

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta

Studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Jaroslav Kudlička

Elektrická stabilita srdce při hypotermií navozených změnách plazmatické koncentrace K^+ a modulaci autonomního nervového systému renální denervací.

Electrical stability of the heart during hypothermia-induced potassium plasmatic level changes and after modulation of the autonomic nervous system by renal denervation.

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc., MBA

Praha, 2017

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, 23. 10. 2017

MUDr. Jaroslav Kudlička

podpis

Identifikační záznam:

KUDLIČKA Jaroslav. *Elektrická stabilita srdce při hypotermii navozených změnách plazmatické koncentrace K^+ a modulaci autonomního nervového systému renální denervací. [Electrical stability of the heart during hypothermia-induced potassium plasmatic level changes and after modulation of the autonomic nervous system by renal denervation]*. Praha, 2017. 90 s., 2 přílohy. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Fyziologický ústav. Školitel Otomar Kittnar.

Abstrakt

Maligní komorové arytmie jsou častou příčinou náhlé smrti srdeční. Mírná terapeutická hypotermie (MTH) je rutinně využívána v poresuscitační péči pro předpokládané neuroprotektivní účinky. Avšak bezpečnost MTH z hlediska elektrické stability srdce dosud nebyla uspokojivě prokázána. Také zvýšený tonus sympatického nervového systému u pacientů se srdečním selháním přispívá k vyššímu výskytu maligních komorových arytmií. Cílem této práce bylo ověření předpokladu bezpečnosti MTH stran vyvolatelnosti fibrilace komor (VF) na biomodelu prasete, zejména ve vztahu ke spontánním změnám kalemie a QT intervalu. Dále jsme předpokládali, že renální denervace (RDN) by mohla snížit vyvolatelnost VF u biomodelu prasete.

V první části práce bylo použito 6 biomodelů, u kterých byla v celkové anestezii navozena MTH pomocí mimotělního oběhu. Vyvolatelnost VF byla studována programovanou ventrikulární stimulací z hrotu pravé komory (8 základních stimulů s dalšími až 4 extrastimuly) vždy třikrát u každého biomodelu za následujících podmínek: během normotermie (NT), po dosažení teploty jádra 32 °C (HT) a po dalších 60 minutách stabilní hypotermie (HT60). Byla měřena vyvolatelnost VF, efektivní refrakterní perioda komor (ERP), interval QTc a kalemie. V druhé části práce byla stejnou metodikou provedena kontrolovaná elektrofyziologická studie u 6 biomodelů 40 dní po RDN (skupina RDN) a u 6 zdravých zvířat (kontrolní skupina). Vyvolatelnost VF byla testována vždy třikrát u každého biomodelu za použití mimotělního okruhu pro hemodynamickou podporu. Dále byla měřena klidová tepová frekvence (HR), intervaly PQ, QT a ERP. Technický úspěch RDN byl hodnocen histologickým vyšetřením.

Počínaje normotemií 38,7 (IQR 38,2; 39,8) °C bylo dosaženo HT během 54 (39; 59) minut a teplota jádra byla dále udržována konstantní. Vyvolatelnost VF byla 100% (18/18 pokusů) u NT, 83% (15/18) po dosažení HT ($P = 0,23$) a 39% (7/18) u HT60 ($P = 0,0001$) za použití stejného protokolu. Obdobně se ERP prodloužila ze 140 (130; 150) ms při NT na 206 (190; 220) ms při dosažení HT ($P < 0,001$) a zůstala konstantní v HT60 (206 (193; 220) ms). QTc interval byl nepřímo úměrný tělesné teplotě a prodloužil se z 376 (362; 395) ms při NT na 570 (545; 599) ms při HT ($P < 0,0001$). Plazmatická hladina draslíku se měnila spontánně: během ochlazování se snížila z výchozí hodnoty 4,1 (3,9; 4,8) na 3,7 (3,4; 4,1) mmol/l při HT ($P < 0,01$), poté se začala zvyšovat a vracet k výchozí hodnotě v HT60 (4,6 (4,4; 5,0) mmol/l, $P = \text{NS}$).

Podle histologických nálezů byla RDN úspěšně provedena u všech biomodelů. Při srovnání obou skupin byla klidová HR v skupině RDN nižší: 79 (58; 88) vs. 93 (72; 95) tepů za minutu ($P = 0,003$); PQ interval byl delší v skupině RDN: 145 (133; 153) vs. 115 (113; 120) ms ($P < 0,0001$) a QTc intervaly byly srovnatelné: 402 (382; 422) ms u RDN vs. 386 (356; 437) ms u kontrolní skupiny ($P = 0,1$). ERP byla signifikantně prodloužena u skupiny RDN: 159 (150; 169) vs. 140 (133; 150) ms ($P = 0,001$), avšak vyvolatelnost VF byla stejná (18/18 vs. 18/18 pokusů).

Podle naší práce MTH nezvyšuje riziko vzniku VF u biomodelu prasete. Navíc v kombinaci s normokalemii má MTH antiarytmický účinek i přes prodloužený QTc interval. RDN snížila tonus sympatického nervového systému, avšak elektrofyziologická studie neprokázala snížení vyvolatelnosti VF u biomodelů po RDN.

Klíčová slova: fibrilace komor, mírná terapeutická hypotermie, renální denervace, hypokalemie, QT interval.

Abstract

Malignant ventricular arrhythmias are a common cause of sudden cardiac death. Moderate therapeutic hypothermia (MTH) is routinely used in post-resuscitation care for anticipated neuroprotective effects. However, the safety of MTH in terms of the electrical stability of the heart has not been satisfactorily proved yet. Also, the increased sympathetic tone in patients with heart failure contributes to a higher incidence of malignant ventricular arrhythmias. The aim of this work was to verify the safety of MTH as regards the inducibility of ventricular fibrillation (VF) in the pig biomodel, especially in relation to spontaneous changes in the kalemia and QT interval. Furthermore, we assumed that renal denervation (RDN) could reduce the inducibility of VF.

In the first part of the thesis, the extracorporeal cooling was introduced in fully anesthetized swine ($n = 6$) to provide MTH. Inducibility of VF was studied by programmed ventricular stimulation (8 basic stimuli with up to 4 extrastimuli) three times in each biomodel under the following conditions: during normothermia (NT), after reaching the core temperature $32\text{ }^{\circ}\text{C}$ (HT) and after another 60 minutes of stable hypothermia (HT60). VF inducibility, effective ventricular refractory period (ERP), QTc interval, and potassium plasma level were measured. In the second part of the thesis, a controlled electrophysiological study was performed in 6 biomodels 40 days after RDN (RDN group) and in 6 healthy animals (control group). Inducibility of VF was tested three times for each biomodel using peripheral extracorporeal membrane oxygenation for hemodynamic support. Furthermore, resting heart rate (HR), PQ and QT intervals, and ERP were measured. The technical success of the RDN was evaluated by histological examination.

Starting at normothermia of 38.7 (IQR 38.2 ; 39.8) $^{\circ}\text{C}$, HT was achieved within 54 (39; 59) minutes and the core temperature was further maintained constant. Overall, the inducibility of VF was 100% (18/18 attempts) at NT, 83% (15/18) after reaching HT ($P = 0.23$) and 39% (7/18) at HT60 ($P = 0.0001$) using the same protocol. Similarly, ERP prolonged from 140 (130; 150) ms at NT to 206 (190; 220) ms when reaching HT ($P < 0.001$) and remained 206 (193; 220) ms at HT60. QTc interval was inversely proportional to the core temperature and extended from 376 (362; 395) at NT to 570 (545; 599) ms at HT ($P < 0.0001$). Kalemia changed spontaneously: decreased during cooling from 4.1 (3.9; 4.8) to 3.7 (3.4; 4.1) mmol/L at HT ($P < 0.01$), then began to increase and returned to baseline level at HT60 (4.6 (4.4; 5.0) mmol/L, $P = \text{NS}$).

According to histological findings, RDN procedure was successfully performed in all biomodels. Comparing the groups, basal HR was lower in RDN group: 79 (58; 88) vs. 93 (72; 95) beats per minute ($P = 0.003$); PQ interval was longer in RDN group: 145 (133; 153) vs. 115 (113; 120) ms ($P < 0.0001$) and QTc intervals were comparable: 402 (382; 422) ms in RDN vs. 386 (356; 437) ms in control group ($P = 0.1$). ERP was prolonged significantly in RDN group: 159 (150; 169) vs. 140 (133; 150) ms ($P = 0.001$), but VF inducibility was the same (18/18 vs. 18/18 attempts).

We can conclude that MTH does not increase the risk of VF in the pig biomodel. In addition, combined with normokalemia, MTH exerts an antiarrhythmic effect despite prolonged QTc interval. RDN reduced the sympathetic nerve system tone, but the electrophysiological study did not prove a decrease of VF inducibility after RDN.

Keywords: ventricular fibrillation, mild therapeutic hypothermia, renal denervation, hypokalemia, QT interval.

Obsah

1. Literární úvod a přehled problematiky	8
1.1. Fibrilace komor	8
1.1.1. Úvod	8
1.1.2. Patofyziologie	8
1.1.3. Etiologie	9
1.1.4. Epidemiologie	21
1.1.5. Prognóza	22
1.1.6. Predisponující změny na EKG	23
1.1.7. Defibrilace	23
1.2. Terapeutická hypotermie	25
1.2.1. Tělesná teplota	25
1.2.2. Řízení tělesné teploty	26
1.2.3. Hypotermie a její rozdělení	27
1.2.4. Terapeutická hypotermie	28
1.3. Autonomní inervace srdce	38
1.3.1. Extrinzická část ANS	39
1.3.2. Intrinzická část ANS	39
1.3.3. Vliv ANS na srdeční elektrofyzilogii	40
1.3.4. Normální autonomní tonus a srdeční elektrofyzilogie	40
1.3.5. Měření autonomní nervové aktivity	41
1.3.6. ANS a komorové tachyarytmie	42
1.3.7. Komorové arytmie a neurální ablace	43
1.3.8. Renální denervace	44
2. Hypotézy a cíle	45
2.1. Hypotézy	45
2.2. Cíle	45
3. Metodika	46
3.1. Elektrofyzilogická studie u mírné až střední terapeutické hypotermie	46
3.1.1. Anestezie a monitorace	46
3.1.2. Elektrofyzilogická studie	49
3.1.3. Protokol	50

3.1.4.	Statistika.....	51
3.2.	Elektrofyzilogická studie po renální denervaci	51
3.2.1.	Anestezie a monitorace	52
3.2.2.	Renální denervace	52
3.2.3.	Kardiopulmonální bypass	53
3.2.4.	Elektrofyzilogická studie	54
3.2.5.	Získávání dat	54
3.2.6.	Statistika.....	55
4.	Souhrn výsledků.....	56
4.1.	Elektrofyzilogická studie u mírné až střední terapeutické hypotermie	56
4.2.	Elektrofyzilogická studie po renální denervaci	57
5.	Diskuse	62
5.1.	Elektrofyzilogická studie u mírné až střední terapeutické hypotermie	62
5.2.	Elektrofyzilogická studie po renální denervaci	64
6.	Závěr	67
7.	Literatura	68
8.	Přílohy.....	90

1. Literární úvod a přehled problematiky

1.1. Fibrilace komor

1.1.1. Úvod

Fibrilace komor (VF) je život ohrožující srdeční arytmie, při které je koordinovaná kontrakce myokardu srdečních komor nahrazena vysokofrekvenční dezorganizovanou excitací, což vede k selhání srdce jako pumpy. VF je nejčastější arytmií rozpoznanou u pacientů se srdeční zástavou, v přednemocniční péči je VF identifikována jako původní rytmus u 65 až 85% pacientů s náhlou zástavou oběhu. Neléčená VF obvykle končí smrtí během několika minut.

