA, 6-MWT, kvality života hodnocené dle MLHFQ, snížení hladiny N-terminálního prohormonu brain natriuretického peptidu (NT-proBNP) a trend ke snížení počtu hospitalizací či délky hospitalizace pro HF (Abraham et al., 2015). Studie neprokázala vliv na reverzní remodelaci LK, avšak tento parametr nebyl na rozdíl od jiných výše uvedených klinických randomizovaných neuromodulačních studií mezi hlavními cílovými ukazateli. Na podkladě těchto výsledků schválila americká Food and Drug Administration (FDA) systém BAROSTIM NEO (CVRx, Inc., Minneapolis, USA) pro klinické použití ke zlepšení symptomů u pacientů s

pokročilým chronickým HF, kteří nejsou kandidáti jiné přístrojové terapie, včetně srdeční resynchronizační léčby. Pozitivní vliv baroreceptorové stimulace na kvalitu života, funkční kapacitu a hladinu NT-proBNP potvrdila i následná práce (Zile et al., 2020). Funkční zlepšení a zlepšení kvality života bylo prokázáno rovněž metaanalýzou pěti přístrojových neuromodulačních studií (n=1074) u pacientů s HFrEF (Bendary et al., 2019).

1.5. Míšní stimulace v léčbě srdečního selhání

Údaje z preklinických studií naznačují, že SCS má vedle dalších vlivů na nervový systém v mírné až střední intenzitě i sympatolytický účinek (Linderoth, Foreman, 1999).

1.5.1. Míšní stimulace u experimentálního modelu bez srdečního selhání

Foreman a kol. zjistili, že SCS snižuje srdeční sympatickou nervovou aktivitu hodnocenou přímou mikroneurografií na experimentálním modelu u psa bez srdečního selhání, a to při koronární ischemii i bez ní (Foreman et al., 2000). Na podobném modelu bez srdečního selhání SCS snižovala i náchylnosti ke vzniku fibrilace síní (Bernstein et al., 2012). Několik preklinických studií na modelu ischemie/reperfúze nebo na modelu infarktu myokardu (tedy ne primárně na modelu srdečního selhání) prokázalo, že SCS snižuje rozsah infarktového ložiska, redukuje četnost komorových arytmií a zlepšuje toleranci ke stresoru v podobě rychlé komorové stimulace či intrakoronárního podání angiotenzinu II (Southerland et al., 2007; Issa et al., 2005; Odenstedt et al., 2011; Cardinal et al., 2004).

1.5.2. Míšní stimulace u experimentálního modelu srdečního selhání

Existují dvě preklinické studie s ischemickým modelem srdečního selhání, které demonstrovaly pozitivní vliv SCS. Konkrétně Lopshire a kol. popsali, že na modelu srdečního selhání u psa (poinfarktová dysfunkce pomocí koronární embolizace ramus interventricularis

anterior + rychlá komorová stimulace) vede SCS aplikovaná v etáži Th4-Th5 třikrát denně v trvání 2 hodin a v intenzitě 90% motorického prahu (frekvence 50 Hz, šíře pulzu 0,2 ms) k reverzní remodelaci a zlepšení EF LK, ke snížení výskytu spontánních i ischemií vyvolaných komorových arytmií a k poklesu hladiny brain natriuretického peptidu v séru (Lopshire et al., 2009). Amplituda stimulace byla u tohoto souboru 0,4 až 1,0 V. Liu a kol. demonstrovali na modelu ischemického HF u prasete (n=9), že SCS akutně zlepšuje globální a regionální kontraktilní funkci LK hodnocenou invazivně hemodynamicky (dp/dt) a neinvazivně echokardiograficky pomocí speckle tracking strainu a dále že snižuje spotřebu kyslíku v myokardu (Liu et al., 2012). Stimulace o frekvenci 50 Hz a šíři pulzu 0,2 ms byla v této práci aplikována v etáži Th1-2.

1.5.3. Míšní stimulace u pacientů bez srdečního selhání

SCS je využívána v klinické praxi k léčbě neuropatické či ischemické bolesti přibližně půl století (Simpson et al., 2009). Od druhé poloviny 80. let pak slouží i k léčbě refrakterní anginy pectoris (Murphy, Giles, 1987). Princip fungování SCS v indikaci léčby bolesti je založen na Melzackově a Wallově vrátkové teorii řízení bolesti (Melzack, Wall, 1965). Existuje řada spíše nepřímých důkazů o vlivu SCS na ANS u pacientů s refrakterní anginou pectoris bez HF. U souboru pacientů s ischemií vyvolanou síňovou stimulací snížila SCS celkový tělesný „spillover“ noradrenalinu, ale ne srdeční „spillover“ noradrenalinu (Norrzell et al., 1997). V jiném souboru pacientů s refrakterní anginou bez HF a mikrovaskulární anginou pectoris (syndromem X) SCS neprokázala vliv na srdeční sympatickou nervovou aktivitu hodnocenou pomocí I-MIBG scintigrafie (Spinelli et al., 2008). Naproti tomu dvě klinické studie u pacientů s refrakterní anginou pectoris bez HF dokumentovaly akutní vliv SCS na HRV. Moore a kol. pozorovali na 16 pacientech významný pokles poměru LF/HF a LF pásma (Moore et al., 2004), Anselmino a kol. pak snížení LF/HF poměru u souboru 8 pacientů (Anselmino et al., 2009). Nicméně tato data od pacientů s refrakterní anginou pectoris nelze jednoduše extrapolovat na

populaci s HF pro značný rozdíl v rovnováze ANS a jeho reflexní regulaci mezi pacienty s a bez HF.

1.5.4. Míšní stimulace u pacientů se srdečním selháním

U pacientů s pokročilým chronickým HF prokázali Torre-Amione a kol. v malé studii (n=9) s crossover designem bezpečnost metody, bez zjištěné interference s ICD (Torre-Amione et al., 2014).

První klinická data o účinnosti SCS u pacientů s HFrEF přinesla studie SCS HEART (Tse et al., 2015). Jednalo se o nerandomizovanou studii, která prokázala na 17 pacientech s EF LK 20-35% a NYHA III-IV po 6 měsících terapie významné zlepšení funkční třídy NYHA, vrcholové spotřeby kyslíku, kvality života hodnocené dle MLHFQ, EF a end-systolického objemu LK. Systém se skládal ze dvou stimulačních elektrod cílených na oblast Th1-3, stimulace probíhala kontinuálně po celých 24 hodin.

Jediná randomizovaná klinická studie s kontrolní „sham“ větví hodnotící vliv SCS u pacientů s HF (DEFEAT-HF, n=64) neprokázala vliv 6měsíční stimulace na reverzní remodelaci LK, ani funkční kapacitu nebo hladinu NT-proBNP (Zipes et al., 2016). Stimulace o frekvenci 50 Hz, šíři pulzu 210 μ s a amplitudě odpovídající 90% maximální tolerované byla aplikována ve 12hodinových denních intervalech pomocí jedné oktapolární elektrody umístěné v epidurálním prostoru v etáži Th1-4. Nicméně SCS se i u této kohorty pacientů s HFrEF ukázala jako bezpečná a dobře tolerovaná.

2. HYPOTÉZY

V práci byly testovány následující hypotézy:

Klinická část

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

Experimentální část

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

3. CÍLE PRÁCE

Klinická část

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

Experimentální část

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

4. KLINICKÁ ČÁST DISERTAČNÍ PRÁCE

4.1. Vliv míšní stimulace na sympatickou nervovou aktivitu srdce u pacientů se srdečním selháním

4.1.1. Úvod

Tlumení nežádoucího vlivu sympatického nervového systému pomocí β 1-blokátorů je základem moderní farmakoterapie HFrEF. Nicméně další snížení aktivity sympatiku i nad maximální tolerovanou farmakologickou beta-blokádu je žádoucím terapeutickým cílem (Nakata et al., 2013). Jak bylo zmíněno výše, SCS v horní hrudní oblasti prokázala v preklinickém zkoušení přímý sympatolytický efekt (Foreman et al., 2000) a na modelu srdečního selhání i reverzní remodelaci LK (Lopshire et al., 2009). Informací o účinku SCS u pacientů s HF je málo a vliv na sympatickou nervovou aktivitu srdce u nich dosud posuzován nebyl. K hodnocení sympatické nervové aktivity srdce u člověka lze využít MIBG scintigrafii. Ta již v minulosti prokázala schopnost sledovat vliv terapeutické intervence na srdeční sympatickou nervovou aktivitu u pacientů s HF – pokles srdeční sympatické nervové aktivity po nasazení léčby beta-blokátorem (Agostini et al., 2000).

Primárním cílem této 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.

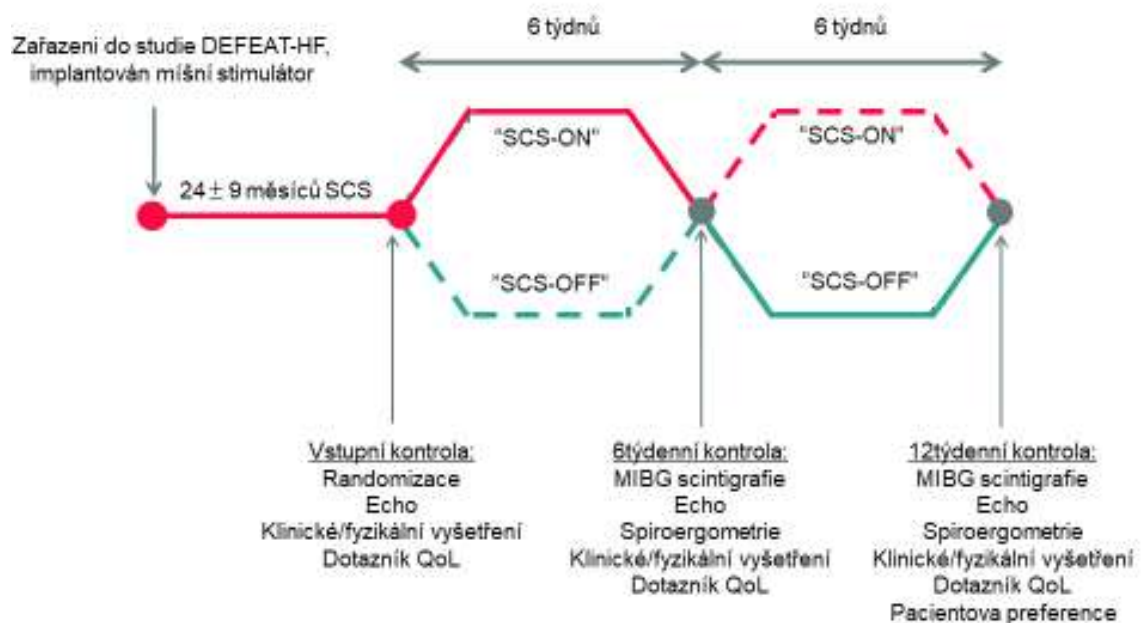
4.1.2. Metody

4.1.2.1. Soubor pacientů

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 NYHA třída III, EF LK <35%, šíře QRS komplexu <120 ms a end-diastolický rozměr LK 55-80 mm. Hlavními vylučovacími kritérii byl recentní akutní koronární syndrom, významná mitrální regurgitace a srdeční resynchronizační léčba.

4.1.2.2. Protokol studie

Studie byla navržena jako 6týdenní crossover, jednoduše zaslepená (zkoušející), randomizovaná, kontrolovaná, se studijní kontrolou vstupně, po 6 a 12 týdnech. Obr. 1 ukazuje základní vyšetření, jež byla součástí studijního protokolu při jednotlivých kontrolách.

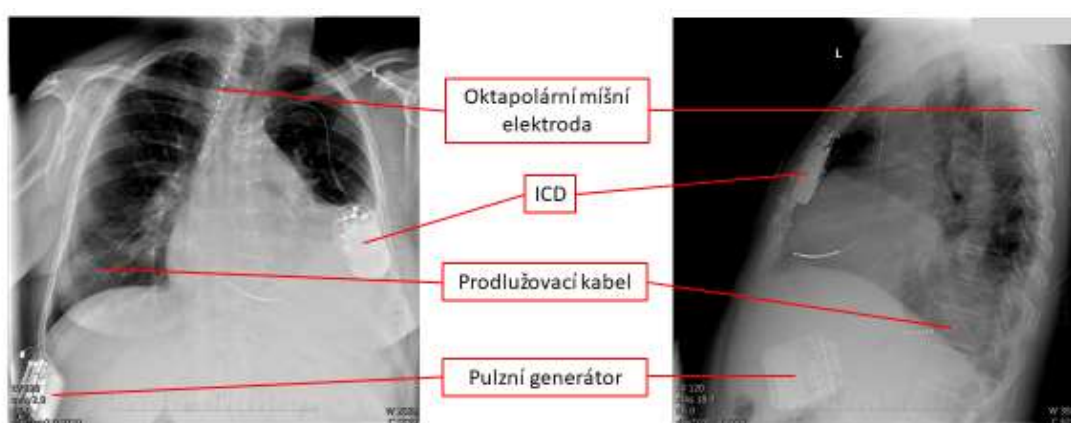


Obrázek 1. Schéma protokolu studie.

MIBG – metajodobenzylguanidin; QoL – kvalita života; SCS-OFF – míšní stimulace neaktivní; SCS-ON – míšní stimulace aktivní.

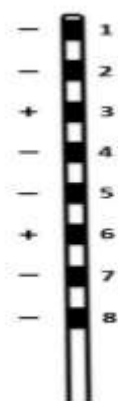
4.1.2.3. Míšní stimulace

Oktapolární míšní elektroda (model 3777/3877, Medtronic, Plc, Minneapolis, USA) byla implantována do epidurálního prostoru ve střední čáře cílíci na oblast míšních segmentů Th1-Th4. Elektroda je spojena s pulzním generátorem PrimeADVANCED (Model 37702, Medtronic, Plc, Minneapolis, USA), který je umístěn podkožně na laterální straně břicha (obr. 2). 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 μ s a aktivní nastavení všech osmi pólů viz obr. 3. Léčba probíhala v intervenčním rameni v 12hodinových denních cyklech.



Obrázek 2. Zadopřední a levý bočný rentgenový snímek hrudníku znázorňující umístění systému míšní stimulace.

ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor.



Obrázek 3. Konfigurace oktapolární míšní elektrody.