1.1.2. Patofyziologie

VF se vyskytuje v celé řadě klinických situací, ale nejčastěji je spojována s onemocněním koronárních tepen (ischemickou chorobou srdeční). VF může být příčinou náhlé smrti v rámci akutního koronárního syndromu nebo následně v důsledku poinfarktového zjizvení (Warnes C. A., Roberts W. C., 1984). Rovněž komorové tachykardie (VT) se mohou zvrhnout ve VF. Intracelulární akumulace vápníku, působení volných radikálů, metabolické změny a autonomní modulace jsou důležité vlivy na vývoj VF během akutní myokardiální ischemie.

VF může vzniknout několika způsoby, například vznikem komorové extrasystoly v průběhu vzestupné fáze vlny T (Anthony R. *et al.*, 2008). Takto vzniklý impuls se může chaoticky šířit myokardem přes buňky v různé refrakterní fázi a vytvořit tak reentrantní vzory, které se dále dělí na mnohočetné víry zvyšující dezorganizaci produkci vysokofrekvenční aktivace svalových vláken myokardu. Následně srdce ztrácí schopnost pumpovat krev, což vytvoří globální ischemii myokardu a udržuje bludný kruh vedoucí ke smrti.

Na elektrokardiogramu (EKG) se VF projevuje jako chaotická nepravidelná křivka. Křivka je zpočátku hrubá (tzv. hrubovlnná VF) a postupem času se stává jemnější se zvyšující se dezorganizací depolarizace komorového myokardu.

Dochází ke snižování amplitudy napětí, EKG křivka se oplošťuje a také klesá pravděpodobnost úspěšné defibrilace (Menegazzi J. J. *et al.*, 2004).

1.1.3. Etiologie

1.1.3.1. Ischemická choroba srdeční

Ischemická choroba srdeční (ICHS) je nejčastějším etiologickým faktorem predisponujícím pacienty ke vzniku VF. K srdeční zástavě při komorových arytmiích může dojít u akutní ischemie nebo v nepřítomnosti poruchy koronárního průtoku v důsledku jizev z předchozího infarktu myokardu. Po infarktové jizvě může sloužit jako ohnisko řetězcích se komorových tachyarytmií, k čemuž může dojít krátce po infarktu či o mnoho let později. Některé studie spojují výskyt symptomatické a asymptomatické ischemie myokardu s rizikem arytmií (Bikkina M. *et al.*, 1992; Sharma B. *et al.*, 1987). Pacienti přeživší mimonemocniční zástavu oběhu jsou vystaveni vyššímu riziku opakování srdeční zástavy při zvýšeném výskytu tichých depresí ST-segmentu (Cobb L. *et al.*, 1975).

Reperfuze ischemického myokardu angioplastikou nebo trombolýzou může vyvolat přechodnou elektrickou nestabilitu několika různými mechanismy. Jeden z nich, spasmus koronární tepny, vystavuje myokard poškození jak ischemií, tak reperfuzí. Mezi možné mechanismy spasmu koronárních tepen patří dysbalance autonomního nervového systému, zejména zvýšení alfa-adrenergní aktivity a potlačení vlivu vagální aktivity, a humorální faktory, zejména ty, které podporují aktivaci a agregaci trombocytů.

Neaterosklerotické abnormality věnčitých tepen jsou také spojeny se zvýšeným výskytem náhlé smrti. Mezi ně řadíme vrozené léze, embolie, arteritidy a mechanické abnormality jako aneurysma koronární tepny.

Pokud je k dispozici dokumentace předcházejícího srdečního rytmu, často se ukazuje, že fibrilaci komor předchází rychlá VT. U pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční je monomorfní VT nejčastějším předchůdcem VF. Mezi další faktory spojené se zvýšeným rizikem VF se řadí časté komorové extrasystoly, zejména

polymorfní, a ty s krátkými vazebnými intervaly po QRS komplexu, tzv. R-on-T fenomén (Bigger J. *et al.*, 1984).

I přesto, že mnozí lidé mají anatomické a funkční srdeční substráty, které je predisponují ke komorovým arytmiím, jen u malého procenta se rozvine VF. Ke vzniku VF je většinou nutná přítomnost regionální ischemie, systolická dysfunkce levé komory a přechodné události, jako je například acidóza, hypoxémie, změna napětí srdeční stěny, metabolické poruchy či užití excitační drogy.

Odhaduje se, že 3 až 9% případů VT a VF se vyskytuje v nepřítomnosti ischemie myokardu. Až 1% pacientů s mimonemocniční zástavou srdce mají idiopatickou VF bez rozpoznané strukturální choroby srdce (Tung R. T. *et al.*, 1994). Až 15% pacientů mladších 40 let, u kterých vznikla VF, nemá strukturální onemocnění srdce.

1.1.3.2. Neischemické kardiomyopatie

Pacienti s neischemickou kardiomyopatií tvoří druhou nejpočetnější skupinu pacientů s výskytem VF, což představuje zhruba 10% případů. Mezi neischemické kardiomyopatie řadíme dilatační a hypertrofickou kardiomyopatii a dalších vzácnější formy.

1.1.3.3. Dilatační kardiomyopatie

Dilatační kardiomyopatie (DCM) se stává stále běžnější s ročním výskytem odhadovaným na cca 7,5 na 100 000 případů. Prognóza těchto pacientů, u kterých již došlo ke vzniku VF, je velmi špatná, roční mortalita dosahuje 10 až 50% v závislosti na funkční třídě podle New York Heart Association.

DCM je klinický syndrom s různou etiologií, včetně idiopatické, virové, autoimunitní, genetické nebo toxické (například abusus alkoholu). Převažujícím mechanismem náhlé smrti u pacientů s DCM jsou komorové tachyarytmie, ačkoliv byly také pozorovány bradyarytmie a elektromechanické disociace, a to zejména

u pacientů s pokročilou dysfunkcí levé komory (LARSEN L. *et al.*, 1993). Rozsáhlá subendokardiální fibróza vede k dilataci levé komory a následné genezi řetězcích se tachyarytmií jako substrátu pro vznik VF.

Ke zvýšenému riziku VF v této populaci přispívá několik faktorů. Nejdůležitějším hemodynamickým prediktorem je zvýšení enddiastolického tlaku levé komory a následné zvýšené napětí srdeční stěny. Dalšími důležitými faktory jsou zvýšený tonus sympatiku, neurohumorální aktivace a dysbalance elektrolytů. Mnohé léky používané při léčbě srdečního selhání jako antiarytmika, inotropika a diuretika mají proarytmické účinky.

Genetické příčiny DCM jsou nesčetné, bylo identifikováno mnoho genů, včetně těch, které kódují aktin, myosin a troponin. Většina familiárních DCM se dědí autosomálně dominantním způsobem s přenosem mutací ovlivňujících proteiny tvořící srdeční sarkomery. Je zajímavé, že geny, jako je PSEN1 a PSEN2, které jsou odpovědné za časný nástup Alzheimerovy choroby, jsou rovněž zapojeny v etiopatogenezi DCM. X-vázaná dědičnost DCM byla popsána u pacientů s mutacemi v genu DMD a genu TAZ (Barthův syndrom). Autosomálně recesivní dědičnost byla popsána u mutací genu TNNT3, který kóduje kardiální troponin I.

1.1.3.4. Hypertrofická kardiomyopatie

Hypertrofická kardiomyopatie (HCM) je obvykle autozomálně dominantní, neúplně penetrační genetická porucha v důsledku mutace v jednom z mnoha (> 45) genů, které kódují proteiny sarkomery myokardu. Z popsaných genetických abnormalit jsou mutace v genech kódující beta-myosin těžkých řetězců (MYH7), srdeční troponin T (TNNT2), myosin vázající protein C (MYBPC3) a srdeční troponin I.

Mutace v těchto čtyřech genech představují přibližně 90% všech HCM. Výskyt VF v této populaci je 2-4% ročně u dospělých a 4-6% za rok u dětí a dospívajících. HCM je nejčastější příčinou vzniku VF před dosažením věku 30 let.

Mechanismus VF u HCM není zcela objasněn. Komorové arytmie u HCM jsou pravděpodobně výsledkem existence substrátu elektrické nestability a neuspořádaného

vedení depolarizace kardiomyocytů v důsledku abnormální architektury myokardu levé komory. Rovněž intramurální koronární nemoc vede k epizodickým ischemiím myokardu a následnému vzniku nekróz a fibróz jako potenciálnímu substrátu pro VT nebo VF (Maron B. J. *et al.*, 1986).

Drtivá většina mladých lidí s HCM zemře náhlou smrtí bez jiných předchozích projevů HCM. Ke vzniku VT či VF většinou dochází po intenzivní zátěži. Pozátěžový pokles systémového krevního tlaku a redistribuce krevního toku vyvolají rovněž pokles perfuzního gradientu myokardu, při kterém může dojít k srdeční ischemii a vzniku maligních arytmí. HCM je nejčastější příčinou VF u sportovců, a proto je hlavním diagnostickým cílem při vyšetřování sportovců (Group H. a. C. A. S., 2002).

1.1.3.5. Arytmogenní kardiomyopatie/dysplázie pravé komory (ARVC/D)

ARVC/D je charakterizována úbytkem svaloviny pravé komory a záměnou za vazivovou a tukovou tkáň (Corrado D. *et al.*, 1997). Genetika ARVC/D je velmi různorodá. K dnešnímu dni bylo identifikováno 8 genů (TGFB3, RYR2, DSP, PKP2, DSG2, TMEM43 a JUP) a další 4 lokusy (14q12-q22, 2q32.1-32.3, 10p14-p12, a 10q22) podílející se na této kardiomyopatii. Dědičnost je autosomálně dominantní s neúplnou penetrací. Těchto 8 genů je považováno za odpovědné u přibližně 42,5% případů z celkového množství ARVC/D (Pilichou K. *et al.*, 2006). Většina z genetických mutací se týká desmosomální abnormality.

Pacienti s ARVC/D, častěji muži, mohou mít známky a příznaky spojené s hypertrofií a dilatací pravé komory, často se setrvalými monomorfními VT s tvarem blokády levého raménka Tawarova a srdeční osou pohybující se v rozmezí mínus 90 až 100°. Méně často se u pacientů vyskytují polymorfní VT. Síňové arytmie mohou být přítomny až u 25% pacientů. Roční míra incidence VF u pacientů s ARVC/D jsou přibližně 2%.

Synkopa a náhlá smrt u ARVC/D jsou často spojeny s fyzickým výkonem. Náhlá smrt, jejíž výskyt je nejvyšší u pacientů ve věku 30 až 50 let, je často prvním projevem této nemoci.

Nejběžnější EKG abnormalitou u ARVC/D je inverze vlny T ve svodech V1 až V3. Epsilon vlny jsou vidět s ostrými hroty v segmentu ST ve svodech V1 nebo V2. Ve V1 mívá vlna S zpožděný nástup, což je specifickým znakem ARVC/D.

Diagnózu lze potvrdit pomocí echokardiografie nebo ještě lépe kardiální magnetickou rezonancí. Mapování pravé komory lze provést pomocí trojrozměrného (3D) mapovacího elektrofyziologického systému a může ukázat na přítomnost oblastí s nízkou voltáží (charakteristické pro jizvy nebo infiltrace tuku).

1.1.3.6. Chlopenní vady

1.1.3.6.1. Aortální stenóza

Před zavedením chirurgické léčby onemocnění srdečních chlopní, byl u pacientů s progresivní stenózou aortální chlopně poměrně častý výskyt náhlé srdeční smrti (SCD). Mechanismus SCD u pacientů s významnou aortální stenózou je nejasný. VF tvoří až 20% úmrtí pacientů po náhradě aortální chlopně a zůstává druhou nejčastější příčinou úmrtí po operaci v této populaci. Výskyt VF po náhradě aortální chlopně je nejvyšší v prvních 3 týdnech po operaci a poté trvá zvýšené riziko dalších 6 měsíců.

1.1.3.6.2. Ostatní chlopenní vady

U pacientů s chronickou aortální insuficiencí se rozvíjí příznaky srdečního selhání v důsledku postupné dilatace a remodelace levé komory. Při tomto procesu může dojít k tvorbě a následnému řetězení arytmogenních ložisek způsobujících symptomatické komorové arytmie. Po náhradě aortální chlopně lze očekávat snížení smykového napětí na vnitřní stěnu levé komory a snížení možného rizika komorových arytmií.

Výskyt VF u pacientů s mitrálním prolapsem, jehož incidence je 5-7% v běžné populaci, je velmi nízký (Kligfield P. *et al.*, 1987). U významných insuficiencí riziko VF stoupá spolu s celkovou úmrtností.

Stenóza mitrální chlopně se stává v západní populaci stále vzácnější diagnózou v souvislosti s rozvojem a rozšířením antibiotické terapie streptokokových infekcí a prevencí revmatických komplikací. Výskyt VF u významné stenózy mitrální chlopně je velmi vzácný.

1.1.3.7. Vrozené strukturální choroby srdeční

Příčiny SCD u dětí jsou mnohem různorodější než u dospělých. Ze skupiny zahrnující 61 dětí a dospívajících s dokumentovanou VF vyplývá, že 50% případů bylo způsobeno hypertrofickou kardiomyopatií, a 25% výsledkem anomálního odstupu či průběhu levé věnčité tepny. Zbývající případy byly způsobeny aortální stenózou, cystickou mediální nekrózou a obstrukcí tepen SA uzlu (Driscoll D. J., Edwards W. D., 1985).

Mezi vrozené srdeční vady spojené s VF, včetně těch korigovaných, patří následující (Myerburg R. *et al.*, 1998; Semizel E. *et al.*, 2008):

- Fallotova tetralogie
- transpozice velkých tepen
- jedna společná komora
- aortální stenóza
- Marfanův syndrom
- Eisenmengerův syndrom
- vrozený srdeční blok
- Ebsteinova anomálie

Převládajícím mechanismem SCD jsou komorové arytmie. U pacientů s Fallotovou tetralogií je výskyt VT po chirurgické korekci až 10%, incidence

náhlé smrti 2-3%. U Fontanovy korekce jedné společné komory mohou i síňové arytmie způsobit vážnou hemodynamickou kompromitaci a arytmiickou smrt.

Pacienti se sekundární plicní hypertenzí (Eisenmengerův syndrom) mají i přes pokus o korekci anatomických defektů velmi špatnou prognózu. Fatální událostí může být těžká bradykardie nebo VT progredující do VF.

Mezi další vrozená onemocnění spojená s VF patří Kawasakiho syndrom, DCM a myokarditidy. Mezi příčiny VF u dětských pacientů s dříve nerozpoznanými strukturálními srdečními vadami patří hypertrofická kardiomyopatie, vrozené anomálie věnicových tepen a arytmogenní dysplazie pravé komory.

1.1.3.8. Paroxysmální VF nebo krátce vázané torsades de pointes

Paroxysmální familiární VF může být způsobena mutacemi genů SCN5A nebo DPP6. Mutace v genu SCN5A jsou také spojeny s VF v průběhu infarktu myokardu (Bezzina C. R. *et al.*, 2010).

1.1.3.9. Idiopatická VF

Idiopatická VF se spouští komorovými předčasnými stahy, které mohou pocházet z distálních částí srdečního převodního systému jako jsou Purkyňova vlákna, komorové septum, přední stěna pravé komory nebo výtokový trakt pravé komory (RVOT). U pacientů s idiopatickou VF byla zjištěna časná repolarizace nebo J vlny, které jsou spojovány s mutacemi v různých genech iontových kanálů (Watanabe H. *et al.*, 2011). Katetrizační ablace směřující k eliminaci spouštěčů komorových extrasystol může poskytnout dlouhodobou prevenci recidivy idiopatické VF (Knecht S. *et al.*, 2009).

1.1.3.10. Nestrukturální abnormality

Tato skupina zahrnuje primární elektrofyzilogické abnormality, u kterých nemají pacienti žádné zjevné strukturální srdeční onemocnění, a které je předurčují ke vzniku

VT nebo VF (Wever E. *et al.*, 1993). Některé zobrazovací techniky mohou zjistit abnormální funkci sympatického nervového systému. Důležitým vodítkem je anamnéza a rovněž EKG může dopomoci ke stanovení diagnózy.

Mezi příčiny VF u pacientů s dříve nedagnostikovaným nestrukturálním onemocněním srdce patří následující:

- long QT syndrom
- katecholaminergní polymorfni VT (CPKT)
- Wolff-Parkinson-Whiteův (WPW) syndrom
- Brugada syndrom
- primární plicní hypertenze
- commotio cordis (traumatický úder do hrudní stěny způsobující VT / VF)

1.1.3.10.1. Vrozený long QT syndrom

Syndrom vrozeného prodloužení QT intervalu je soubor abnormalit kanálových proteinů v buněčné membráně kardiomyocytů. Mezi nejčastější formy patří poruchy funkce draselných kanálů. Jiné formy mohou zahrnovat poruchy funkce sodných nebo vápenatých kanálů. Vrozené prodloužení QT intervalu je asociováno s těmito genetickými poruchami:

- idiopatický syndrom dlouhého QT
- Romano-Ward syndrom
- Jervell a Lange-Nielsen syndrom (JLNS)
- Andersen-Tawil syndrom
- Timothy syndrom

Vývoj genetiky nicméně mění způsob značení syndromů dlouhého QT intervalu od eponym ke značení číslováním na základě zjištěných podkladových mutací. Například syndrom long QT 1 je způsoben mutací genu KCNQ1. Tato mutace se objevuje u Romano-Ward syndromu i JLNS.

Klinický průběh u syndromů dlouhého QT intervalu je velmi variabilní. U některých pacientů bývá zcela asymptomatický, u dalších vede k rozvoji arytmií torsades de pointes (TdP) se synkopami či náhlou smrtí. V 30% případů je syndrom zjištěn při vyšetřování synkop nebo u pacientů přeživších SCD.

Pacienti s vysokým rizikem vzniku VF zahrnují nemocné s vrozenou hluchotou a ty, u jejichž příbuzných došlo k manifestaci VF. Vznik VF u těchto pacientů je spojen s emocionálním vypětím, sluchovou aurou nebo intenzivní fyzickou aktivitou. Příznaky obvykle začínají v dětství nebo dospívání.

Absence dlouhého QT intervalu na jednom klidovém EKG však tuto diagnózu nevylučuje. Je například možné, že pacient má neúplnou penetranci, která by se manifestovala v kombinaci s léky nebo při změně metabolických podmínek.

Léčba u syndromu dlouhého QT syndromu zahrnuje beta-blokátory, levostrannou hrudní sympatektomii a implantaci interního kardiovertru – defibrilátoru (ICD) (Moss A. J., 1997).

Idiopatický syndrom dlouhého QT je charakterizován tendencí k rozvoji maligní komorové arytmie. Jedná se o vzácné familiární onemocnění.

Romano-Ward syndrom je charakterizován prodloužením QT intervalu, stejně jako abnormalitami vlny T a polymorfními VT. Pacienti mívají synkopy na podkladě spontánně terminujících polymorfních VT, které mohou přecházet do VF a způsobit SCD. Dědí se autosomálně dominantním způsobem s penetrací přibližně 50%. Mutace v genech KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 a KCNE2 jsou společně odpovědné za téměř 100% případů tohoto syndromu.

JLNS se vyznačuje vrozenou percepční hluchotou a prodlouženým QT intervalem. JLNS je způsobena mutací genu KCNQ1 nebo KCNE1 a má autosomálně recesivní způsob dědičnosti. Osoby, které jsou nositeli heterozygotní mutace v těchto genech, mohou být bez příznaků nebo se mohou prezentovat jako Romano-Ward syndrom s normálním sluchem.

Andersen-Tawil syndrom je charakterizován triádou periodické chabé obrny, prodlouženého QT intervalu a dysmorfie tváře. Pacienti s Andersen-Tawil syndromem

mají nízko posazené uši, hypertelorismus, mikrognacii, syndaktylii a malý vzrůst. Mohou mít také mírné poruchy učení (Semizel E. *et al.*, 2008). Tento syndrom je způsoben mutací v genu *KCNJ2*, který kóduje IK1 kanál a dědí se autosomálně dominantním způsobem. Asi polovina postižených pacientů má mutace de novo.