4.1.2.4. MIBG scintigrafie

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 (rozlišovací schopnost 256×256 pixelů, 1,5x zoom) 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 manuálně 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 washout rate.

4.1.2.5. Funkční kapacita a echokardiografie

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 pomocí systému Jaeger Oxycon Pro (Erich Jaeger GmbH, Friedberg, Německo) a byla 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; Okwose et al., 2021).

Echokardiografická data byla získána na přístrojích Vivid E9 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norsko) nebo Philips iE33 (Philips Healthcare, Andover, USA), a to vstupně a po 6 a 12 týdnech. Echokardiografické obrázky byly posléze analyzovány offline zkušeným specialistou v oblasti echokardiografie zaslepeným ke studijnímu protokolu. End-diastolický objem, end-systolický objem a EF LK byly kvantifikovány metodou biplanární sumace disků dle Simpsona (Lang et al., 2015).

4.1.2.6. Hodnocení klinických ukazatelů srdečního selhání

Při každé studijní kontrole byla stanovena funkční třída NYHA a pacient hodnotil kvalitu života pomocí MLHFQ dotazníku. Pacienti současně vyplňovali i tzv. globální hodnotící formulář srovnávající dynamiku příznaků HF ve vztahu k obtížím při předchozí studijní kontrole. Data z tohoto formuláře pak byla použita jako součást klinického kompozitního skóre (Clinical Composite Score) srdečního selhání, které kategorizuje pacienty na zhoršené, zlepšené nebo nezměněné. Pacient byl považován za zhoršeného, pokud se během aktivní SCS terapie vyskytla smrt, hospitalizace pro HF, zhoršila se funkční NYHA třída nebo symptomy v globálním hodnotícím formuláři. Pacient byl pokládán za zlepšeného, pokud se zlepšila NYHA třída a/nebo zlepšily symptomy dle globálního hodnotícího formuláře a nenastala nežádoucí událost. Za nezměněné byli považováni ti pacienti, kteří nesplňovali ani jedno z výše uvedeného.

4.1.2.7. Statistická analýza

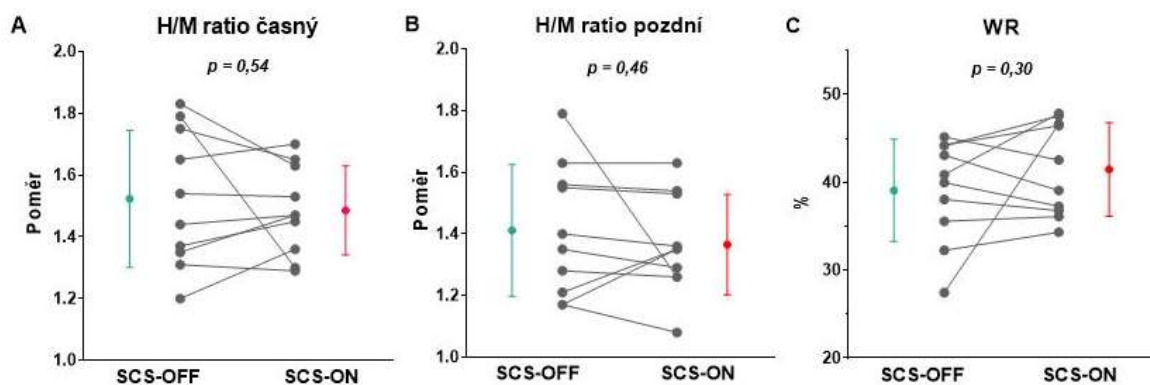
Pro hodnocení vlivu terapie byl v případě kvantitativních kontinuálních proměnných užit párový t-test. Hodnoty jsou uváděny jako průměr se směrodatnou odchylkou. Závislost mezi vybranými faktory vztahujícími se k pacientovi nebo terapii a účinností léčby byla hodnocena pro kontinuální proměnné lineární regresí, pro kategorické proměnné analýzou rozptylu. Ke statistickému zpracování výsledků byl užit program SAS (verze 9.4, SAS Institute, Inc., Cary, USA). Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou.

4.1.3. Výsledky

Data z MIBG scintigrafie byla získána od 10 ze 13 zařazených pacientů, data z funkčního vyšetření, echokardiografie a klinické parametry od všech 13 subjektů (9 mužů, 4 ženy). Průměrný věk souboru byl 65 ± 8 let, EF LK $43 \pm 14\%$, end-diastolický objem LK 78 ± 27 ml, NYHA třída $2,2 \pm 0,4$. Poměr ischemické a neischemické etiologie dysfunkce LK byl 6:7.

4.1.3.1. Vliv SCS na sympatický nervový systém srdce

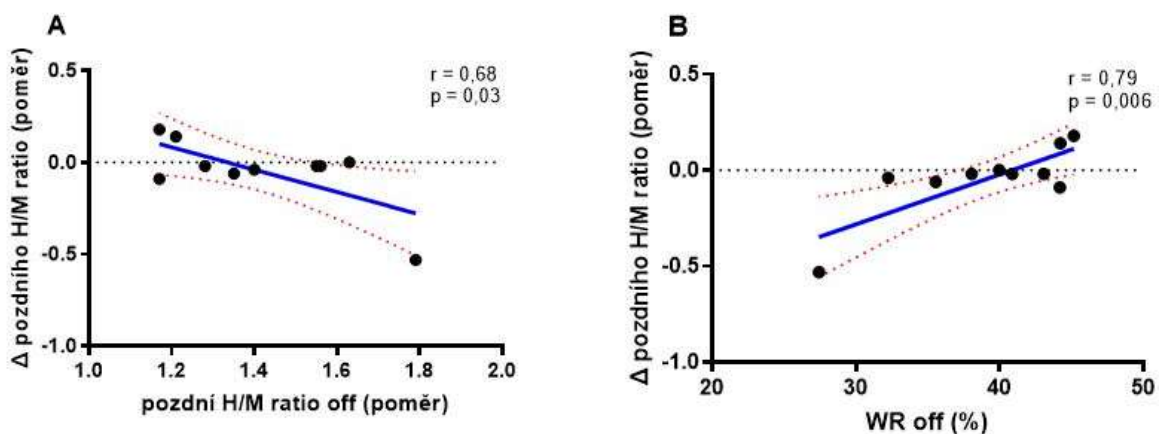
Jak je patrné z obr. 4, SCS ve srovnání s obdobím s deaktivovanou stimulací nevedla k významné změně ani pozdního H/M poměru ($1,37 \pm 0,16$ versus $1,41 \pm 0,21$, $p = 0,46$), ani washout rate ($41 \pm 5\%$ versus $39 \pm 6\%$, $p = 0,30$).



Obrázek 4. Vliv míšňí stimulace na sympatický nervový systém srdce hodnocený pomocí ^{123}I -MIBG scintigrafie. Výsledky jsou prezentovány jako individuální data a průměr se směrodatnou odchylkou.

H/M – heart to mediastinum; WR – washout rate.

Nicméně vstupní hodnota pozdního H/M poměru významně negativně korelovala s jeho změnou při SCS terapii (obr. 5A). Obdobná významná, ale pozitivní korelace byla patrná i v případě washout rate (obr. 5B).



Obrázek 5. Korelační graf vyjadřující vztah mezi vstupním pozdním H/M poměrem a míšní stimulací způsobenou změnou v pozdním H/M poměru (A). Korelační graf popisující vztah mezi vstupním washout rate a míšní 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.

4.1.3.2. Vliv SCS na funkční kapacitu a remodelaci levé komory

SCS nebyla spojena se zlepšením žádného parametru funkční kapacity (tab. 1).

Tabulka 1. Vliv míšní stimulace na parametry funkční kapacity.

	SCS-OFF	SCS-ON	hodnota p
Maximální zátěž (watt)	104 ± 73	107 ± 66	0,91
Doba zátěže (s)	541 ± 251	555 ± 262	0,86
Peak VO ₂ (ml/kg/min)	16 ± 4	16 ± 4	0,86
RER (poměr)	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,54
Klidová TF (min ⁻¹)	80 ± 12	77 ± 10	0,58
Maximální TF (min ⁻¹)	120 ± 20	114 ± 14	0,17
Rezerva TF (min ⁻¹)	41 ± 18	37 ± 12	0,56
Klidový CO (l/min)	3,9 ± 0,9	4,1 ± 0,9	0,77
Maximální CO (l/min)	7,4 ± 2,8	7,1 ± 3,2	0,55
Rezerva CO (l/min)	3,4 ± 2,1	3,2 ± 2,9	0,64

CO – srdeční výdej; peak VO₂ – maximální spotřeba kyslíku na vrcholu zátěže; RER – respiratory exchange ratio; SCS-OFF – míšní stimulace neaktivní; SCS-ON – míšní stimulace aktivní; TF – tepová frekvence.

Rovněž jsme nepozorovali žádný vliv aktivní terapie na remodelaci LK (tab. 2).

Tabulka 2. Vliv míšní stimulace na remodelaci levé komory hodnocenou echokardiograficky.

	SCS-OFF	SCS-ON	hodnota p
EF LK (%)	40 ± 11	42 ± 14	0,42
LVESVI (ml/m ²)	52 ± 30	53 ± 27	0,95
LVEDVI (ml/m ²)	85 ± 39	85 ± 34	0,89

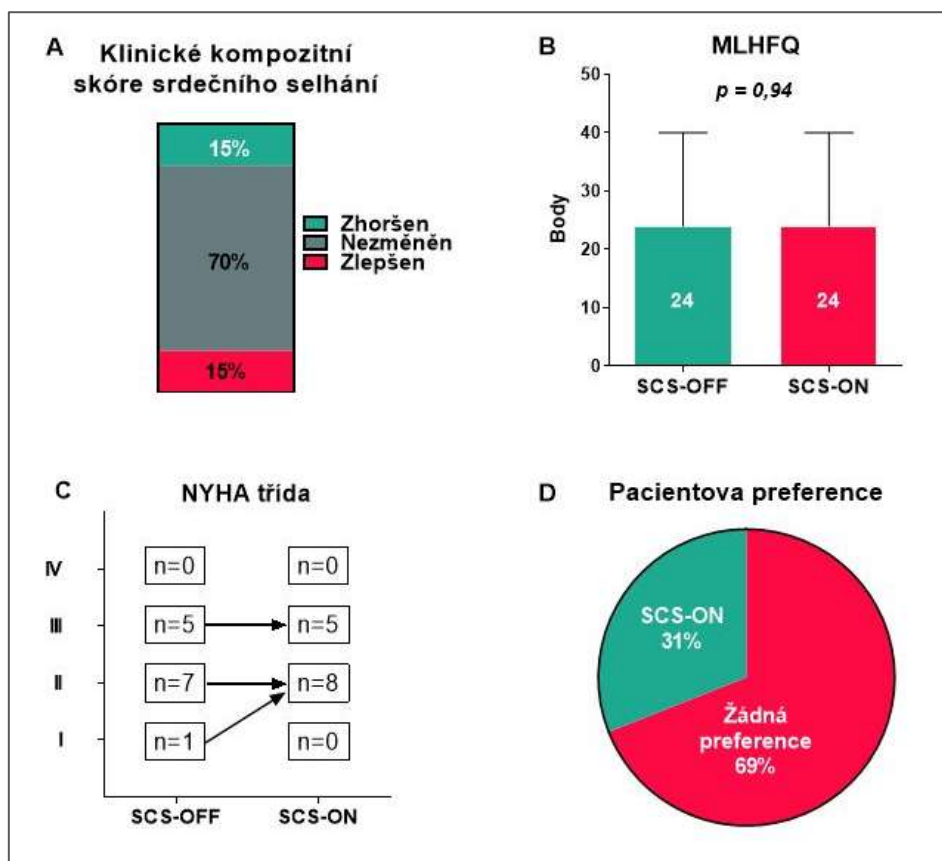
EF – ejekční frakce; LK levá komora; LVEDVI indexovaný end-diastolický objem levé komory; LVESVI – indexovaný end-systolický objem levé komory; SCS-OFF – míšní stimulace neaktivní; SCS-ON – míšní stimulace aktivní.

4.1.3.3. Vliv SCS na klinické ukazatele

SCS neprokázala ve srovnání s neaktivní terapií vliv na klinické kompozitní skóre srdečního selhání, kvalitu života hodnocenou dle dotazníku MLHFQ ani NYHA třídu (obr. 6).

4.1.4. 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.



Obrázek 6. Vliv míšňí stimulace na klinické ukazatele relevantní pro srdeční selhání.

MLHFQ – Minnesota Living with Heart Failure dotazník; NYHA – New York Heart Association; SCS-OFF – míšňí stimulace neaktivní; SCS-ON – míšňí stimulace aktivní.

Jedná se o první klinickou studii zkoumající vliv SCS na sympatickou nervovou aktivitu u HF. U pacientů s refrakterní anginou pectoris bez manifestního HF nebyl prokázán vliv SCS na srdeční „spillover“ noradrenalinu (Norrzell et al., 1997) ani srdeční sympatickou nervovou aktivitu posuzovanou pomocí MIBG scintigrafie (Spinelli et al., 2008). Nicméně tyto výsledky nelze jednoduše vztáhnout na populaci s HF kvůli podstatným odlišnostem v sympatické nervové aktivitě a signalizaci (downregulace srdečních β_1 adrenergických receptorů u HF apod.). 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 u experimentálního modelu (90% motorického prahu). Za druhé další odlišnosti ve způsobu stimulace, jako jsou rozdíly v systémech pulzních generátorů, etáži zavedení míšních elektrody a časování stimulace. Konkrétně v pilotní klinické studii SCS HEART byl použit dvouelektrový systém (Tse et al., 2015), kdežto v případě randomizované studie DEFEAT-HF jen jedna oktapolární míšní elektroda (Zipes et al., 2016). V některých studiích probíhala stimulace pouze po denní dobu (12 hodin), v jiných po celých 24 hodin. U animálních modelů byla aplikována poněkud kraniálnější stimulace Th1-2. Placebo efekt pak může jistě hrát významnou roli při hodnocení subjektivních ukazatelů u pilotních open-label studií bez kontrolní větve se sham procedurou.

Studie má několik limitací. Především je to malý vzorek pacientů, což 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 selection bias způsobený 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 hrát rovněž relativně kratší doba sledování (6 týdnů).