Timothy syndrom je charakterizován přítomností prodlouženého QT intervalu a kožní syndaktylie. Syndaktylie může být jednostranná nebo oboustranná s různým stupněm závažnosti. Dalšími možnými projevy jsou vrozené srdeční vady, charakteristické rysy v obličeji a neurologické postižení. Timothy syndrom je způsoben mutací v genu *CACN1C*, který kóduje alfa podjednotku kalciového kanálu. Obvykle je výsledkem de novo mutace, ale je také přenášena autosomálně dominantním způsobem (Splawski I. *et al.*, 2004).

1.1.3.10.2. Získaný syndrom dlouhého QT

Řada antiarytmik, zejména třídy Ia a třídy III, a dalších léků spolu s abnormalitami elektrolytů mohou způsobit prodloužení QT intervalu s rizikem vzniku TdP. K tomu obvykle dochází při prodloužení QT intervalu při bradykardii a hypokalemii.

QT interval je prodloužený až u 32% pacientů s nitrolebním krvácením, zvláště subarachnoidálním, u kterého ve vzácných případech dochází ke vzniku TdP. Také ischemický iktus nebo intrakraniální trauma může vést k prodloužení QT intervalu.

K abnormalitám elektrolytů, které způsobují prodloužení QT intervalu, patří hypokalemie, hypomagnezémie a hypokalcemie. Tyto abnormality mohou vyplývat z malnutrice spojené s modifikovanými dietami či hladověním. Rovněž změny stavu autonomního nervového systému, například při diabetické neuropatii, mohou způsobit syndrom dlouhého QT intervalu. Další velmi vzácnou příčinou může být těžká hypotyreóza.

Mezi antiarytmika třídy Ia, která způsobují syndrom získaného prodlouženého QT, patří chinidin, disopyramid a prokainamid. Antiarytmika třídy

III způsobující prodloužení QT intervalu jsou následující: sotalol, amiodaron, dofetilid a ibutilid.

Mezi další látky, které mohou způsobit prodloužení QT intervalu, patří následující:

- tricyklická antidepresiva
- fenothiaziny
- haloperidol
- antibiotika (např. erythromycin, sulfmethoxazol / trimethoprim)
- chemoterapeutika (např. pentamidin, antracyklin)
- antagonisty serotoninu (např. ketanserin, zimeldin)
- organofosforové insekticidy

Úplný seznam léků, které mohou prodloužit QT interval, je k dispozici např. na stránce <http://www.crediblemeds.org>.

1.1.3.10.3. Katecholaminergní polymorfní VT (CPKT)

CPKT může být vyvolána emocionálním stresem, extrémním fyzickým zatížením, a také arteficiálním podáním katecholaminů. CPKT mohou být způsobeny mutacemi v genu RYR2 (autosomálně dominantní) nebo CASQ2 gen (autozomálně recesivní) (Priori S. G. *et al.*, 2002). Další lokus byl mapován na chromozomu 7p22-p14. Symptomy, včetně SCD, se obvykle objevují v dětství nebo v časně dospělosti. Většina případů CPKT reaguje na beta-blokátory nebo flekainid (Watanabe H. *et al.*, 2009).

1.1.3.10.4. Wolff-Parkinson-Whitův (WPW) syndrom

WPW syndrom je vzácnou příčinou náhlého úmrtí (Sharma A. D. *et al.*, 1987). Většina případů vzniku VF u pacientů s WPW syndromem je indukována fibrilací síní s rychlou odpovědí komor aktivující přídatnou dráhu. Ve výše uvedené studii mělo 31

pacientů s VF a WPW syndromem anamnézu fibrilace síní nebo atrio-ventrikulární (AV) reentry tachykardie, což se ukázalo být významným predisponujícím faktorem.

WPW syndrom může způsobit mutace v genu PRKAG2, dědí se pravděpodobně autosomálně dominantním způsobem s neúplnou penetrací. Není známo, jaké procento pacientů s WPW má mutaci v tomto genu.

Léčba WPW by měla být pro každého pacienta individuální a je částečně založena na posouzení rizik. Posouzení rizik může být provedeno neinvazivním zátěžovým testem nebo invazivní elektrofyziologickou studií.

U vysoce rizikových pacientů, např. s anamnézou AV reentry tachykardie nebo krátkého RR intervalu během fibrilace síní (<220 ms), se předchází vzniku arytmií přerušením aberantní dráhy katetrizační ablací. Autonomní tonus může ovlivnit vedení přídatnou dráhou, a proto její vyšetření zahrnuje měření nejkratšího preexcitovaného RR intervalu při podávání isoprenalinu (Moore J. P. *et al.*, 2011).

Fibrilace síní u pacientů s WPW může být spojena s rychlou aktivací komor v důsledku rychlého vedení aberantní dráhou s krátkou refrakterní periodou. Látky blokující čistě atrioventrikulární (AV) uzel jako beta-blokátory či non-dihydropyridinové blokátory vápníkových kanálů by neměly být používány samostatně. Zablokování AV uzlu bez vlivu na aberantní dráhu by mohlo zvýšit preferenční vedení aberantní dráhou. Léčiva jako ibutilid, prokainamid a amiodaron jsou užitečná, protože prodlužují antegrádní refrakterní periodu aberantní dráhy a tím zpomalují její vedení. Elektrická kardioverze je preferovanou léčbou pro pacienty s hemodynamickou nestabilitou.

1.1.3.10.5. Brugada syndrom

Tento syndrom náhlého úmrtí byl poprvé popsán bratřími Brugadovými (Brugada P., Brugada J., 1992). Je charakterizován specifickým EKG obrazem bloku pravého raménka Tawarova a elevací ST segmentu ve svodech V1 a V2 bez

strukturální abnormalit srdce (Gussak I. *et al.*, 1999). U hlavního genu spojeného s Brugada syndromem (SCN5A) bylo popsáno téměř 300 mutací (Kapplinger J. D. *et al.*, *et al.*, 2010). Mezi další geny patří GPD1L, CACNA1C, CACNB2, SCN1B, KCNE3, SCN3B a HCN4. Brugada syndrom se dědí autosomálně dominantním způsobem.

Pacienti s tímto syndromem mají vysoké riziko vzniku VF. V nejasných případech může intravenózní podání prokainamidu nebo propafenonu zvýraznit změny na EKG (Wilde A. A. *et al.*, 2002). Sledováním 63 pacientů s tímto syndromem se ukázalo, že asymptomatictí pacienti mají stejné riziko arytmií jako pacienti přeživší SCD.

V další studii léčba amiodaronem, beta-blokátory, nebo kombinací obou, nevykazovala menší riziko úmrtí, zatímco u pacientů s ICD se nevyskytlo žádné úmrtí v důsledku arytmiie. Proto je implantace ICD považována za léčbu volby u Brugada syndromu (Brugada J. *et al.*, 1998).

1.1.4. Epidemiologie

Mnoho epizod VF je nerozpoznaných, proto je obtížné posoudit přesný výskyt. Z přibližně 300 000 případů SCD, které se vyskytují každý rok ve Spojených státech, se až jedna třetina připisuje VF (McNally B. *et al.*, 2011). To představuje výskyt 0,08-0,16% ročně u dospělé populace, což je více než úmrtí na rakovinu plic, rakovinu prsu nebo syndrom získané imunitní nedostatečnosti (AIDS). V dětské populaci k VF dochází s ročním výskytem 1,3-8,5 případů na 100 000 osob, což představuje přibližně 5% všech úmrtí v této skupině.

VF je často prvním projevem ICHS a je zodpovědná za přibližně 50% všech úmrtí na ICHS. VF se často vyskytuje během první hodiny po začátku akutního koronárního syndromu. Vysoký výskyt VF je u určitých populačních podskupin, např. pacientů s chronickým srdečním selháním s ejekční frakcí levé komory pod 30%, v rekonvalescentní fázi po infarktu myokardu nebo u pacientů, kteří přežili srdeční zástavu.

Kardiovaskulární příhody, včetně SCD při VF, se nejčastěji vyskytují v dopoledních hodinách, což může souviset se zvýšenou agregabilitou krevních destiček.

Výskyt VF je vyšší u mužů než u žen v poměru 3:1 (SCHATZKIN A. *et al.*, 1984). Tento poměr obecně odráží vyšší výskyt ICHS u mužů. Výskyt VF odpovídá prevalenci ICHS, přičemž vrchol výskytu je u lidí ve věku 45-75 let. Ve Framinghamské studii byl podíl náhlých úmrtí u ICHS u mužů ve věku 45-54 let 62%, ve věku 55-64 let 58% a ve věku 65-74 let 42% (Gordon T., Kannel W. B., 1971).

1.1.5. Prognóza

Šance na přežití VF jsou závislé na reakci svědků ohledně přivolání pomoci a zahájení kardiopulmonální resuscitace (KPR), rychlé dostupnosti zdravotnického personálu, defibrilátoru a zahájení rozšířené resuscitace s převozem do nemocnice. Přestože pacienti s netraumatickou srdeční zástavou při VF jako prezentujícího se rytmu mají větší šanci na obnovení oběhu než při asystolii či bezpulzové elektrické aktivitě, úspěch je vysoce závislý na čase. Pravděpodobnost úspěchu obecně klesá každou minutou o 2-10%. Časná defibrilace má také vliv na stupeň výsledného neurologického postižení a funkčního zotavení. Hlavním nepříznivým výsledkem je anoxická encefalopatie, která se vyskytuje u 30-80% pacientů. Umístování automatických externích defibrilátorů (AED) a školení veřejnosti v jeho použití včetně telefonicky asistované neodkladné resuscitace (TANR) má potenciál ke zlepšení výsledků SCD (Winkle R. A., 2010).

I za ideálních okolností pouze odhadem 20% osob, u kterých vznikne mimonemocniční srdeční zástava, přežije do propuštění z nemocnice (Lombardi G., Gallagher E. J., 1994). Z dat registrů v České republice je však úspěšnost až dvojnásobná. Emergentní perkutánní koronární intervence (PCI), spolu s mírnou terapeutickou hypotermií (teplota tělesného jádra 32-34 °C po dobu 24 hodin), může příznivě ovlivnit prognózu pacientů s úspěšným obnovením oběhu po mimonemocniční srdeční zástavě (Cronier P. *et al.*, 2011). V současnosti taktéž probíhá studie zjišťující prospěšnost hyperinvazivního přístupu s použitím mechanizované srdeční masáže a mimotělního oběhu (ECMO) jako „mostu“ k provedení PCI u refrakterní srdeční zástavy (Belohlavek J. *et al.*, 2012).