4.1.5. Závěr

Míšní stimulace aplikovaná ve 12hodinových cyklech v oblasti Th1-4 neovlivňuje u pacientů se srdečním selháním sympatickou nervovou aktivitu srdce hodnocenou pomocí MIBG scintigrafie. Pozorovali jsme však významný vztah mezi mírou vstupní srdeční sympatické nervové aktivity a účinkem míšní stimulace.

4.2. Míšní stimulace v léčbě srdečního selhání, vliv na biomarkery spojené se srdečním selháním

4.2.1. Úvod

Jak bylo zmíněno výše, několik preklinických studií prokázalo příznivý účinek SCS na reverzní remodelaci LK či výskyt komorových arytmií u modelu srdečního selhání. Nicméně mechanismus tohoto pozitivního působení není podrobněji prozkoumán a rovněž data o účinnosti SCS u pacientů s HF jsou velmi omezená. Některé biomarkery odrážejí patofyziologický aspekt a závažnost srdečního selhání – neurohumorální aktivace, zánět, myokardiální léze a přetížení. Vliv SCS na tyto biomarkery u pacientů s chronickým HF není znám.

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.

4.2.2. Metody

4.2.2.1. Soubor pacientů

Viz kapitola 4.1.2.1.

4.2.2.2. Protokol studie

Studie byla randomizovaná, kontrolovaná, zaslepená (investigátor), s crossover designem. Vzorky periferní žilní krve a slin byly odebírány vstupně a dále při 6týdenní a 12týdenní studijní kontrole po minimálně 15 minutách klidu na lůžku. Pacienti byli instruováni neužívat >12 hodin před vyšetřením nápoje a pokrmy obsahující kofein.

4.2.2.3. Míšní stimulace

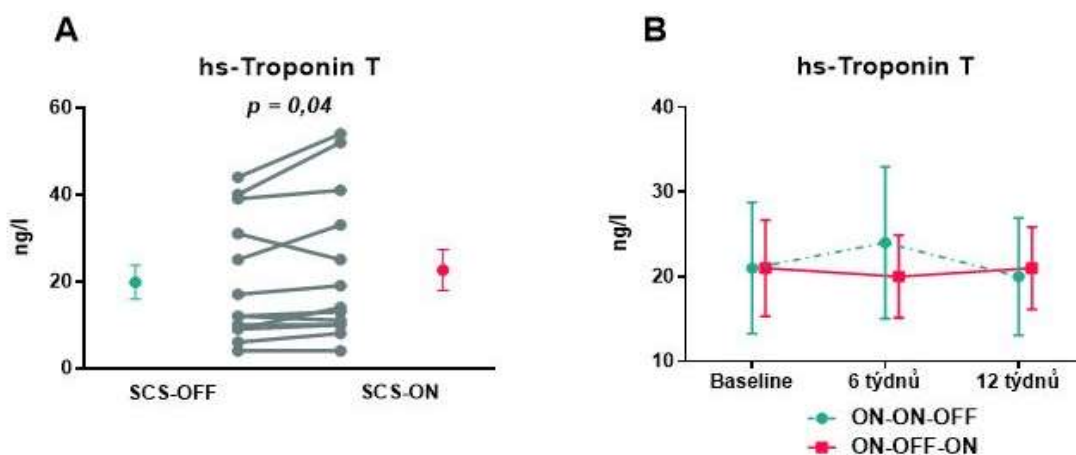
Viz kapitola 4.1.2.3.

4.2.2.4. Statistická analýza

Hladiny biomarkerů po období stimulace (SCS-ON) a bez stimulace (SCS-OFF) byly srovnávány pomocí párového Wilcoxonova testu. Pro hodnocení vztahu mezi změnou high-sensitivity srdečního troponinu T (hs-cTnT) při SCS-ON a změnou ostatních biomarkerů byl použit Pearsonův korelační koeficient. Hodnoty s normálním rozložením jsou uváděny jako průměr se směrodatnou odchylkou nebo střední chybou průměru, hodnoty s nenormální distribucí jako medián s mezikvartilovým rozpětím. Statistická analýza byla provedena s využitím softwaru SAS (verze 9.4, SAS Institute, Inc., Cary, USA). Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou.

4.2.3. Výsledky

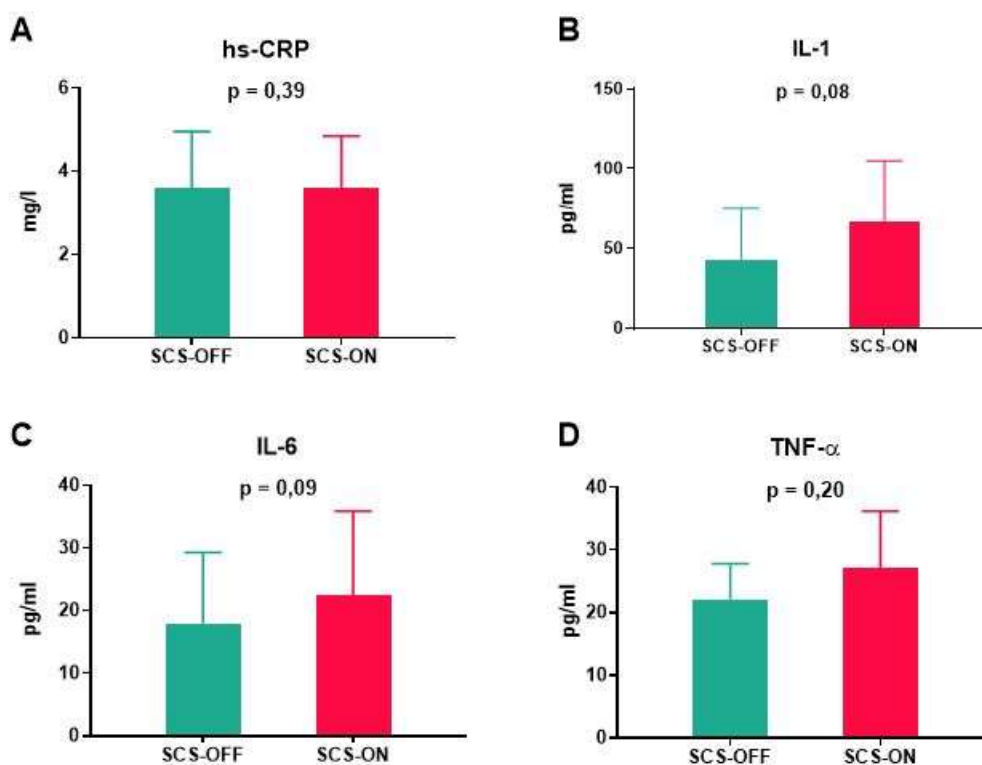
Hladina high-sensitivity srdečního troponinu T (hs-cTnT) byla při aktivní SCS mírně, nicméně statisticky významně zvýšená v porovnání se SCS-OFF (23 ± 17 ng/l versus 20 ± 14 ng/l, $p = 0,04$) – obr. 7A. Tento vliv byl pozorován nezávisle na randomizačním rameni (obr. 7B) a nebyl doprovázen rozdílem v 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 7. 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) – obr. 8B-C. 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 se při stimulaci nelišila (SCS-ON $3,6 \pm 4,5$ mg/l versus SCS-OFF $3,6 \pm 4,9$ mg/l, $p = 0,39$ – obr. 8A), stejně tomu bylo i v případě tumor nekrotizujícího faktoru α (obr. 8D).



Obrázek 8A-D. Vliv míšní stimulace na markery zánětu. Data jsou vyjádřena jako průměr se střední chybou průměru.

hs-CRP – high-sensitivity C-reaktivní protein; IL-1 – interleukin 1; IL-6 – interleukin 6; TNF- α – tumor nekrotizující faktor α ; SCS-OFF – míšní stimulace neaktivní; SCS-ON – míšní stimulace aktivní.

Hladina kortizolu ve slinách a plasmatické hladiny adrenalinu, noradrenalinu, reninu, aldosteronu a NT-proBNP nebyly 6týdenní míšňí stimulací ovlivněny (tab. 3).

Tabulka 3. Vliv míšňí stimulace na plasmatické hladiny katecholaminů, osu RAAS a NT-proBNP.

Biomarker	SCS-OFF	SCS-ON	hodnota p
P-noradrenalin (nmol/l)	4,1 ± 2,0	3,8 ± 1,8	0,72
P-adrenalin (nmol/l)	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,75
P-renin (ng/l)	172 ± 212	230 ± 357	0,79
P-aldosteron (pmol/l)	425 ± 291	563 ± 487	0,68
P-NT-proBNP (ng/l)	464 (146 - 3400)	565 (273 - 3110)	1,00

Data jsou vyjádřena jako průměr se směrodatnou odchylkou, NT-proBNP pak jako medián s mezikvartilovým rozpětím.

NT-proBNP – N-terminální prohormon brain natriuretického peptidu; P – plasmatický.

4.2.4. Diskuse

V prezentované studii s míšňí stimulací u pacientů s HF (stimulace v 12hodinových denních cyklech, v cílové oblasti Th1-4) jsme pozorovali po 6 týdnech stimulace malý, ale statisticky významný vzestup hs-cTnT 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 (Jackson et al., 2016), a proto je žádoucí bližší objasnění tohoto mechanismu. Současně jsme pozorovali trend ke zvýšení cytokinové aktivity, ačkoliv na tomto malém souboru pacientů jsme významný vztah mezi elevací IL-1 či IL-6 a hs-cTnT neprokázali. I když zvýšení prozánětlivých cytokinů mohlo být způsobeno lokálním drážděním elektrickými impulzy, IL-1 a IL-6 mohou být produkovány

rovněž v srdečních tkáních jako odpověď na inzult a jsou úzce spojeny s remodelací LK, rozvojem nebo zhoršením HF (Anker, von Haehling et al., 2004; Seata et al., 1996). Můžeme tak spekulovat, že SCS by mohla mít u pacientů s HF potenciálně škodlivý vliv zprostředkovaný cytokinovou aktivací vedoucí k myokardiální lézi, což mohlo přispět k neutrálnímu účinku SCS ve studii DEFEAT-HF. Absence vlivu SCS na plasmatické hladiny noradrenalinu, hormonů osy RAAS a NT-proBNP podporuje neutrální výsledky prvního klinického projektu a studie DEFEAT-HF. Hlavní limitace studie, především malá velikost souboru, možná selekce a krátká doba sledování, se shodují s limitacemi prvního klinického projektu a jsou podrobně diskutovány v části 4.1.4.

4.2.5. Závěr

Míšní stimulace aplikovaná ve 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.

4.3. Akutní vliv míšní stimulace na funkci autonomního nervového systému u pacientů se srdečním selháním

4.3.1. Úvod

HRV je odrazem funkce autonomního nervového systému. Lze ji analyzovat z elektrokardiografického (EKG) záznamu pomocí řady komerčně dostupných počítačových programů. Tímto způsobem hodnotíme klíčovou patofyziologickou změnu u HF – porušenou regulaci ANS. Podobně BRS je etablovaný nástroj pro posouzení autonomní kontroly kardiovaskulárního systému a rovněž může být kvantifikována neinvazivně. V minulosti SCS

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 míšňí 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. Sekundárními cíli bylo zhodnotit vliv stimulační amplitudy a cílového místa stimulace na účinek léčby míšňí stimulací a dále akutní vliv SCS na hemodynamiku.

4.3.2. Metody

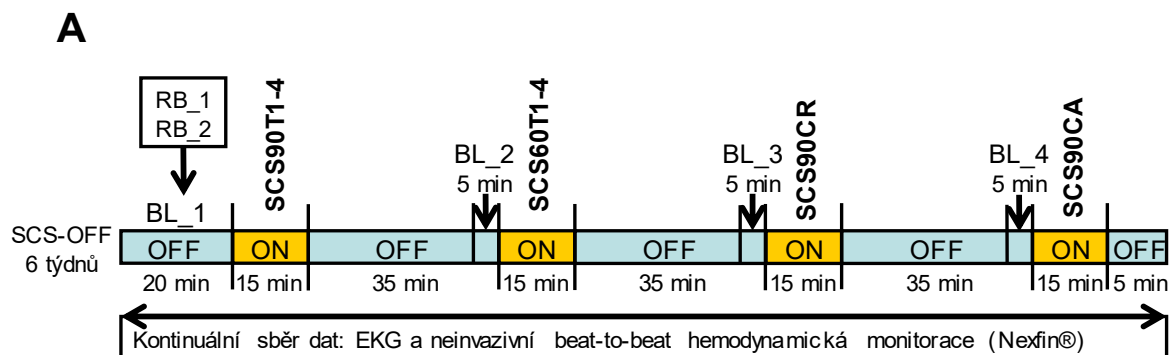
4.3.2.1. Soubor pacientů

Bylo rekrutováno 15 pacientů. Ostatní podrobněji viz kapitola 4.1.2.1.

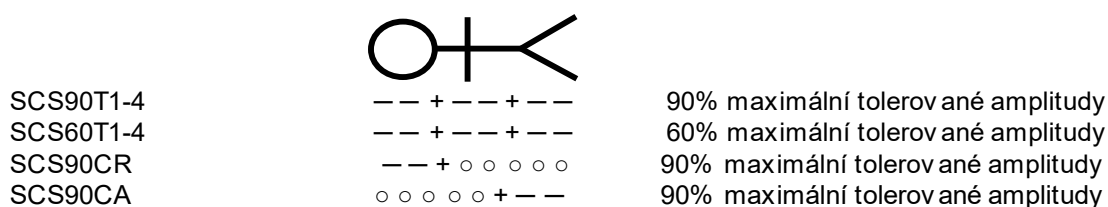
4.3.2.2. Protokol studie

Nábor dat byl realizován během jedné ambulantní studijní kontroly po minimálně 6týdenním období s deaktivovanou míšňí stimulací.

Schéma studijního protokolu ukazuje obr. 9A. Na obr. 9B jsou zobrazeny čtyři typy stimulace, které byly během studijní kontroly použity v následném pořadí: (i) standardní konfigurace elektrody s amplitudou stimulace o 90% maximální tolerované (SCS90T1-4), (ii) standardní konfigurace elektrody s amplitudou stimulace o 60% maximální tolerované (SCS60T1-4), (iii) kraniální konfigurace elektrody s amplitudou stimulace o 90% maximální tolerované (SCS90CR) a (iv) kaudální konfigurace elektrody s amplitudou stimulace o 90% maximální tolerované (SCS90CA).



B



Obrázek 9. Schéma studijního protokolu (A). Typy konfigurace míšních elektrody a stimulační amplitudy užití v protokolu během intervenčních period (B).

BL – baseline; EKG – elektrokardiogram; OFF – míšní stimulace neaktivní; ON – míšní stimulace aktivní; RB – vyšetření srdečního výdeje metodou opakovaného vdechování inertních plynů; SCS – míšní stimulace; 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.

Nejprve bylo provedeno testování senzitivity s určením maximální tolerované amplitudy a dále mapování dermatomu pro každé nastavení elektrody. Poté pacient strávil >15 minut v klidu vleže na lůžku. Následně byly postupně nastavovány jednotlivé konfigurace elektrody a testován vliv příslušné stimulace. Mezi čtyři intervenční periody o délce 15 minut byly k odeznění efektu předchozí stimulace zařazeny úseky bez stimulace v trvání 35 minut. Během celého protokolu byla trvale zaznamenávána EKG křivka a beat-to-beat hemodynamická data pomocí kontinuálního záznamu prstového tlaku fotopletysmografickou

metodou s užitím neinvazivního hemodynamického monitoru Nexfin (BMEYE, Amsterdam, Nizozemí). Hodnoty srdečního výdeje získaného systémem Nexfin byly kalibrovány změřením srdečního výdeje pomocí metody opakovaného vdechování inertních plynů systémem Innocor (Innovision, Odense, Dánsko) (Agostoni, Cattadori, 2009; Okwose et al., 2021).

4.3.2.3. Míšní stimulace

Viz kapitola 4.1.2.3.

4.3.2.4. Hodnocení variability srdeční frekvence

Analýza byla provedena pomocí PowerLab a LabChart softwaru (ADInstruments, Dunedin, Nový Zéland). Bylo vyhodnocováno EKG z posledních 5 minut intervenční periody a posledních 5 minut předcházející periody bez stimulace (SCS-OFF). Pro hodnocení HRV byly použity tři parametry z tzv. časové oblasti (time-domain) a dále několik parametrů ze spektrální frekvenční analýzy. Z parametrů časové oblasti byly použity: 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). V rámci frekvenční analýzy bylo hodnoceno: 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.

4.3.2.5. Hodnocení baroreceptorové senzitivity

Spontánní 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 tři

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 (0–5 minut, 5–10 minut, posledních 5 minut) a porovnáván s 5minutovým úsekem bez stimulace předcházejícím stimulační periodu.

4.3.2.6. Statistická analýza

Shapiro-Wilkův test byl použit ke kontrole rozložení HRV, BRS a hemodynamických dat. Párový t-test a repeated measures ANOVA byly následně aplikovány pro data s normální distribucí, zatímco Wilcoxonův párový test a Friedmanův test pro neparametrické testování. Hodnoty s normálním rozložením jsou uváděny jako průměr se směrodatnou odchylkou, hodnoty s nenormální distribucí jako medián s mezikvartilovým rozpětím. Subgroup analýza založená na vstupní SDNN byla provedena pomocí nepárového t-testu. Výsledky byly statisticky zpracovány v programu GraphPad Prism, verze 8.3.0 (GraphPad Software, La Jolla, California, USA). Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou.

4.3.3. Výsledky

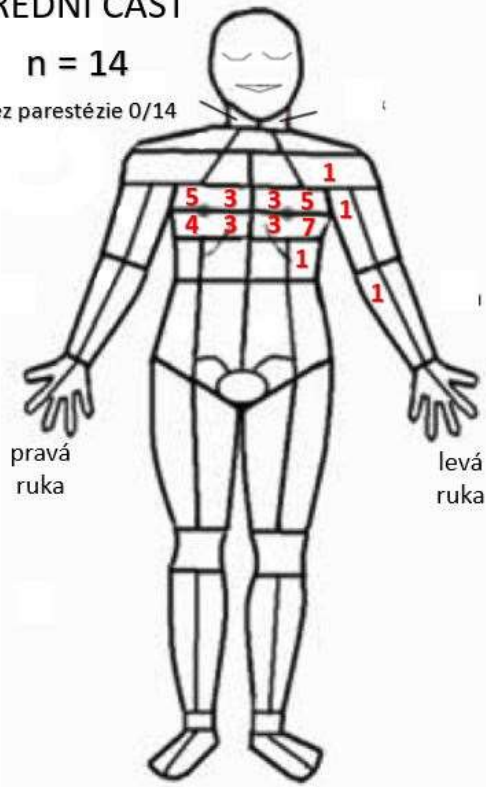
Maximální tolerovaná amplituda byla při konfiguraci SCS90T1-4 $3,3 \pm 2,9$ V, při SCS90CR $3,5 \pm 2,9$ V a při SCS90CA $4,2 \pm 2,7$ V. Distribuce parestezií během dermatomového mapování pro různé konfigurace elektrody je znázorněna na obr. 10.

A

PŘEDNÍ ČÁST

n = 14

bez parestézie 0/14



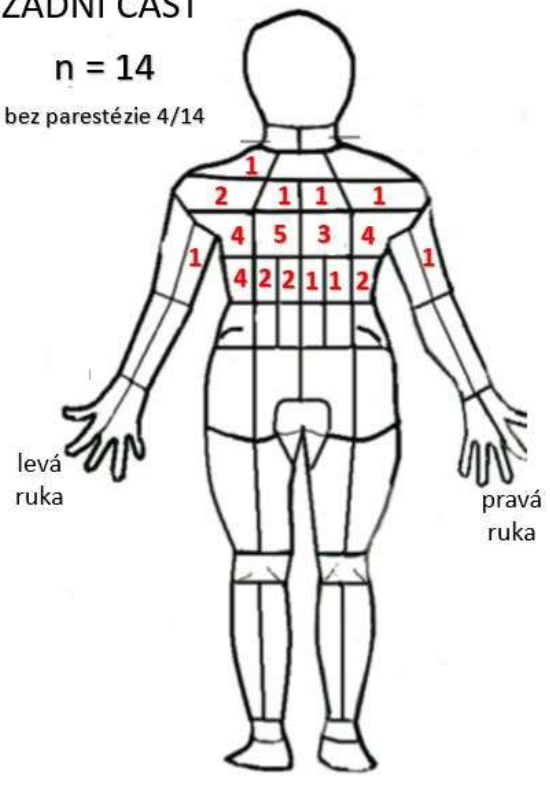
pravá ruka

levá ruka

ZADNÍ ČÁST

n = 14

bez parestézie 4/14



levá ruka

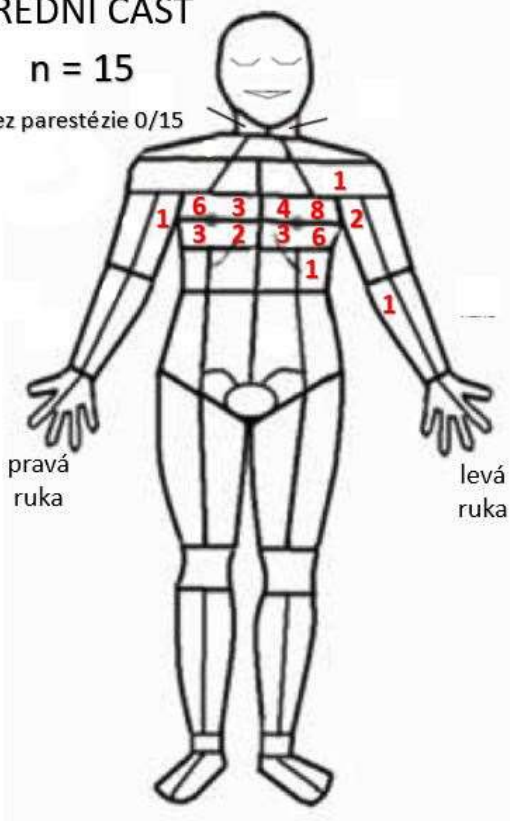
pravá ruka

B

PŘEDNÍ ČÁST

n = 15

bez parestézie 0/15



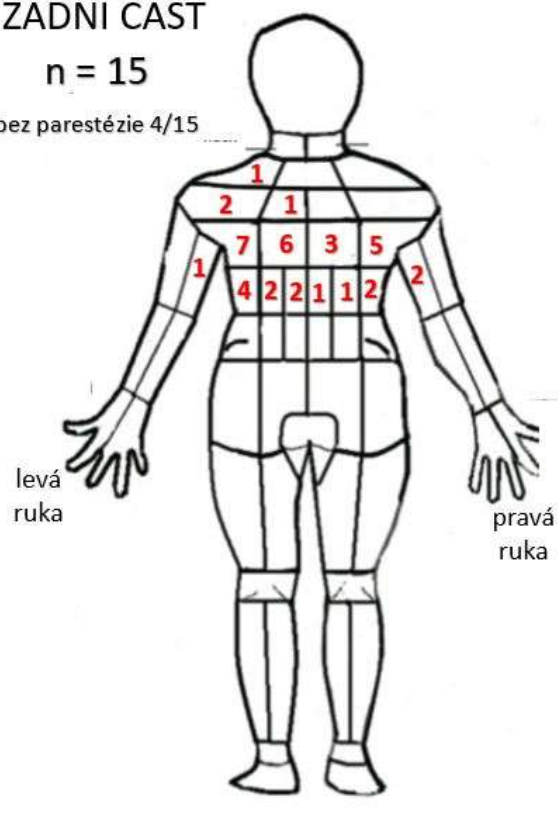
pravá ruka

levá ruka

ZADNÍ ČÁST

n = 15

bez parestézie 4/15

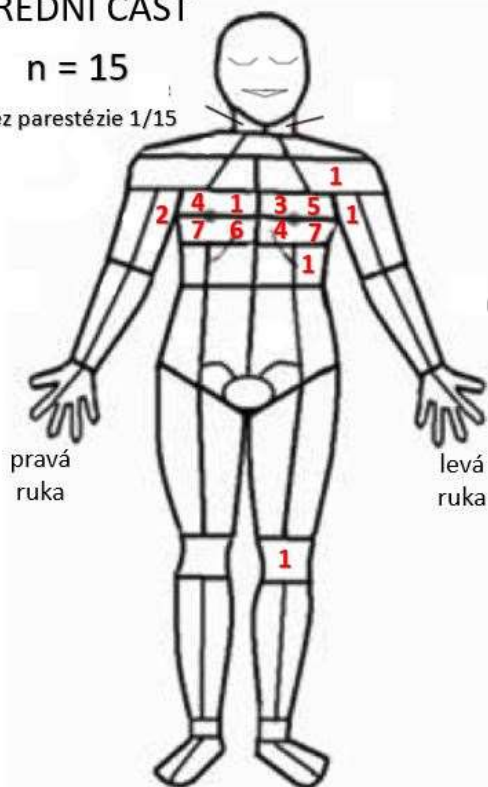


levá ruka

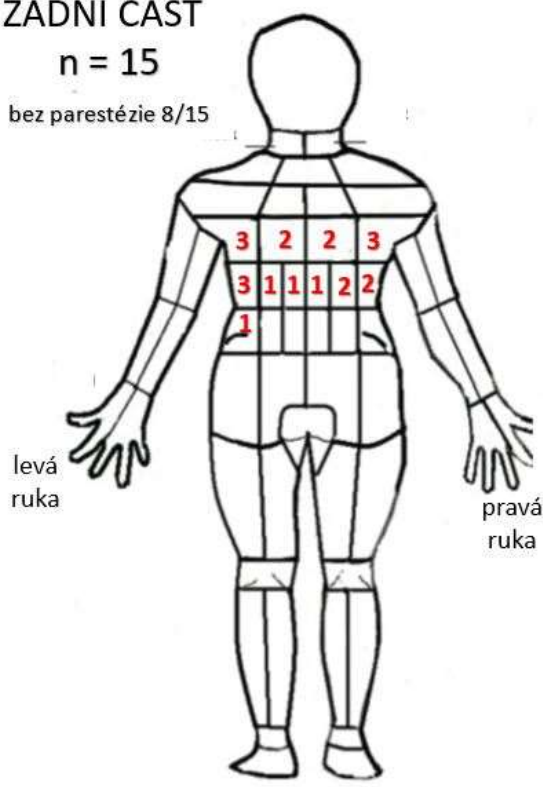
pravá ruka

C**PŘEDNÍ ČÁST****n = 15**

bez parestézie 1/15

pravá
rukalevá
ruka**ZADNÍ ČÁST****n = 15**

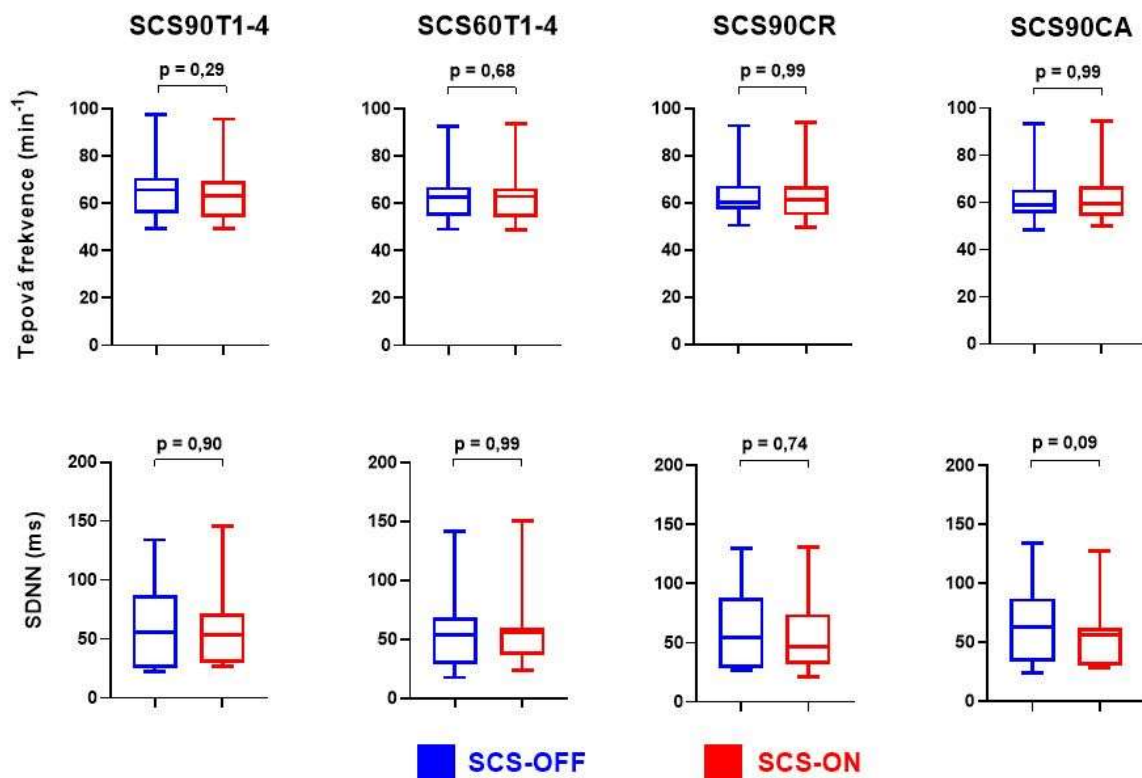
bez parestézie 8/15

levá
rukapravá
ruka

Obrázek 10. Distribuce vnímaných parestézií během dermatomového mapování během stimulace o amplitudě 90% maximální tolerované při standardní (A), kraniální (B) a kaudální (C) konfiguraci elektrody. Červená čísla udávají počet pacientů, kteří pociťují parestézii v příslušném dermatomu.