1.1.6. Predisponující změny na EKG

Na EKG můžeme rozpoznat změny, které pomohou identifikovat pacienty v riziku vzniku VF, respektive SCD, jako například (Brugada P., Geelen P., 1996):

- známky akutní ischemie
- prodloužený nebo zkrácený QT interval
- epsilon vlna (arytmogenní kardiomyopatie / dysplazie pravé komory)
- Brugada syndrom
- krátký interval PR, preexcitace
- Wolff-Parkinson-White syndrom
- toxicita digitalisu

1.1.7. Defibrilace

Externí elektrická defibrilace zůstává nejúčinnější léčbou VF. Účelem podaného elektrického výboje je jednotná souběžná depolarizace nadkritického množství excitabilního myokardu. Cílem je přerušování arytmiických okruhů a umožnění inicializace rytmu srdečními pacemakery.

Úspěšnost defibrilace do značné míry závisí na dvou klíčových faktorech: délce trvání VF a metabolickém stavu myokardu. VF obvykle začíná s relativně vysokou amplitudou a frekvencí, postupem času pak degeneruje na menší a menší amplitudu, až po přibližně 15 minutách je na EKG viditelná pouze izoelektrická linie z důvodu vyčerpání energetických rezerv myokardu. Míra úspěšnosti defibrilace se snižuje o 5-10% každou minutou od vzniku VF.

Faktory, které ovlivňují množství potřebné energie pro úspěšnou defibrilaci, jsou následující:

- doba trvání VF
- velikost plochy elektrod

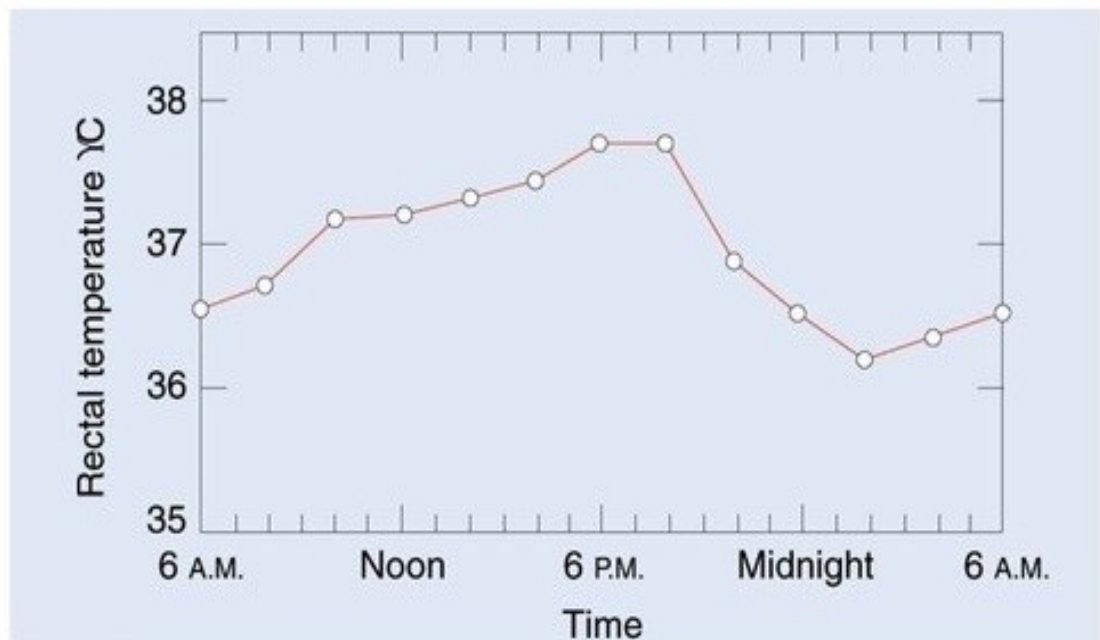
- vzdálenost elektrod od myokardu (zhoršená např. obezitou)
- dosažení co nejmenší impedance mezi elektrodou a povrchem těla použitím vodivé tekutiny (např. u jednorázových nalepovacích elektrod, dostatečné množství vodivého gelu), dostatečná přitlačná síla
- počet předchozích výbojů, které snižují práh defibrilace

V současné době se využívají již výhradně bifázické defibrilátory, u nichž je potřebná energie k úspěšné defibrilaci téměř dvakrát menší než u starších monofázických přístrojů. Pokud se podaří defibrilací obnovit sinusový rytmus, může přesto přetrvávat nízký srdeční výdej v důsledku myokardiálního omráčení (stunningu) a systolické dysfunkce.

1.2. Terapeutická hypotermie

1.2.1. Tělesná teplota

Tělesná teplota v daném okamžiku odráží dynamický rovnovážný stav mezi tvorbou tělesného tepla a tepelnými ztrátami. V různých částech těla se teplota liší, obecně lze říci, že její velikost klesá směrem k povrchu těla a je nejvyšší v tzv. tělesném jádru. Teplota tělesného jádra člověka (intrakraniálně, intrathorakálně a intraabdominálně) je za normálních okolností přísně regulována v rozsahu 36,0 až 37,5 °C (Gisolfi C. V., 2000; Hall J. E., 2015; Wenger C. B., 1995) a zůstává téměř konstantní s výchytkou $\pm 0,6$ °C i při výkyvech okolní teploty v rozsahu 13 °C až 54 °C za velmi nízké vlhkosti. V rámci tohoto fyziologického rozmezí existují interindividuální rozdíly, asi 2 % populace má trvale zvýšenou teplotu, tzv. konstituční hypertermii (Kittnar O., 2011). Tělesná teplota zároveň kolísá v průběhu dne. Zatímco nejvyšší teplota tělesného jádra je pozdě odpoledne a večer, v časných ranních hodinách je nejnižší (Matfin G., Porth C., 2009), Obrázek 1. U žen navíc dochází ke zvýšení tělesné teploty o 0,5 °C během ovulace.



Obrázek 1. Normální diurnální variace teploty v rektu (Matfin G., Porth C., 2009).

1.2.2. Řízení tělesné teploty

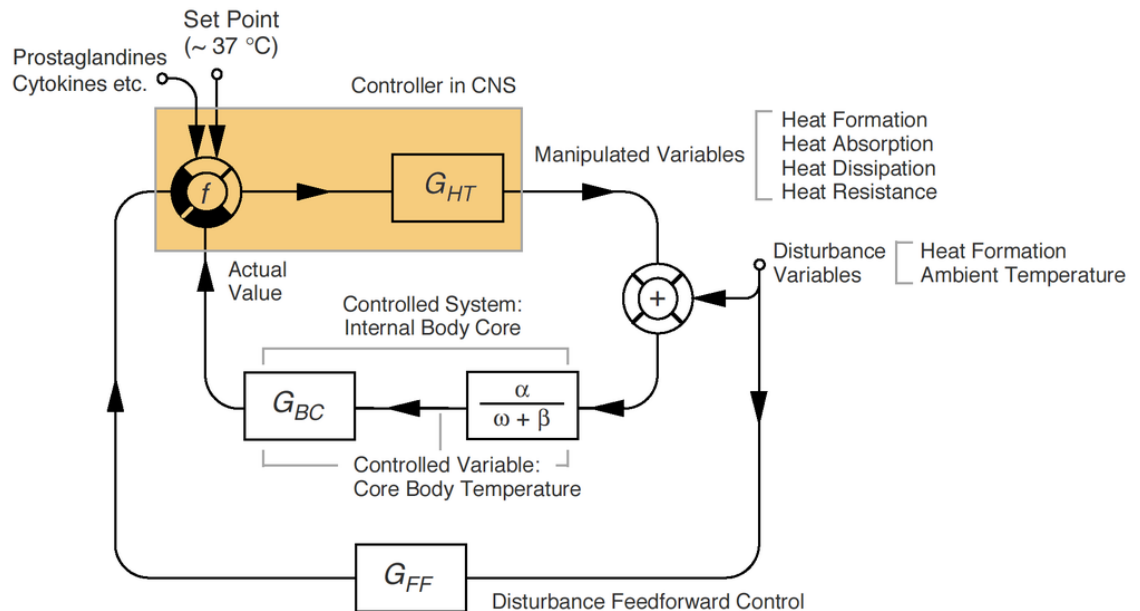
Termoregulace patří mezi základní mechanismy homeostázy. Lidské tělo je adaptováno k životu v rozličných klimatických podmínkách týkajících se změn okolní teploty, vlhkosti a proudění okolního vzduchu. Tato adaptace v širším smyslu spočívá jednak ve fyziologických mechanismech získaných během fylogeneze a také naučených vzorcích chování vycházejících z kulturního vývoje.

Tělesná teplota je regulována zpětnovazebním mechanismem s řídicím centrem v hypothalamu (Obrázek 2). Samo termoregulační centrum se nachází v zadní části hypothalamu v oblasti corpora mammillaria. Neurony termoregulačního centra jsou pouze termoresponzivní, reagují na senzoričké informace z periferních a centrálních termoreceptorů, včetně přední preoptické části hypothalamu. Cílem termoregulace je tzv. set-point, teplota tělesného jádra, ke které probíhá regulace. Jeho hodnota je 37,1 °C, od čehož se odvíjí normální rozsah teploty tělesného jádra 36,0 °C až 37,5 °C. Při teplotě nižší než set-point jsou aktivovány mechanismy sloužící ke snížení tepelných ztrát a produkci tepla (termogenezi), a naopak, jestliže teplota tělesného jádra dosáhne hodnoty vyšší jak set-point, termoregulační centrum se snaží docílit adekvátních tepelných ztrát. Teplota tělesného jádra nad 41 °C, respektive pod 34 °C již znamená ztrátu či poruchu schopnosti zpětnovazebné regulace.

Percepce teploty probíhá pomocí termoreceptorů umístěných v periférii (chladové a tepelné receptory v kůži) a centrálně (přední preoptická část hypothalamu, mesencephalon, prodloužená mícha, páteřní mícha, kolem velkých cév, na zadní straně břišní dutiny). Informace termoreceptorů zprostředkované termoregulačnímu centru vytvářejí přený obraz teploty tělesného povrchu a jádra. Teplotou řízené iontové kanály reprezentované podskupinou tzv. transient receptor potential family (thermo TRP's) jsou součástí periferních i centrálních receptorů (Dhaka A. *et al.*, 2006). Lokální změna propustnosti iontů membrány senzoričkých buněk vede ke změně membránového napětí a tato informace je přenesena do termoregulačního centra pomocí neuronů v gangliích zadních provazců. Poranění

míchy nad úrovní segmentu Th 6 může závažně ovlivnit efektorovou část termoregulace ztrátou možnosti řízení pocení a průtoku krve kůží.

Kromě reflexních a automatických mechanismů termoregulace se uplatňuje také naučené chování reagující na vědomé pocity tepla či chladu. K tomu patří správné polohování těla, respektive abdukce či addukce končetin, výběr vhodného oblečení, snaha o ovlivnění okolního klimatu (regulace topení, klimatizace).



Obrázek 2. Zjednodušené schéma regulace teploty lidského těla (Kanosue K. et al., 2010).

1.2.3. Hypotermie a její rozdělení

Hypotermie je definována jako teplota tělesného jádra (rektální, esofageální nebo tympanická) menší než 35 °C (Kempainen R. R., Brunette D. D., 2004; Mercer J. B., 1998). Jedná se o patologické snížení tělesné teploty, ke které došlo beze změny set-pointu v hypothalamu. Rozlišujeme tyto stupně hypotermie (Polderman K. H., Herold I., 2009):

- mírná hypotermie 34,0 – 35,9 °C

- střední hypotermie 32,0 – 33,9 °C
- středně hluboká hypotermie 30,0 – 31,9 °C
- hluboká hypotermie < 30,0 °C

Podle mechanismu vzniku dělíme hypotermii na akcidentální, navozenou expozicí těla chladnému prostředí bez primárního insultu termoregulace, kdy kompenzační mechanismy nejsou schopny vyrovnat tepelné ztráty, a dále hypotermii terapeutickou, iatrogeně navozenou. Akcidentální hypotermie ohrožuje jinak zdravé osoby v chladné vodě nebo v mokřem oblečení při nízké okolní teplotě. Lidé s poruchou homeostázy pro nemoc (zejména kardiovaskulární a cerebrovaskulární onemocnění, hypothyreóza, po poranění páteřní míchy), malnutrici nebo stáří jsou náchylní k hypotermii i při relativně nízkém poklesu atmosférické teploty. Mezi další rizikové faktory patří alkohol a tlumivé látky, které inhibují pocit chladu, navíc alkohol způsobuje periferní vazodilataci a inhibuje svalový třes.

1.2.4. Terapeutická hypotermie

1.2.4.1. Historie terapeutického využití hypotermie

Počátky využívání terapeutické hypotermie v medicíně při léčbě srdeční zástavy a traumatického poranění mozku a dalších onemocnění se datují do čtyřicátých až šedesátých let 20. století (Bernard S. A. *et al.*, 1997; Botterell E. *et al.*, 1956; Fay T., 1945; Fay T., 1959). V té době se předpokládalo, že hypotermie působí příznivě pouze prostřednictvím snížení metabolického obrátu, což vede k snížené spotřebě kyslíku a glukózy v mozku. Pacienti byli běžně léčeni hlubokou hypotermií (< 30 °C) při chybné představě, že čím větší snížení teploty, tím větší dosažení účinnosti. Kromě toho, teplota tělesného jádra se značně měnila jak mezi pacienty, tak u stejného jedince v důsledku používání nespolehlivých metod chlazení a zahřívání. Mezi nejčastěji používané způsoby chlazení bylo umístění ledu nebo chlazené vody na kůži pacienta, a někdy i otevření oken na odděleních

během zimních měsíců (Lazorthes G., Campan L., 1964). Až do začátku šedesátých let 20. století, byli takto léčeni pacienti hospitalizováni na běžných odděleních, teprve poté se začal rozšiřovat koncept intenzivní péče. Doba trvání chlazení se značně lišila v rozmezí 2 až 10 dnů. Přes výše uvedené nedostatky a používání teplot pod 30 °C (s mnohem vyšším rizikem závažných vedlejších účinků ve srovnání s teplotami nad 30 °C), vyšlo mnoho z těchto studií lépe ve srovnání s "očekávaným výsledkem" nebo historickými kontrolami (Benson D. W. *et al.*, 1959; Rasomoff H. L., 1959; Williams G., JR *et al.*, 1959). S ohledem na obtížný management klinické péče však byly tyto výsledky velmi variabilní.

Na konci šedesátých let však zájem lékařů v použití terapeutické hypotermie upadl. Mezi zveřejněním první dvou kazuistických sdělení popisujících použití terapeutické hypotermie u pacientů po srdeční zástavě a další studií (Benson D. W. *et al.*, 1959; Bernard S. A. *et al.*, 1997; Williams G., JR *et al.*, 1959) je mezera 38 let. To odráží složitost léčby a četné problémy, které vyvstaly při počátcích používání řízeného chlazení. Zájem o terapeutickou hypotermii se začal obnovovat v časných 80. letech publikací pozitivních výsledků z pokusů na zvířatech. V té době bylo získáno mnoho důležitých poznatků ohledně efektivního využívání hypotermie a mechanismů souvisejících s jejími protektivními účinky. Důležitým průlomem bylo zjištění, že neurologický outcome lze zlepšit spíše pomocí mírné až střední hypotermie (31 - 35 °C), než hlubokou hypotermií (< 30 °C) při daleko méně závažných vedlejších účincích. Základem pro tento nový náhled bylo pozorování, že ochranné účinky hypotermie nebyly (alespoň ne výlučně) v důsledku snížené spotřeby kyslíku a glukózy v mozku. Ve skutečnosti jsou mechanismy protektivních účinků hypotermie mnohem komplexnější. Kaskáda destruktivních událostí a procesů začíná na buněčné úrovni v řádu minut až hodin po primárním infarktu. Ten může být ischemické nebo traumatické etiologie. Ischemie může být indukována okluzí tepny, tlakem či edémem nebo jinými mechanismy. Sekundární procesy, které se souhrnně označují jako postresuscitační nemoc či reperfuční poškození, mohou pokračovat hodiny až dny po primárním infarktu a mohou být znovu spouštěny novými epizodami ischemie (Polderman K. H., 2008). Důležitým faktem je, že tyto procesy jsou závislé na teplotě. Jsou stimulovány horečkou, a naopak, jsou zmírněny nebo blokovány mírnou až střední hypotermií. Komplexní

působené terapeutické hypotermie může vysvětlit, proč je klinická účinnost látek ovlivňujících jen jeden z destruktivních procesů mnohem menší (Jastremski M. *et al.* 1989; Silbergleit R. *et al.*, 1999). Druhým důležitým momentem byl vznik a rozvoj jednotek intenzivní péče, což mělo dramatický vliv na léčbu kriticky nemocných pacientů.

1.2.4.2. Změny fyziologických funkcí a vedlejší účinky mírné terapeutické hypotermie

1.2.4.2.1. Třes a periferní vazokonstrikce

U pacientů při vědomí indukuje svalový třes nežádoucí účinky jako zvýšení spotřeby kyslíku a rychlosti metabolismu, nadměrnou dechovou práci, zvýšení srdeční frekvence a spotřeby kyslíku myokardem (De Witte J., Sessler D. I., 2002; Frank S. M. *et al.*, 1993; Frank S. M. *et al.*, 1997; Leslie K., Sessler D. I., 2003; Polderman K. H., Herold I., 2009). V perioperační péči byla hypotermie spojena se zvýšeným rizikem srdečních příhod, a to zejména u starších pacientů s předchozím onemocněním srdce (Frank S. M. *et al.*, 1993; Frank S. M. *et al.*, 1997; Leslie K., Sessler D. I., 2003). Nicméně tyto nepříznivé důsledky jsou spojeny spíše s hemodynamickými a respiračními kompenzačními reakcemi než se svalovým třesem jako takovým. Tyto reakce mohou být do značné míry potlačeny podáním sedativ, anestetik, opioidů či jiných léků v průběhu terapeutické hypotermie (Polderman K. H., Herold I., 2009). Například na rozdíl od tachykardie v důsledku perioperační či akcidentální hypotermie, je srdeční frekvence výrazně snížena v průběhu terapeutické hypotermie (Polderman K. H., Herold I., 2009). Proto je agresivní prevence a léčba svalového třesu velmi žádoucí, neboť podstatně zlepšuje indukci hypotermie a vede k snížení metabolické aktivity a spotřeby kyslíku (Polderman K. H., Herold I., 2009). Vhodná analgosedace také působí periferní vazodilataci, která může usnadnit tepelné ztráty povrchovým chlazením.

Význam adekvátní analgosedace k potlačení reakce na stres při indukované hypotermii je pozorován u zvířecích experimentů, z čehož vyplývá, že některé

neuroprotektivní účinky hypotermie mohou být ztraceny, pokud se chlazení používá u neseďovaných zvířat. Jedna výzkumná skupina nepozorovala žádné ochranné účinky, pokud byla terapeutická hypotermie indukována při globální anoxii u neseďovaných novorozených selat (Thoresen M. *et al.*, 2001). Když byl experiment opakován na stejném modelu za adekvátní sedace, došlo k významnému zlepšení neurologických výsledků (Tooley J. R. *et al.*, 2003). Autoři uzavírají, že stresové účinky hypotermie u zvířat bez analgosedace by mohly zásadně snížit ochranné účinky hypotermie. I když tento jev nebyl dostatečně studován na lidech, zdá se racionální, aby se zabránilo hypotermií navozené stresové reakci.

1.2.4.2.2. Metabolismus, krevní plyny, glukóza, elektrolyty

Hypotermie snižuje metabolický obrat o cca 8% za poklesu teploty jádra o 1 °C společně se snížením spotřeby kyslíku a produkcí oxidu uhličitého. Z toho vyplývá potřeba úpravy nastavení ventilačních parametrů zejména v indukční fázi hypotermie, aby se zabránilo hyperventilační hypokapnii, která může způsobit mozkovou vazokonstrikci. Nadměrná hypokapnie může prohloubit ischemii mozku, zatímco hyperkapnie může způsobit edém mozku (Polderman K. H., Herold I., 2009).

Pro nejpřesnější analýzu by měly být vzorky krve analyzovány za pacientovy skutečné teploty. Toho lze nejnázne dosáhnout měřením pomocí bedside analyzátoru přímo na jednotce intenzivní péče. Není-li to možné, hodnoty krevních plynů lze odhadnout následujícím způsobem. Jestliže je vzorek testován při 37 °C, je doporučováno s poklesem teploty o 1 °C odečíst 5 mmHg u pO₂ a 2 mmHg u pCO₂ a přičíst 0,012 u pH. Tudíž vzorek od pacienta s teplotou v tělesném jádru 33 °C analyzovaný v laboratoři při teplotě 37 °C s výsledky pH 7,45, pCO₂ 35 mm Hg a pO₂ 80 mm Hg by po teplotní korekci měl následující hodnoty: pH 7,50, pCO₂ 27 mm Hg a pO₂ 60 mm Hg.