4.3.3.1. Akutní vliv SCS na variabilitu srdeční frekvence

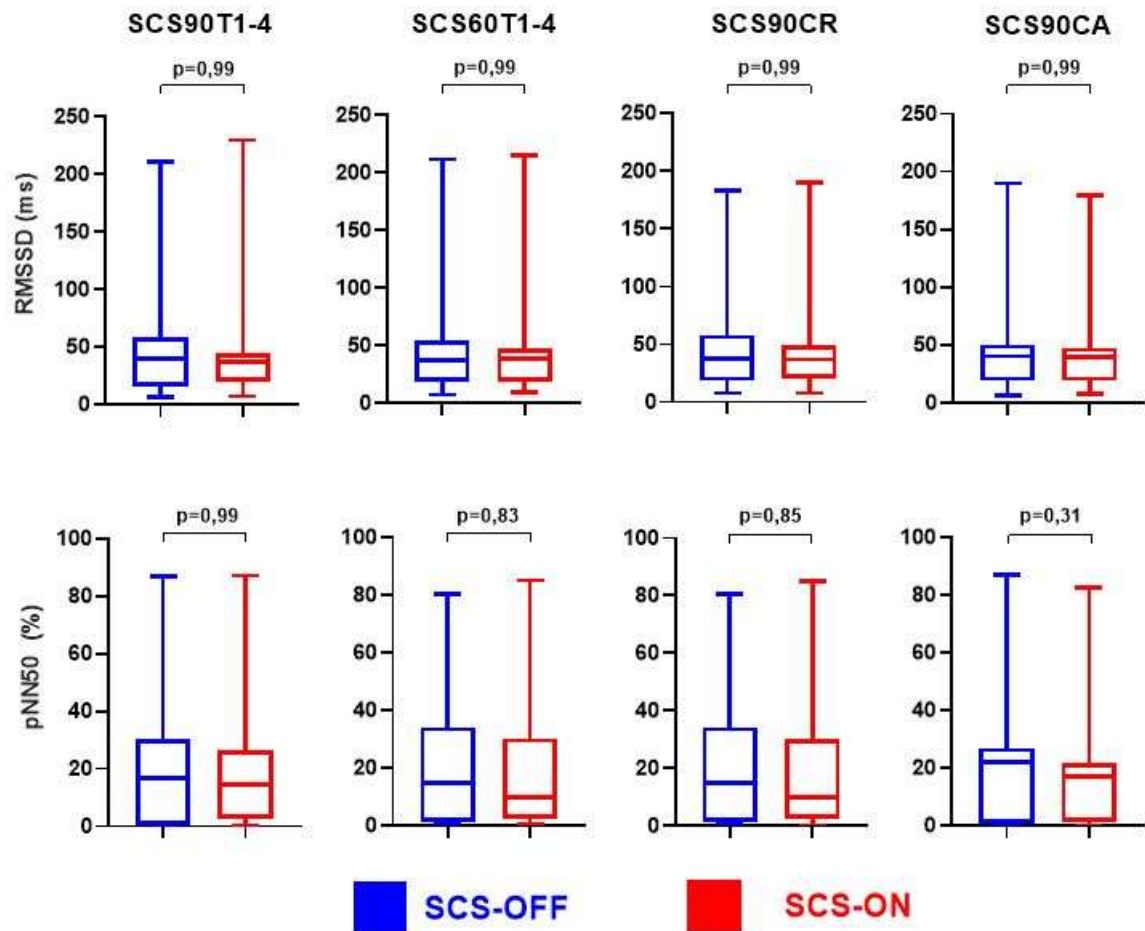
Tepová frekvence se při stimulaci SCS90T1-4 nelišila od SCS-OFF: 63,2 (54,3 – 69,7) min^{-1} versus 65,6 (55,7 – 70,9) min^{-1} , $p = 0,29$. Rovněž SDNN se při SCS90T1-4 významně nezměnila: 53,0 (29,4 – 71,9) ms versus 55,7 (25,5 – 71,9) ms, $p = 0,90$. K významně změně tepové frekvence a SDNN nedošlo ani při jiné testované konfiguraci stimulační elektrody nebo amplitudě stimulace (obr. 11).



Obrázek 11. Akutní vliv míšní stimulace na tepovou frekvenci a SDNN. Data jsou vyjádřena jako medián s mezikvartilovým rozpětím a rozsahem minimální a maximální hodnoty.

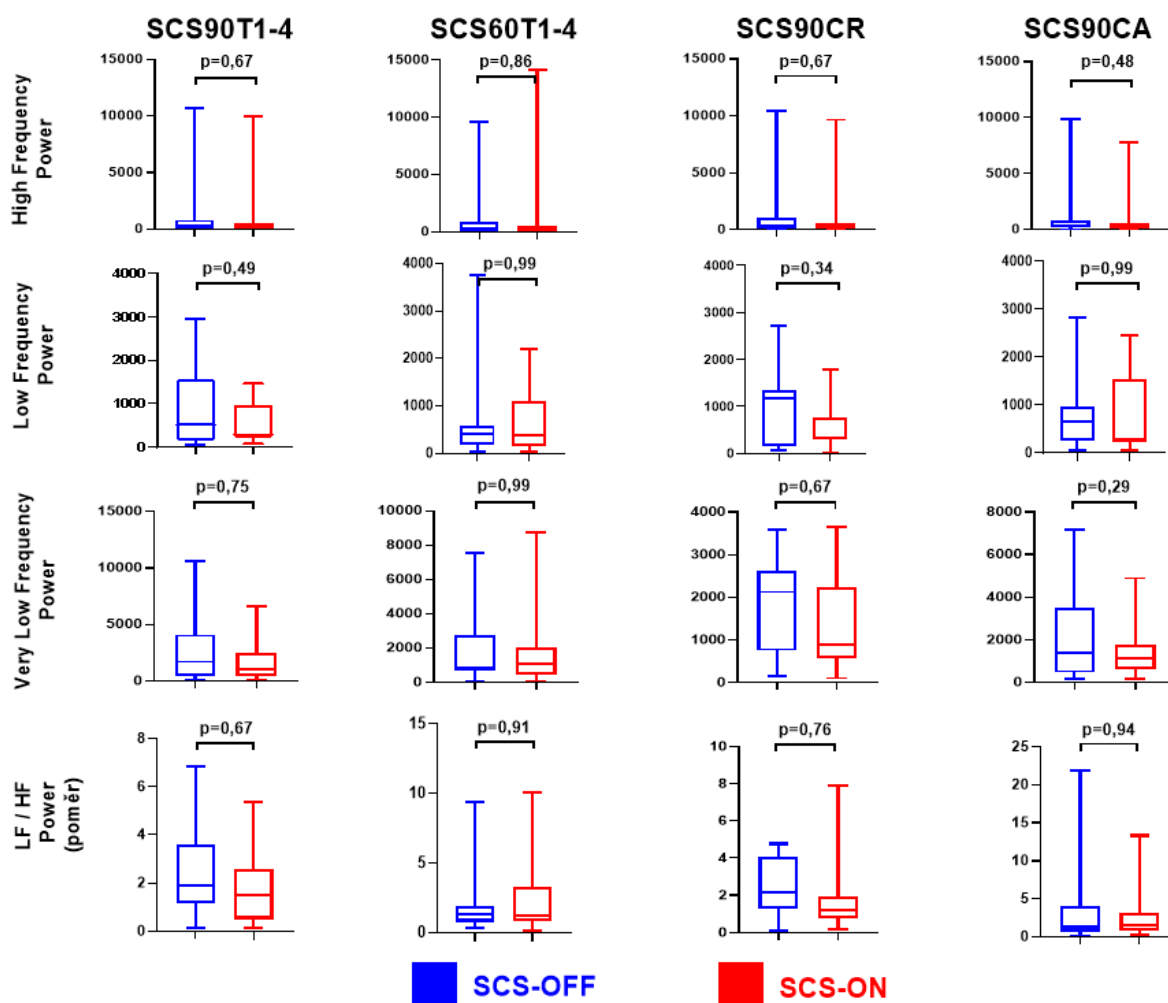
SDNN – směrodatná odchylka všech normálních R-R intervalů; SCS60T1-4 – míšní stimulace s amplitudou o 60% maximální tolerované v oblasti míšních segmentů Th1-Th4; SCS90T1-4 – míšní stimulace s amplitudou o 90% maximální tolerované v oblasti míšních segmentů Th1-Th4; SCS90CA – míšní stimulace s amplitudou o 90% maximální tolerované s kaudální konfigurací elektrody; SCS90CR – míšní stimulace s amplitudou o 90% maximální tolerované s kraniální konfigurací elektrody; SCS-OFF – míšní stimulace neaktivní; SCS-ON – míšní stimulace aktivní.

Rovněž v RMSSD, pNN50 a zkoumaných parametrech frekvenční analýzy nebyl pozorován při SCS významný rozdíl, a to v žádném testovaném nastavení míšní elektrody (obr. 12, 13).



Obrázek 12. Akutní vliv míšňí stimulace o různé amplitudě a konfiguraci míšňí elektrody na variabilitu srdeční frekvence hodnocenou pomocí parametrů časové oblasti RMSSD a pNN50. Data jsou vyjádřena jako medián s mezikvartilovým rozpětím a rozsahem minimální a maximální hodnoty.

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; SCS60T1-4 – míšňí stimulace s amplitudou o 60% maximální tolerované v oblasti míšňích segmentů Th1-Th4; SCS90T1-4 – míšňí stimulace s amplitudou o 90% maximální tolerované v oblasti míšňích segmentů Th1-Th4; SCS90CA – míšňí stimulace s amplitudou o 90% maximální tolerované s kaudální konfigurací elektrody; SCS90CR – míšňí stimulace s amplitudou o 90% maximální tolerované s kraniální konfigurací elektrody; SCS-OFF – míšňí stimulace neaktivní; SCS-ON – míšňí stimulace aktivní.

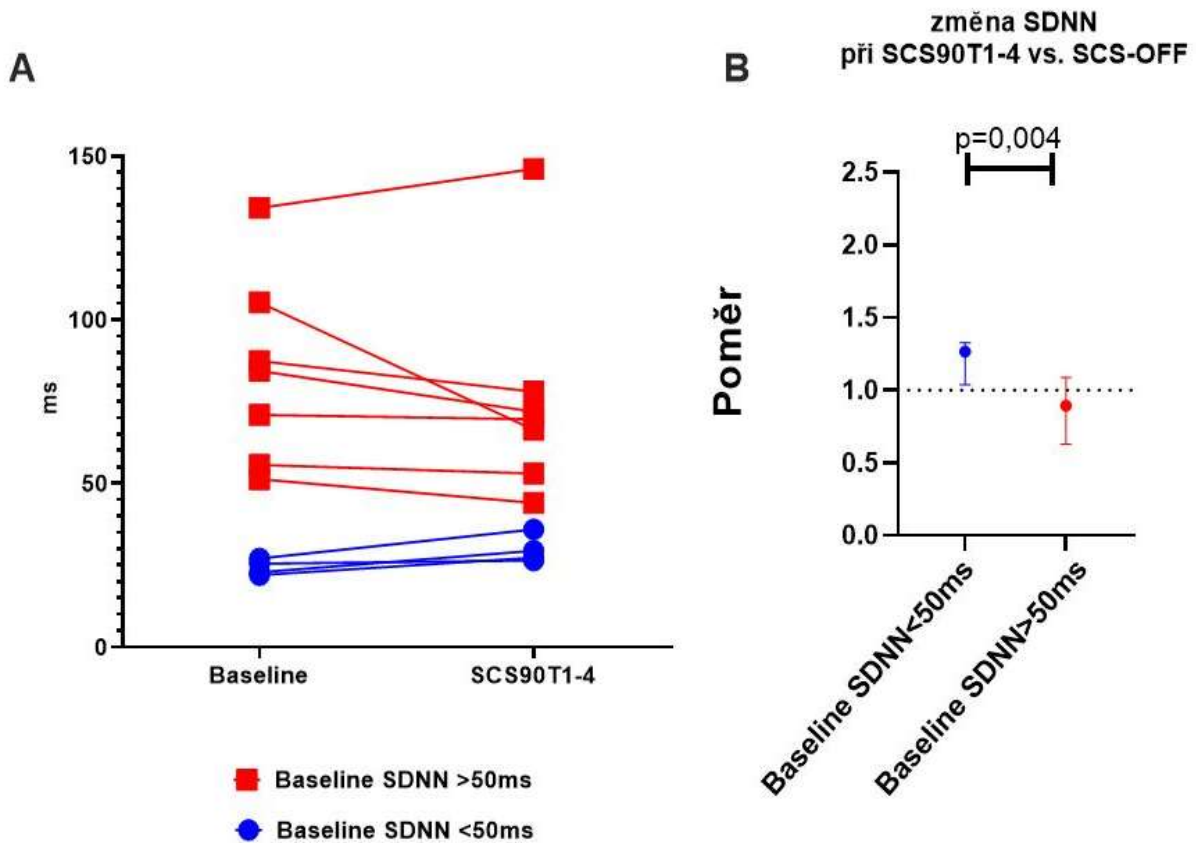


Obrázek 13. Akutní vliv míšňí stimulace o různé amplitudě a konfiguraci míšňí elektrody na variabilitu srdeční frekvence hodnocenou pomocí spektrální frekvenční analýzy. Data jsou vyjádřena jako medián s mezikvartilovým rozpětím a rozsahem minimální a maximální hodnoty.