Hypotermie snižuje citlivost na inzulín a množství inzulínu secernované pankreatem. To může vést k hyperglykémii anebo zvýšení dávek inzulínu potřebného k udržení plasmatické koncentrace glukózy v rámci cílového rozmezí. Trvalá

hyperglykémie může u kriticky nemocných pacientů s neurologickým postižením představovat další riziko, i když optimální cíle pro kontrolu glykémie zůstávají kontroverzní (Povlishock J. T. *et al.*, 1999). Prevence nebo promptní odstranění závažné hyperglykémie by mělo být součástí léčebné strategie. Dále je si třeba uvědomit, že dávky inzulínu potřebné k udržení normoglykémie se velmi pravděpodobně sníží, když je pacient ohříván. Z toho plyne riziko hypoglykemií při opětovném zvýšení citlivosti na inzulín, a to zejména v případě, že je pacient ohříván příliš rychle.

Hypotermie také ovlivňuje plasmatické hladiny iontů. Kombinace hypotermií indukovaného intracelulárního shiftu a tubulární dysfunkce se zvýšeným vylučováním elektrolytů může vést během hypotermie k depleci draslíku, hořčíku a fosfátů (Polderman K. H. *et al.*, 2001). Tyto změny mohou zvýšit riziko maligních arytmií a jiných potenciálně škodlivých komplikací (Soliman H. M. *et al.*, 2003). Existují data, která naznačují, že by hořčík mohl hrát roli při zmírnování různých typů poranění mozku (Soliman H. M. *et al.*, 2003). Hypofosfatémie byla spojena s poruchami dýchání a zvýšeným rizikem infekce (Weisinger J. R., Bellorín-Font E., 1998). V průběhu ohřívací fáze je třeba dbát zvláštní pozornosti stran hyperkalemie, která se může vyvinout v důsledku zpětného uvolnění draslíku z intracelulárního prostoru (Polderman K. H., Herold I., 2009). Hyperkalemii lze zabránit řízeným pomalým ohříváním, což poskytuje zdravým ledvinám čas k vyloučení přebytečného draslíku. U pacientů s anurií či závažným renálním selháním by mělo být zváženo zahájení dialyzační léčby před plánovaným ohříváním.

1.2.4.2.3. Vliv na hemostázu

Mírná hypotermie ovlivňuje hemostatické mechanismy ve prospěch krvácení (Polderman K. H., Herold I., 2009). Tělesná teplota pod 35 °C může způsobit dysfunkci a mírné snížení počtu trombocytů, teplota nižší jak 33 °C dále ovlivňuje koagulační kaskádu, například snížením syntézy a kinetiky enzymatických

koagulačních faktorů a inhibitorů tkáňového aktivátoru plazminogenu (Polderman K. H., Herold I., 2009).

Tyto účinky byly studovány zejména *in vitro*. Klinická pozorování naznačují, že riziko závažného krvácení spojeného s terapeutickou hypotermií je relativně malé. Žádná ze studií u pacientů se srdeční zástavě, kranio cerebrálním traumatu nebo iktu nepoukazuje na závažné problémy s krvácením, i když je třeba zdůraznit, že pacienti se vstupním krvácením byli z klinických studií vyloučeni (Polderman K. H., 2008; Polderman K. H., Herold I., 2009). Schefold a spolupracovníci (Schefold J. C. *et al.*, 2009) vyhodnotili riziko a závažnost krvácení při současném použití mírné hypotermie a systémové trombolýzy. Zjistili, že rizika krvácení byla podobná s historickými kontrolami léčenými pouze trombolitiky, ačkoli byl zřetelný trend použití více transfúzních jednotek při substituci erytrocytů k dosažení cílového hematokritu u pacientů v hypotermii s krvácivými komplikacemi. Nicméně, neurologické výsledky byly výrazně lepší u pacientů léčených trombolitiky a hypotermií, a to i u těch, u kterých došlo ke krvácivým komplikacím (Schefold J. C. *et al.*, 2009). Autoři docházejí k závěru, že rizika krvácení by neměla být považována za důvod k přerušení léčby terapeutickou hypotermií. Pokud jsou prováděny za hypotermie chirurgické zákroky, prvním krokem k zamezení nadbytečných krevních ztrát by měla být transfuze trombocytů. Velmi mírná hypotermie (35 °C) může být bezpečně použita i v případě, že riziko krvácení je vysoké.

1.2.4.2.4. Kardiovaskulární a hemodynamické účinky

Hypotermie má komplexní a mnohdy protichůdné účinky na myokard a jeho kontraktilitu v závislosti na stavu hydratace a analgosedace. Za normálních okolností indukce mírné hypotermie sníží srdeční frekvenci a zvýší kontraktilitu myokardu u sedovaných a euvolemických pacientů (Fischer U. M. *et al.*, 2005; Goldberg L. I., 1958; Lewis M. E. *et al.*, 2002; Mikane T. *et al.*, 1999; Polderman K. H., Herold I., 2009; Suga H. *et al.*, 1988). Zatímco se zlepší systolická funkce, může se u některých pacientů objevit mírný stupeň diastolické dysfunkce. Systémový krevní tlak zůstává stabilní nebo se mírně zvyšuje (Lewis M. E. *et al.*, 2002; Polderman K. H., Herold I.,

2009; RoSE J. C. *et al.*, 1957; Thoresen M., Whitelaw A., 2000) a srdeční výdej klesá společně s tepovou frekvencí. Nicméně míra hypotermií navozeného snížení metabolického obratu odpovídá nebo je větší než hypotermií indukované snížení srdečního výdeje, takže rovnováha mezi nabídkou a poptávkou zůstává konstantní nebo se zvyšuje (Polderman K. H., Herold I., 2009). Srdeční frekvence může být arteficiálně zvýšena dočasnou kardiostimulací nebo podáváním chronotropních látek jako je isoprenalin, dopamin nebo dobutamin. Většinou to však není zapotřebí, navíc se ukazuje, že kontraktilita myokardu tím může být nepříznivě ovlivněna (Lewis M. E. *et al.*, 2002; Mattheussen M. *et al.*, 1996; Mikane T. *et al.*, 1999). Ze dvou studií na zvířatech (Mattheussen M. *et al.*, 1996; Mikane T. *et al.*, 1999) a jedné klinické studie u pacientů podstupujících kardiochirurgický zákrok (Lewis M. E. *et al.*, 2002) vyplývá, že zvýšení srdeční frekvence za hypotermie výrazně snížilo kontraktilitu myokardu. Naopak, ponechání nižší tepové frekvence při hypotermii vedlo ke zlepšení kontraktility (Lewis M. E. *et al.*, 2002). Navzdory těmto údajům je hypotermie stále často vnímána jako potenciální příčina hypotenze a dysfunkce myokardu. Existuje pro to několik důvodů. Na rozdíl od mírné a střední hypotermie, hluboká hypotermie (<30 °C) způsobuje významný pokles kontraktility myokardu (Polderman K. H., Herold I., 2009; Tveita T. *et al.*, 1998). Dále může hypotermie způsobit hypovolémii navozením "chladové" diurézy prostřednictvím kombinace zvýšeného žilního návratu, zvýšením sekrece natriuretických peptidů, snížením hladiny antidiuretického hormonu a tubulární dysfunkce (Morgan M. L. *et al.*, 1983; Polderman K. H. *et al.*, 2002; Polderman K. H. *et al.*, 2001; Pozos R. S., Danzl D., 2001; Sun Z., 2006; Sun Z. *et al.*, 2003). Zvýšení žilního návratu je způsobeno periferní vazokonstrikcí, zejména v kůži, v důsledku hypotermií indukovaného zvýšení plasmatické hladiny noradrenalinu a aktivací sympatického nervového systému. Tímto způsobem může být vyvolána hypovolémie, která, pokud je nekorigována, může způsobit pokles krevního tlaku a depleci elektrolytů. Riziko hypovolémie se významně zvyšuje v případě současného použití diuretik.

Úspěšné použití mírné terapeutické hypotermie jako záchranné terapie ke zvládnutí refrakterního kardiogenního šoku po kardiochirurgickém výkonu bylo

dokumentováno ve třech studiích u pediatrických pacientů (zařazeno celkem 127 pacientů) a dvou menších studiích u dospělých (18 pacientů) (Dalrymple-Hay M. J. *et al.*, 1999; Deakin C. *et al.*, 1998; Moat N. *et al.*, 1992; Moriyama Y. *et al.*, 1996; Yahagi N. *et al.*, 1998). Další dvě studie uvádí úspěšné použití hypotermie u pacientů, kteří zůstali v komatu po srdeční zástavě a následném kardiogenním šoku (Hovdenes J. *et al.*, 2007; Skulec R. *et al.*, 2008). Příznivý neurologický outcome u pacientů s kardiogenním šokem byl zaznamenán u 61% (14 z 23) nemocných v první studii a u 39% (11 z 28) ve druhé studii. Oddo *et al.* (Oddo M. *et al.*, 2008) uvádí, že v prospektivní studii u 74 pacientů po spatřené srdeční zástavě léčených hypotermií, nebyl kardiogenní šok přítomný při přijetí negativním prognostickým faktorem bez ohledu na vstupní rytmus nebo hemodynamický stav. Tato data naznačují, že kardiogenní šok by neměl být považován za kontraindikaci k léčbě terapeutickou hypotermií.

1.2.4.2.5. Účinky na srdeční rytmus a změny na EKG

Hypotermie také způsobuje změny srdečního rytmu a změny na elektrokardiogramu. Počáteční nárůst žilního návratu při indukci terapeutické hypotermie vede k mírné sinusové tachykardii. Ta může být výraznější v případě, že je pacient nedostatečně sedován a dochází k reaktivnímu svalovému třesu se zvýšenou užitím kyslíku a genezí tepla, jak je uvedeno výše. Při prohloubení hypotermie následuje sinusová bradykardie. Srdeční frekvence se postupně snižuje, a jakmile teplota jádra poklesne k 33 °C, tepová frekvence se pohybuje s širokou variabilitou v rozmezí 45 až 55 tepů za minutu. Základním mechanismem je pokles rychlosti spontánní depolarizace buněk převodního systému, včetně těch v sinusovém uzlu, a také prodloužení doby trvání akčních potenciálů a mírný pokles rychlosti depolarizace v myokardu. Mezi nejčastější změny na EKG patří prodloužení převodních intervalů PQ a QT, a rozšíření QRS komplexu. Někdy se na EKG mohou objevit Osbornovy vlny, avšak jejich přítomnost je při mírné terapeutické hypotermii relativně vzácná.