LF/HF – poměr low frequency k high frequency; SCS60T1-4 – míšňí stimulace s amplitudou o 60% maximální tolerované v oblasti míšňích segmentů Th1-Th4; SCS90T1-4 – míšňí stimulace s amplitudou o 90% maximální tolerované v oblasti míšňích segmentů Th1-Th4; SCS90CA – míšňí stimulace s amplitudou o 90% maximální tolerované s kaudální konfigurací elektrody; SCS90CR – míšňí stimulace s amplitudou o 90% maximální tolerované s kraniální konfigurací elektrody; SCS-OFF – míšňí stimulace neaktivní; SCS-ON – míšňí stimulace aktivní.

Při subgroup 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. 14). Podobnou reakci na SCS jsme při základní konfiguraci

míšní elektrody pozorovali i u dalších parametrů HRV – statisticky významnou u LF power a HF power, trend u pNN50.

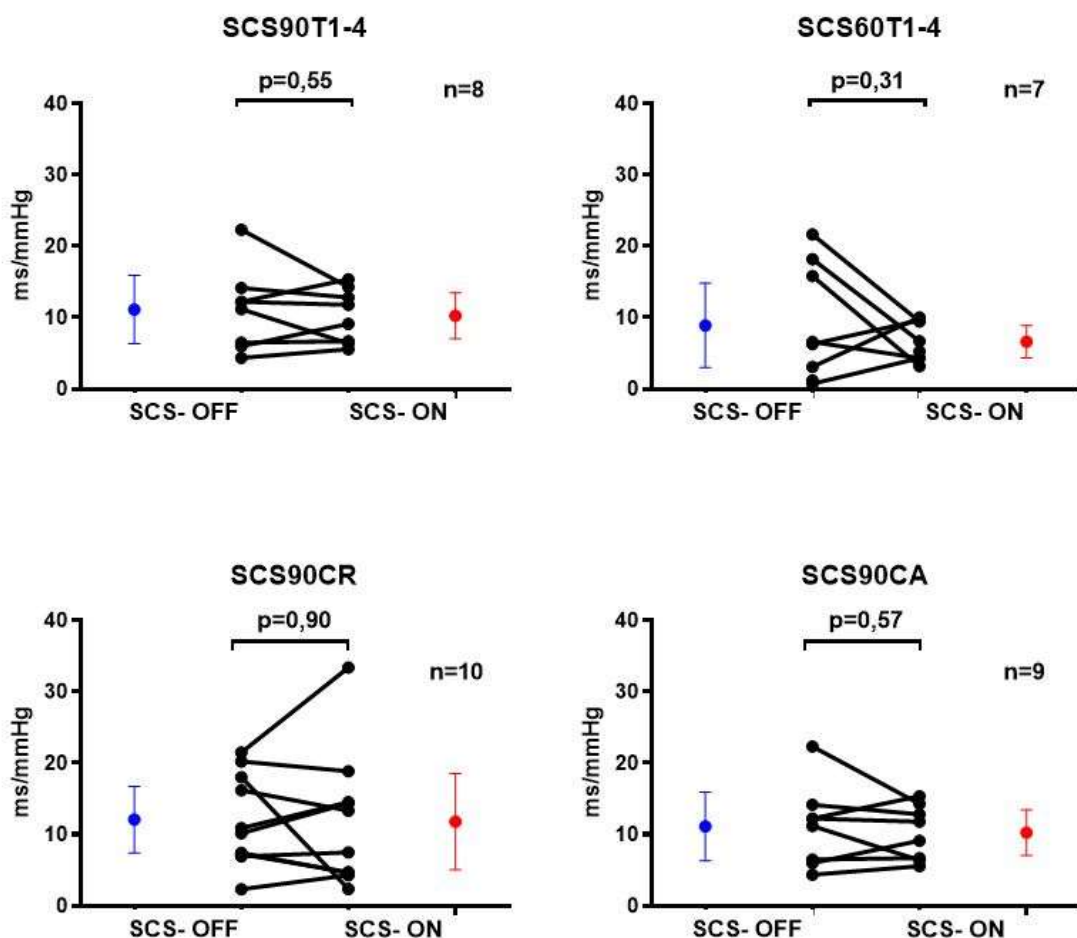


Obrázek 14. Akutní vliv míšní stimulace o amplitudě 90% maximální tolerované a standardním nastavení stimulační elektrody na SDNN u pacientů se vstupně nízkou (<50ms) a vysokou (>50ms) SDNN. Data jsou zobrazena jako individuální (A) a dále jako medián změny s 95% intervalem spolehlivosti.

SDNN – směrodatná odchylka všech normálních R-R intervalů.

4.3.3.2. Akutní vliv SCS na baroreceptorovou senzitivitu

Nepozorovali jsme signifikantní akutní vliv SCS na BRS v žádném z testovaných nastavení (obr. 15).



Obrázek 15. Akutní vliv míšní stimulace o různé konfiguraci elektrody a amplitudě stimulace na baroreceptorovou senzitivitu. Výsledky jsou znázorněny jako individuální grafy a dále jako medián s 95% intervalem spolehlivosti.

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; SCS-OFF – míšní stimulace neaktivní; SCS-ON – míšní stimulace aktivní.

4.3.3.3. Akutní vliv SCS na hemodynamiku

Nezaznamenali jsme žádnou významnou změnu v hemodynamických parametrech při SCS kromě nárůstu systolického tlaku (118 ± 15 versus 115 ± 16 mmHg, $p = 0,03$) a diastolického tlaku (65 ± 6 versus 63 ± 7 mmHg, $p = 0,04$) při konfiguraci SCS60T1-4.

4.3.4. Diskuse

V této první klinické studii zkoumající akutní vliv SCS na HRV a BRS u pacientů se srdečním selháním jsme povšehný příznivý efekt na studované populaci neprokázali. Nicméně při stimulaci v základním nastavení SCS90T1-4 jsme pozorovali významné zvýšení některých parametrů HRV u těch pacientů, kteří měli vstupně hodnotu HRV nízkou.

Existují důkazy z preklinických i klinických studií, že SCS zlepšuje autonomní rovnováhu u jedinců bez HF. Foreman a kol. prokázali snížení srdeční sympatické nervové aktivity hodnocené přímou mikroneurografií při míšní stimulaci u psů v celkové anestezii (Foreman et al., 2000). Dvě klinické studie pak dokumentovaly akutní vliv SCS na HRV u pacientů s refrakterní anginou pectoris bez HF: Moore a kol. popsali významné snížení LF a poměru LF/HF ve studii o 16 pacientech (Moore et al., 2004), Anselmino a kol. pozorovali významnou redukci LF/HF na souboru 8 pacientů (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 (pes, prase) 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. Podskupinová analýza naší studie však 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 ¹²³I-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 vstupně vyšší míru srdeční sympatické nervové aktivity nebo nižší HRV. Vstupní tonus sympatiku nebo autonomní rovnováha tak mohou hrát při hodnocení vlivu míšní stimulace u HF klíčovou roli.

Jedna experimentální studie na ischemickém modelu srdečního selhání u psa ukázala, že lokalizace a amplituda stimulace mají vliv na účinnost léčby (Lopshire et al., 2009). Konkrétně bylo demonstrováno, že stimulace v oblasti segmentu Th4 o amplitudě 90% a 60% motorického prahu významně snižuje tepovou frekvenci, zatímco stimulace v oblasti Th1 a Th8 na ni vliv nemá. 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. Jak však bylo uvedeno výše, u pacientů s refrakterní anginou pectoris byl 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 ANS 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 ANS (sympatikem nebo parasympatikem), i přes všeobecný konsensus, že oblast HF souvisí s aktivitou parasympatiku (Billman, 2011). Interpretace pásma LF a poměru LF/HF je však problematická (Hayano, Yuda, 2019).

4.3.5. Závěr

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

5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST DISERTAČNÍ PRÁCE

5.1. Změna variability srdeční frekvence po navození hypoxického modelu těžkého akutního srdečního selhání u prasete

5.1.1. 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 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. Interpretace jednotlivých parametrů HRV může být obtížná, jelikož jejich podklad je komplexní a jednoduše nepopisují sympatiko-vagovou rovnováhu (Hayano, Yuda, 2019). 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.

5.1.2. Metody

5.1.2.1. Experimentální model

V experimentu bylo použito 15 samic prasete domácího (*Sus scroda domestica*) o stáří 4-5 měsíců a průměrné váze 45 kg. Po 24 hod lačnění a úvodu do anestezie pomocí intramuskulárně aplikovaného midazolamu a ketaminu byla provedena orotracheální intubace. Subjekty byly ventilovány přístrojem Hamilton G5 (Hamilton Medical AG, Bonaduz, Švýcarsko). V celkové anestézii pak bylo po dobu experimentu pokračováno kontinuální infúzí 1% propofolu a morfinu. Dále byla podávána infúze fyziologického roztoku rychlostí 100-500 ml/hod k udržení centrálního žilního tlaku v rozmezí 5-7 mmHg a kontinuální infúze nefrakcionovaného heparinu k dosažení cílového aktivovaného koagulačního času (ACT) 200-250 ms.

5.1.2.2. Hypoxický model akutního srdečního selhání

V experimentu byl použit hypoxický model akutního srdečního selhání (Ošťádal et al., 2016), který je navozen globální myokardiální hypoxií vyvolanou perfundováním horní, resp. přední části těla deoxygenovanou krví. Toho bylo dosaženo redukcí ventilační podpory po zavedení veno-arteriální extrakorporální membránové oxygenace (VA-ECMO), konkrétně snížením dechové frekvence na 5 dechů/min, dechového objemu na 100 ml a frakce kyslíku ve vdechovaném vzduchu na 21%. 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).

5.1.2.3. Protokol studie a hodnocení variability srdeční frekvence

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 nepravidelnosti křivky (extrasystoly, arytmie, artefakty). Analýza HRV probíhala automatizovaně pomocí LabChart softwaru, verze 8.1.19 (ADInstruments, Dunedin, Nový Zéland) v módu pro animální model (prase). Hodnoceny byly (i) parametry časové oblasti (SDNN, RMSSD, pNN50), (ii) frekvenční spektrální analýza, konkrétně výkon v oblasti VLF, LF, HF vyjádřený v ms^2 , poměr LF/HF a dále LF a HF pásmo vyjádřené v normalizovaných jednotkách (n.u.), tj. relativní výkon daného pásma ve vztahu k celkovému výkonu bez VLF komponenty. Pásmo vysokých frekvencí (high frequency = HF) bylo u prasečího modelu definováno softwarem pro analýzu na 0,09-2 Hz, pásmo nízkých frekvencí (low frequency = LF) na 0,01-0,09 Hz, pásmo velmi nízkých frekvencí (very low frequency = VLF) na <0,01 Hz. HRV byla dále hodnocena pomocí (iii) nelineárních analytických metod, konkrétně z Poincarého grafu zobrazujícího trvání každého R-R intervalu v závislosti na trvání předcházejícího R-R intervalu s aproximací grafu elipsou, kde parametr SD1 představuje rozptyl R-R intervalů kolem kratší (vedlejší) poloosy elipsy a SD2 kolem hlavní poloosy elipsy. S1/S2 pak vyjadřuje jejich poměr (Jarkovská et al., 2016).

5.1.2.4. Statistická analýza

Normalita rozložení dat byla testována pomocí Shapiro-Wilkova testu a D'Agostino-Pearsonova testu. K analýze dat s normální distribucí byl použit párový t-test, pro neparametrická data pak Wilcoxonův párový test. Hodnoty s normálním rozložením jsou uváděny jako průměr se směrodatnou odchylkou, hodnoty s nenormální distribucí jako medián s 95% intervalem spolehlivosti. Výsledky byly statisticky zpracovány v programu GraphPad

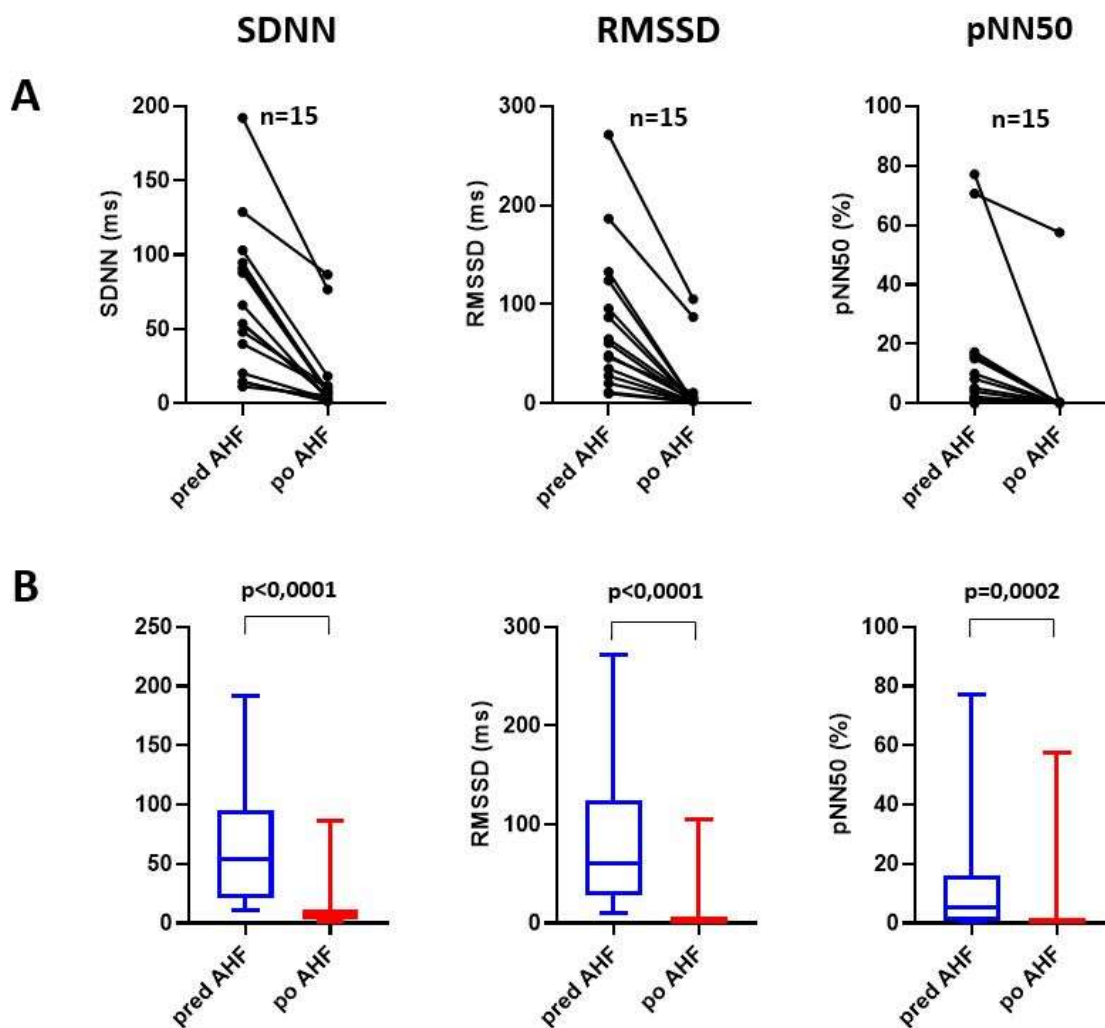
Prism, verze 8.3.0 (GraphPad Software, La Jolla California, USA). Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou.

5.1.3. 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 $21,9 \pm 6,7\%$.

5.1.3.1. Vliv navození akutního srdečního selhání na parametry časové oblasti variability srdeční frekvence.

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 SDNN: $53,7$ (20,5 – 94,8) versus $6,6$ (3,3 – 11,9), $p < 0,0001$. Významné snížení jeví i další parametry HRV z časové oblasti – RMSSD: $60,9$ (28,0 – 124,2) ms versus $2,0$ (1,9 – 6,2) ms, $p < 0,0001$ a pNN50: $5,2$ (0,9 – 16,1) % versus $0,0$ (0,0 – 0,0) %, $p = 0,0002$ (obr. 16).

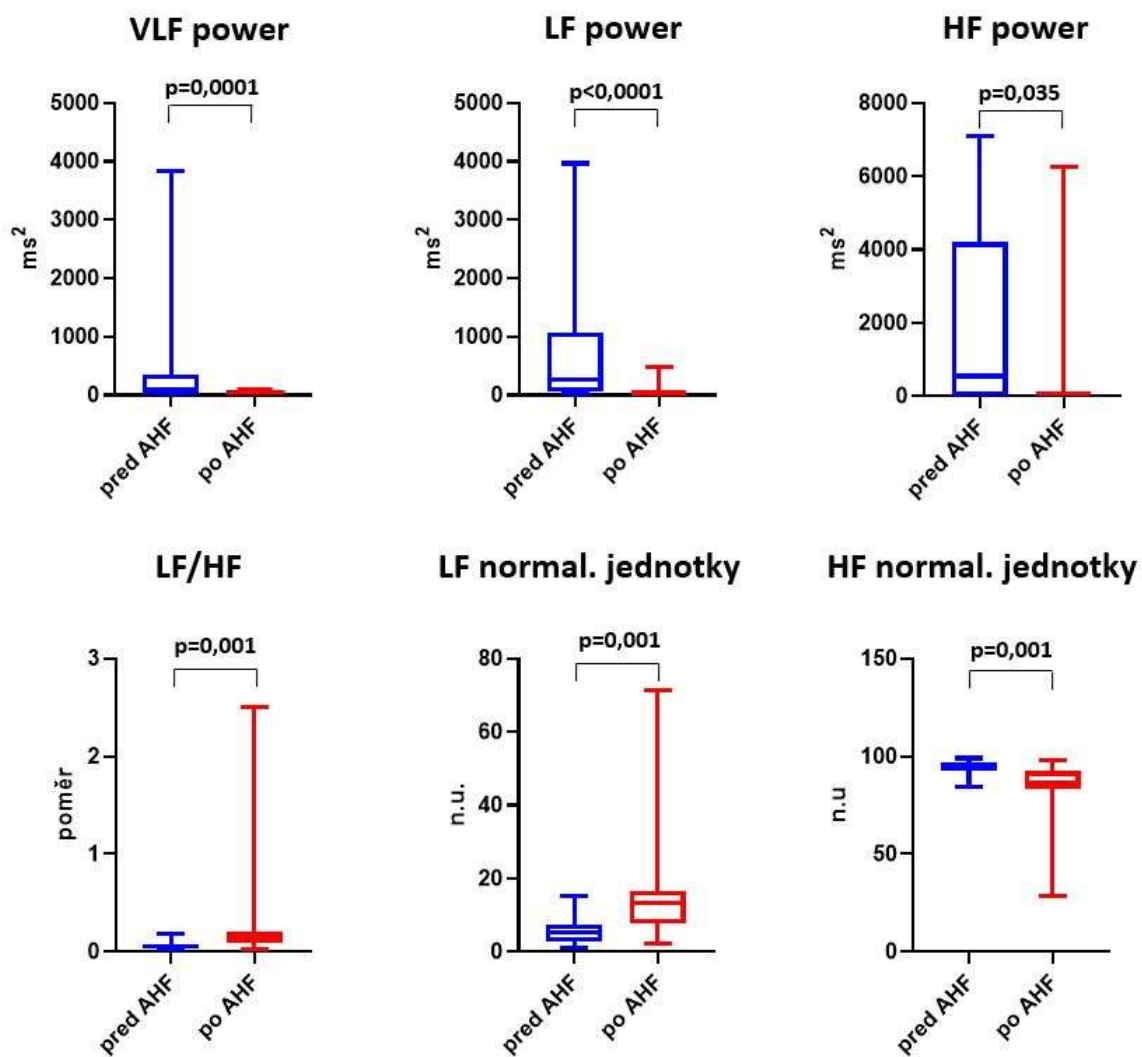


Obrázek 16. Vliv navození modelu akutního srdečního selhání na parametry časové oblasti variability srdeční frekvence vyjádřené jako individuální graf **(A)** a jako medián s mezikvartilovým rozpětím a rozsahem minimální a maximální hodnoty **(B)**.

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.

5.1.3.2. Vliv navození modelu akutního srdečního selhání na spektrální frekvenční analýzu variability srdeční frekvence

Také v parametrech frekvenční spektrální analýzy došlo po navození modelu akutního HF k významným změnám v porovnání s baseline (obr. 17).

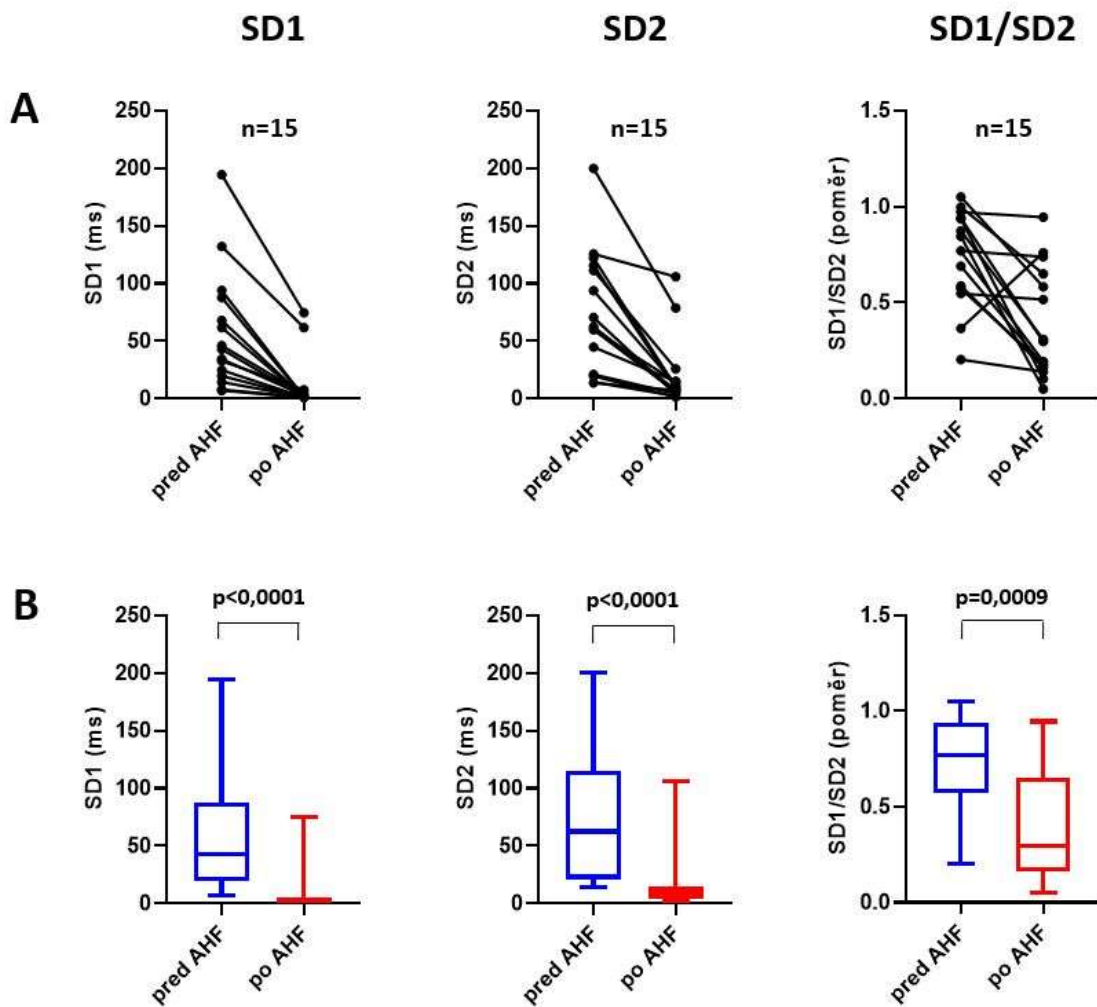


Obrázek 17. Vliv navození akutního srdečního selhání na parametry spektrální analýzy variability srdeční frekvence vyjádřené jako medián s mezikvartilovým rozpětím a rozsahem minimální a maximální hodnoty.

AHF – akutní srdeční selhání; HF – high frequency; LF – low frequency; n.u. – normalizované jednotky; VLF – very low frequency.

5.1.1.3.3. Vliv navození akutního srdečního selhání na nelineární analytické metody variability srdeční frekvence

Rovněž hodnocení HRV pomocí nelineárních analytických metod ukázalo po navození modelu akutního HF významné snížení HRV (obr. 18).



Obrázek 18. Vliv navození akutního srdečního selhání na nelineární analytické parametry 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; SD1 – velikost vedlejší poloosy Poincarého grafu; SD2 – velikost hlavní poloosy Poincarého grafu.

5.1.4. Diskuse

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

To, že pacienti s HFrEF mají sníženou HRV v porovnání se zdravou populací, je známo po desetiletí (Casolo et al., 1989). Známou skutečností je i významná prognostická hodnota

HRV u pacientů s HF (Hadase et al., 2004; Ponikowski et al., 1997). Pokles HRV byl pozorován i u modelů chronického (progresivního) srdečního selhání, navozeného nejčasněji rychlou stimulací pravé komory (Motte et al., 2005).

Již dříve bylo popsáno rychlé snížení HRV v návaznosti na rozvoj experimentálního hemoragického šoku nebo různě těžké sepse u prasete (Jarkovská et al., 2016; Salomão et al., 2015; Jarkovská et al., 2017). Změny HRV, které jsme pozorovali po navození těžkého akutního srdečního selhání, 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 interpretace nálezů ve vztahu ke klinické situaci u HFREF je fakt, že se nejedná o model chronického, ale akutního srdečního selhání. 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).

5.1.5. Závěr

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

6. SOUHRN ORIGINÁLNÍCH 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.

7. ZÁVĚR

Naše práce přinesla několik prioritních výsledků. Za prvé, u neselektované populace nemocných se srdečním selháním neuromodulační léčba pomocí míšní stimulace nesnižuje sympatickou nervovou aktivitu srdce, ani akutně nezvyšuje variabilitu srdeční frekvence. Za druhé, byl pozorován významný vztah mezi vstupní mírou srdeční sympatické nervové aktivity a účinkem neuromodulace. Stejně tak byl pozorován významný vztah mezi iniciální hodnotou variability srdeční frekvence a míšní stimulací vyvolanou změnou některých jejích parametrů. Za třetí, navození těžkého akutního srdečního selhání vede k výrazné redukci variability srdeční frekvence.

Existují četné důkazy pro to, že pacienti s HFREF, kteří mají vyšší aktivaci sympatického nervového systému, mají horší prognózu. Cílem přístrojové neuromodulační léčby u srdečního selhání je snížit reziduální sympatickou nervovou aktivitu. Translace slibných preklinických výsledků neuromodulační léčby u srdečního selhání se jeví komplikovaná. Hodnota sympatické nervové aktivity srdce nebo variabilita srdeční frekvence při náboru pacientů do randomizovaných klinických studií zohledňovány nebyly.

Výsledky naší práce jsou v souladu s publikovanými randomizovanými klinickými neuromodulačními studii u srdečního selhání. Prokázali jsme totiž, že míšní stimulace s týmiž stimulačními parametry, které byly použity v jediné předchozí randomizované klinické studii se SCS, nesnižuje ve střednědobé perspektivě sympatickou nervovou aktivitu srdce hodnocenou pomocí MIBG scintigrafie. Neprokázali jsme u této kohorty ani klinicky relevantní vliv míšní stimulace na biomarkery asociované se srdečním selháním. Rovněž jsme nezaznamenali vliv na autonomní regulaci hodnocenou pomocí variability srdeční frekvence a baroreceptorové senzitivity, a to při žádné testované konfiguraci stimulační elektrody. Podskupinové analýzy dvou našich prací však naznačují, že pacienti s vyšší vstupní hodnotou sympatické nervové aktivity srdce, resp. nižší vstupní variabilitou srdeční frekvence na léčbu míšní stimulací reagují příznivě. Tedy vstupní tonus sympatiku, resp. nastavení autonomního nervového systému může hrát v odpovědi na léčbu míšní stimulací zásadní roli.

S ohledem na výsledky klinické části práce, tj. (i) neutrální vliv míšní stimulace u neselektované populace se srdečním selháním a (ii) možný vliv vstupního nastavení autonomního nervového systému na efekt léčby, jsme se v experimentální části projektu rozhodli hodnotit vliv těžkého akutního srdečního selhání na HRV. Navození srdečního selhání bylo následováno uniformním a statisticky vysoce významným poklesem ve všech sledovaných parametrech HRV. Toto pozorování naznačuje, že právě těžké srdeční selhání je spojeno s velmi nízkými hodnotami HRV, a tedy zřejmě i s výraznou autonomní dysbalancí a vysokou aktivitou sympatiku.

Na základě našich výsledků lze tedy spekulovat, že z neuromodulační léčby by mohli profitovat nemocní s nejtěžším stupněm srdečního selhání, charakterizovaným mimo jiné nízkou HRV. Tato hypotéza však vyžaduje ověření v dalších studiích.

8. LITERATURA

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

8.2. 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, Vondráková 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**.

8.3. 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.

8.4. Použitá 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.

Agostini D, Belin A, Amar MH, Darlas Y, Hamon M, Grollier G, Potier JC, Bouvard G. Improvement of cardiac neuronal function after carvedilol treatment in dilated cardiomyopathy: a ¹²³I-MIBG scintigraphic study. *J Nucl Med.* 2000 May;41(5):845-51.

Agostoni P, Cattadori G. Noninvasive cardiac output measurement: A new tool in heart failure. *Cardiology.* 2009;114(4):244-6.

Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghiade M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr 1;63(12):1123-1133.

Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart.* 2004 Apr;90(4):464-70.

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, Linderoth 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.

Azevedo ER, Kubo T, Mak S, Al-Hesayen A, Schofield A, Allan R, Kelly S, Newton GE, Floras JS, Parker JD. Nonselective versus selective beta-adrenergic receptor blockade in congestive heart failure: differential effects on sympathetic activity. *Circulation.* 2001 Oct 30;104(18):2194-9.

Azevedo ER, Parker JD. Parasympathetic control of cardiac sympathetic activity: normal ventricular function versus congestive heart failure. *Circulation*. 1999 Jul 20;100(3):274-9.

Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, Roveda F, de Matos LN, Braga AM, Middlekauff HR, Negrão CE. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2009 Jul 10;135(3):302-7.

Batchinsky AI, Cooke WH, Kuusela TA, Jordan BS, Wang JJ, Cancio LC. Sympathetic nerve activity and heart rate variability during severe hemorrhagic shock in sheep. *Auton Neurosci*. 2007 Oct 30;136(1-2):43-51.

Bendary A, Bendary M, Salem M. Autonomic regulation device therapy in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev*. 2019 Mar;24(2):245-254.

Bernstein SA, Wong B, Vasquez C, Rosenberg SP, Rooke R, Kuznekoff LM, Lader JM, Mahoney VM, Budylin T, Alvstrand M, Rakowski-Anderson T, Bharmi R, Shah R, Fowler S, Holmes D, Farazi TG, Chinitz LA, Morley GE. Spinal cord stimulation protects against atrial fibrillation induced by tachypacing. *Heart Rhythm*. 2012;9:1426-33 e3.

Billman GE. Heart rate variability - a historical perspective. *Front Physiol*. 2011 Nov 29;2:86.

Blecker S, Paul M, Taksler G, Ogedegbe G, Katz S. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 26;61(12):1259-67.

Burri H, Sunthorn H, Somsen A, Fleury E, Stettler C, Shah D, Righetti A. Improvement in cardiac sympathetic nerve activity in responders to resynchronization therapy. *Europace*. 2008 Mar;10(3):374-8.

Byku M, Mann DL. NEUROMODULATION OF THE FAILING HEART: LOST IN TRANSLATION? *JACC Basic Transl Sci*. 2016 Apr;1(3):95-106.

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.
- Cardinal R, Ardell JL, Linderoth B, Vermeulen M, Foreman RD, Armour JA. Spinal cord activation differentially modulates ischaemic electrical responses to different stressors in canine ventricles. *Auton Neurosci*. 2004;111:37-47.
- 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.
- Cohen-Solal A, Esanu Y, Logeart D, Pessione F, Dubois C, Dreyfus G, Gourgon R, Merlet P. Cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in patients with moderate chronic heart failure: relationship with peak oxygen uptake and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Mar;33(3):759-66.
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984 Sep 27;311(13):819-23.
- De Ferrari GM, Crijns HJ, Borggrefe M, Milasinovic G, Smid J, Zabel M, Gavazzi A, Sanzo A, Dennert R, Kuschyk J, Raspopovic S, Klein H, Swedberg K, Schwartz PJ; CardioFit Multicenter Trial Investigators. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2011 Apr;32(7):847-55.
- Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015 Aug 7;36(30):1974-82b.
- Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jul 28;54(5):375-85.
- 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, Linderoth 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.

Gagliardi M, Randall WC, Bieger D, Wurster RD, Hopkins DA, Armour JA. Activity of in vivo canine cardiac plexus neurons. *Am J Physiol*. 1988 Oct;255(4 Pt 2):H789-800.

Ghotbi AA, Sander M, Køber L, Philbert BT, Gustafsson F, Hagemann C, Kjær A, Jacobsen PK. Optimal Cardiac Resynchronization Therapy Pacing Rate in Non-Ischemic Heart Failure Patients: A Randomized Crossover Pilot Trial. *PLoS One*. 2015 Sep 18;10(9):e0138124.

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.

Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, Costantino G, Casini A, Alsheraei A, Lovett EG, Mancina G, Grassi G. Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex

- function, and cardiac haemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail.* 2014 Sep;16(9):977-83.
- 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.
- Issa ZF, Zhou X, Ujhelyi MR, Rosenberger J, Bhakta D, Groh WJ, Miller JM, Zipes DP. Thoracic spinal cord stimulation reduces the risk of ischemic ventricular arrhythmias in a postinfarction heart failure canine model. *Circulation.* 2005;111:3217-20.
- Jackson CE, Haig C, Welsh P, Dalzell JR, Tsorlalis IK, McConnachie A, Preiss D, Anker SD, Sattar N, Petrie MC, Gardner RS, McMurray JJ. The incremental prognostic and clinical value of multiple novel biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016 Dec;18(12):1491-1498.
- 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, Danihel V, Svirglerova J, Nalos L, Matejovic M, Stengl M. Heart-rate variability depression in porcine peritonitis-induced sepsis without organ failure. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017 May;242(9):1005-1012.

- 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.
- Kaufmann D, Raczak G, Szwoch M, Kozłowski D, Kwiatkowska J, Lewicka E, Daniłowicz-Szymanowicz L. Could autonomic nervous system parameters be still helpful in identifying patients with left ventricular systolic dysfunction at the highest risk of all-cause mortality? *Cardiol J.* 2019 Jul 1.
- Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Nov 1;26(5):1257-63.
- Kiilavuori K, Toivonen L, Naveri H, Leinonen H. Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J.* 1995;16:490–5.
- Kuniyoshi RR, Martinelli M, Negrão CE, Siqueira SF, Rondon MU, Trombetta IC, Kuniyoshi FH, Laterza MC, Nishioka SA, Costa R, Tamaki WT, Crevelari ES, Peixoto Gde L, Ramires JA, Kalil R. Effects of cardiac resynchronization therapy on muscle sympathetic nerve activity. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014 Jan;37(1):11-8.
- La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998 Feb 14;351(9101):478-84.
- La Rovere MT, Maestri R, Robbi E, Caporotondi A, Guazzotti G, Febo O, Pinna GD. Comparison of the prognostic values of invasive and noninvasive assessments of baroreflex sensitivity in heart failure. *J Hypertens.* 2011 Aug;29(8):1546-52.

- 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.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
- Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation* 2004;109:120–4.
- Linderoth B, Foreman RD. Physiology of spinal cord stimulation: review and update. *Neuromodulation.* 1999 Jul;2(3):150-64.
- 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.
- Malfatto G, Branzi G, Riva B, Sala L, Leonetti G, Facchini M. Recovery of cardiac autonomic responsiveness with low-intensity physical training in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:159–66.
- Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation.* 2005 May 31;111(21):2837-49.

- Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G 4th. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*. 1992 Feb;85(2):790-804.
- Mano T. (2017) Introduction to Sympathetic Microneurography. In: Iwase S., Hayano J., Orimo S. (eds) *Clinical Assessment of the Autonomic Nervous System*. Springer, Tokyo.
- Marin-Neto JA, Pintya AO, Gallo Júnior L, Maciel BC. Abnormal baroreflex control of heart rate in decompensated congestive heart failure and reversal after compensation. *Am J Cardiol*. 1991 Mar 15;67(7):604-10.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965 Nov 19;150(3699):971-9.
- Merlet P, Benvenuti C, Moyses D, Pouillart F, Dubois-Randé JL, Duval AM, Loisançe D, Castaigne A, Syrota A. Prognostic value of MIBG imaging in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 1999 Jun;40(6):917-23.
- Moore R, Groves D, Nolan J, Scutt D, Pumpura 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.
- Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Prpa A, Maestri R, Febo O, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation*. 1997;96(10):3450-8.
- 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.
- Murphy DF, Giles KE. Dorsal column stimulation for pain relief from intractable angina pectoris. *Pain*. 1987 Mar;28(3):365-368.
- Naar J, Jaye D, Linde C, Neuzil 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.
- Nakata T, Nakajima K, Yamashina S, Yamada T, Momose M, Kasama S, Matsui T, Matsuo S, Travin MI, Jacobson AF. A pooled analysis of multicenter cohort studies of (123)I-mIBG imaging of sympathetic innervation for assessment of long-term prognosis in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Jul;6(7):772-84.
- Norrsell H, Eliasson T, Mannheimer C, Augustinsson LE, Bergh CH, Andersson B, Waagstein F, Friberg P. Effects of pacing-induced myocardial stress and spinal cord stimulation on whole body and cardiac norepinephrine spillover. *Eur Heart J*. 1997 Dec;18(12):1890-6.
- Odenstedt J, Linderoth B, Bergfeldt L, Ekre O, Grip L, Mannheimer C, Andrell P. Spinal cord stimulation effects on myocardial ischemia, infarct size, ventricular arrhythmia, and noninvasive electrophysiology in a porcine ischemia-reperfusion model. *Heart Rhythm*. 2011;8:892-8.

Okwose NC, Bouzas-Cruz N, Fernandez OG, Koshy A, Green T, Woods A, Robinson-Smith N, Tovey S, Mcdiarmid A, Parry G, Schueler S, Macgowan GA, Jakovljevic DG. Validity of Hemodynamic Monitoring Using Inert Gas Rebreathing Method in Patients With Chronic Heart Failure and Those Implanted With a Left Ventricular Assist Device. *J Card Fail.* 2021 Apr;27(4):414-418.

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.

Osterziel KJ, Hanlein D, Willenbrock R, Eichhorn C, Luft F, Dietz R. Baroreflex sensitivity and cardiovascular mortality in patients with mild to moderate heart failure. *Br Heart J.* 1995;73(6):517-22.

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.

Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol.* 1993 Mar 25;71(9):3C-11C.

Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Jul;20(1):248-54.

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.
- Premchand RK, Sharma K, Mittal S, Monteiro R, Dixit S, Libbus I, DiCarlo LA, Ardell JL, Rector TS, Amurthur B, KenKnight BH, Anand IS. Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure: results of the ANTHEM-HF trial. *J Card Fail.* 2014 Nov;20(11):808-16.
- Rector TS, Olivari MT, Levine TB, Francis GS, Cohn JN. Predicting survival for an individual with congestive heart failure using the plasma norepinephrine concentration. *Am Heart J.* 1987 Jul;114(1 Pt 1):148-52.
- Saavedra MJ, Romero F, Roa J, Rodríguez-Núñez I. Exercise training to reduce sympathetic nerve activity in heart failure patients. A systematic review and meta-analysis. *Braz J Phys Ther.* 2018 Mar-Apr;22(2):97-104.
- 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.
- Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol*. 1988 Jun 1;61(15):1292-9.
- Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann DL. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail*. 1996 Sep;2(3):243-9.
- 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.
- Schwartz PJ, De Ferrari GM, Sanzo A, Landolina M, Rordorf R, Raineri C, Campana C, Revera M, Ajmone-Marsan N, Tavazzi L, Odero A. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure: first experience in man. *Eur J Heart Fail*. 2008 Sep;10(9):884-91.
- Simpson EL, Duenas A, Holmes MW, Papaioannou D, Chilcott J. Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009 Mar;13(17):iii, ix-x, 1-154.
- Simpson P. Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha 1 adrenergic response. *J Clin Invest*. 1983 Aug;72(2):732-8.
- Southerland EM, Milhorn DM, Foreman RD, Linderoth B, DeJongste MJ, Armour JA, Subramanian V, Singh M, Singh K, Ardell JL. Preemptive, but not reactive, spinal cord stimulation mitigates transient ischemia-induced myocardial infarction via cardiac adrenergic neurons. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Jan;292(1):H311-7.

- Spinelli A, Lanza GA, Calcagni ML, Sestito A, Sgueglia GA, Di Monaco A, Bruno I, Lamendola P, Barone L, Giordano A, Crea F. Effect of spinal cord stimulation on cardiac adrenergic nerve function in patients with cardiac syndrome X. *J Nucl Cardiol*. 2008 Nov-Dec;15(6):804-10.
- Spitaleri G, Lupón J, Domingo M, Santiago-Vacas E, Codina P, Zamora E, Cediél G, Santemas 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.
- Torre-Amione G, Alo K, Estep JD, Valderrabano M, Khalil N, Farazi TG, Rosenberg SP, Ness L, Gill J. Spinal cord stimulation is safe and feasible in patients with advanced heart failure: early clinical experience. *Eur J Heart Fail*. 2014 Jul;16(7):788-95.
- 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, Bibeovski S, Fakhry I, Sica DA, Van Wagener 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.

Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Galle E, Rogers T, Abraham WT. Baroreflex Activation Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jul 7;76(1):1-13.

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.

9. PŘILOŽENÉ ORIGINALNÍ PRÁCE

Příloha 1

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.** **(Original research article).**

Příloha 2

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. (Research letter).**

Příloha 3

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. (Original research article).**