Tyto EKG změny obvykle nevyžadují léčbu. V odborné literatuře převládá názor, že mírná hypotermie zvyšuje riziko arytmií a snižuje pravděpodobnost úspěšné antiarytmické léčby snížením citlivosti myokardu na antiarytmika a obtížnější

defibrilaci. Tato tvrzení však obecně platí pouze pro hlubokou hypotermii (< 28 °C). Experimentální data naznačují, že mírná hypotermie může snížit riziko arytmií stabilizací buněčné membrány a zvýšit pravděpodobnost úspěšné defibrilace. Dvě studie na prasečím biomodelu hodnotily pravděpodobnost úspěšné defibrilace při mírné hypotermii ve srovnání s normotermií. Obě zjistily vyšší pravděpodobnost úspěšné defibrilace a návratu spontánní cirkulace při menším množství podaných výbojů při mírné hypotermii, a také nižší výskyt asystolie po defibrilaci (Boddicker K. A. *et al.*, 2005; Rhee B. J. *et al.*, 2005). Podobné výsledky byly publikovány i z experimentů na králičím modelu (Harada M. *et al.*, 2008). Rovněž několik kazuistických sdělení popisuje úspěšné použití mírné terapeutické hypotermie na léčbu arytmií u dětí (Balaji S. *et al.*, 1991; Bash S. E. *et al.*, 1987; Pfammatter J.-P. *et al.*, 1995).

Pokud však teplota tělesného jádra klesne pod 28 °C, ve vzácných případech pod 30 °C u pacientů se závažným rozvratem vnitřního prostředí nebo závažnou ischemií myokardu, může být vliv hypotermie proarytmický. Při hluboké hypotermii se většinou nejprve objeví fibrilací síní, a pokud dochází k dalšímu poklesu teploty, mohou vznikat závažnější arytmie včetně komorové tachykardie a fibrilace komor. Proto by vznik fibrilace síní de novo u pacienta s teplotou jádra pod 30°C měl být vnímán jako varovný signál před výskytem maligních arytmií a pacient by měl být začat okamžitě ohříván.

Dále je nutné si uvědomit, že myokard se při hluboké hypotermii stane citlivější na mechanické manipulace. Například nepřímá srdeční masáž pro závažnou bradykardii při teplotě v jádře pod 28 °C může indukovat maligní arytmie včetně fibrilace komor (Polderman K. H., Herold I., 2009). Dalším problémem je, že při hluboké hypotermii je myokard méně citlivý na antiarytmika (Polderman K. H., Herold I., 2009). Rovněž pokus o elektrickou kardioverzi například fibrilace síní je často při nízkých teplotách neúspěšný a naopak může vyvolat fibrilaci komor. Proto se doporučuje provádět kardioverze život neohrožujících arytmií až při teplotě tělesného jádra nad 34 °C.

1.2.4.2.6. Vliv na koronární perfuzi a ischemii myokardu

Hypotermie snižuje rychlost metabolismu myokardu a vyvolává bradykardii, čímž vytváří ochranu před ischemickým poškozením myokardu. Kromě toho bylo prokázáno, že mírná hypotermie (35 °C) vyvolává koronární vasodilataci a zvyšuje prokrvení myokardu u zdravých dobrovolníků (Frank S. M. *et al.*, 2003; Nabel E. G. *et al.*, 1988). Naopak hlubší hypotermie může vyvolat vasokonstrikci u silně aterosklerotických koronárních tepen (Nabel E. G. *et al.*, 1988). Dalším úskalím hypotermie je zvýšení tepové frekvence a spotřeby kyslíku v případě nedostatečné analgosedace. Proto je v klinické praxi nutné dbát na to, aby během používání terapeutické hypotermie byla potlačena stresová reakce a svalový třes.

Některé pokusy na zvířatech a předběžné klinické studie naznačují, že indukce mírné terapeutické hypotermie by mohla v časných fázích po infarktu myokardu zmírnit rozsah tkáňového poškození (Polderman K. H., 2008). Tato zjištění čekají na potvrzení klinickými studiemi s větším počtem případů. Z dosavadních dat však vyplývá, že při mírné hypotermii nedochází ke zhoršení myokardiálního poškození.

1.2.4.2.7. Vliv na imunitní systém a riziko infekce

Hypotermie snižuje prozánětlivou odpověď imunitního systému prostřednictvím inhibice migrace leukocytů a fagocytózy a snížení syntézy prozánětlivých cytokinů (Polderman K. H., Herold I., 2009). Na jednu stranu může hypotermie potlačením prozánětlivých mechanismů zprostředkovávat své ochranné účinky, nevýhodou je však zvýšené riziko infekce. Vývoj (náhodné) hypotermie v perioperačním období byl spojen s vyšším rizikem infekce dýchacích cest a chirurgických ran (Kurz A. *et al.*, 1996; Peterson K. *et al.*, 2008; Polderman K. H., Herold I., 2009; Schwab S. *et al.*, 2001). Některé práce naznačují, že to může platit i pro řízenou normotermii, tj. potlačení febrilní odpovědi. Při terapeutické hypotermii se objevuje riziko nozokomiální infekce, které úzce souvisí s dobou jejího trvání (vyšší riziko nastává, pokud terapeutická hypotermie pokračuje déle jak 24 hodin). Do kategorie pacientů s nižším rizikem infekce spadají pacienti po srdeční zástavě, nejvíce riziková jsou pacienti s těžkým iktem. Autoři

většiny klinických studií vykazujících zvýšené riziko infekce v průběhu terapeutické hypotermie také uvádí, že se neprokázalo, že by konečné výsledky měly být nepříznivě ovlivněny výskytem infekčních komplikací (Polderman K. H., 2008). Potlačení prozánětlivých procesů v plicích bylo také terapeuticky použito ke zlepšení oxygenace u pacientů se závažným syndromem akutní respirační tísně (Polderman K. H., 2008).

1.2.4.2.8. Ostatní vlivy

Hypotermie je spojena se sníženou motilitou střev a opožděným vyprazdňováním žaludku. Často způsobuje mírné zvýšení sérové amylázy, nicméně riziko klinicky významné akutní pankreatitidy je extrémně nízké (Polderman K. H., Herold I., 2009).

Během hypotermie se mohou vyskytnout také mnohé další změny v laboratorních hodnotách. Kromě již výše zmíněného (hyperglykémie, nízká koncentrace elektrolytů, pokles počtu krevních destiček a bílých krvinek, zvýšení hladiny triacylglycerolu, volných mastných kyselin, ketolátek, laktátu a amylázy), se může hypotermie podílet na zvýšení jaterních enzymů a zvýšené hladiny kortizolu, noradrenalinu a adrenalinu (Polderman K. H., 2004).

1.3. Autonomní inervace srdce

Srdeční autonomní nervový systém (ANS) dělíme na extrinzickou a intrinzickou část (Armour J. A., 2010). Extrinzická část srdečního ANS obsahuje vlákna, která zprostředkovávají spojení mezi srdcem a nervovou soustavou, zatímco vnitřní část srdečního ANS tvoří autonomní nervová vlákna uvnitř perikardu.

1.3.1. Extrinzická část ANS

Extrinzickou část ANS dále dělíme na sympatickou a parasympatickou. Sympatická vlákna jsou do značné míry vedena od velkých autonomních ganglií podél krční a hrudní míchy. Tato autonomní ganglia zahrnují horní cervikální ganglia, která jsou spojena s míšními segmenty C 1-3, ganglia stellatae (cervikothorakální), jež komunikují se segmenty od C 7-8 do Th 1-2, a hrudní ganglia po úroveň Th 7 (Kawashima T., 2005). V těchto gangliích jsou buněčná těla většiny postsynaptických sympatických neuronů, jejichž axony tvoří horní, střední a dolní svazky srdečního ANS a končí na povrchu srdce.

Parasympatická inervace pochází převážně z nucleus ambiguus v prodloužené míše. Parasympatická presynaptická vlákna jsou vedena téměř výhradně v rámci nervus vagus rozdělena do horních, středních a dolních větví. Většina vagální nervových vláken se sbíhá v tukových polštářcích mezi horní dutou žilou a aortou, odkud postsynaptická vlákna směřují k sinusovému a atrioventrikulárnímu uzlu (Chiou C. W. *et al.*, 1997).

1.3.2. Intrinzická část ANS

Intrinzickou neboli vnitřní část srdečního ANS tvoří důmyslný komplex autonomních vláken (Armour J. A. *et al.*, 1997). V celém lidském srdci se nachází četná ganglia, která každá obsahují 200 až 1000 neuronů (Armour J. A. *et al.*, 1997; Pauza D. H. *et al.*, 2000) tvořících synapse se sympatickými i parasympatickými vlákny vstupujícími do perikardu. Naprostá většina těchto ganglií je uspořádána do plexů (GP) na povrchu srdečních síní a komor (Armour J. A. *et al.*, 1997). Vnitřní srdeční ANS tedy tvoří komplexní síť složenou z GP koncentrovaných v epikardiálních tukových polštářcích, axony a propojovací ganglia (Armour J. A. *et al.*, 1997; Pauza D. H. *et al.*, 2002). GP fungují jako integrační centra, která moduluji složité interakce mezi extrinzickou a intrinzickou částí srdečního ANS (Hou Y. *et al.*, 2007).

Bylo identifikováno několik primárních skupin GP srdečních síní a komor. Na stěnách síní jsou GP soustředěny v odlišných místech. Sinusový uzel je primárně inervován GP pravé síně, zatímco atrioventrikulární uzel je inervovaný GP dolní duté

žíly a spodní stěny síní na spojnici dolní duté žíly a levé síně (Armour J. A., 2010; Hou Y. *et al.*, 2007). Další oblastí s bohatou inervací a hustotou GP jsou ústí plicních žil do levé síně. V těchto místech je vysoká koncentrace adrenergních a cholinergních vláken (Tan A. Y. *et al.*, 2006).

Na rozdíl od rozložení síňových GP na několika místech, jsou komorové GP primárně lokalizovány kolem počátků velkých cév jako kořene aorty, odstupů levé a pravé koronární tepny, odstupy ramus circumflexus a ramus interventricularis posterior (Armour J. A., 2010; Armour J. A. *et al.*, 1997).

1.3.3. Vliv ANS na srdeční elektrofyzilogii

Interakce mezi sympatikem a parasympatikem je komplexní (Rubart M., Zipes D. P., 2005). V třicátých letech 20. století Rosenblueth a Simeone jako první pozorovali, že u anestetizovaných koček dochází k většímu absolutnímu snížení srdeční frekvence daným vagovým stimulem při současné stimulaci sympatiku (Rosenblueth A., Simeone F., 1934). Podobné výsledky byly následně pozorovány u anestetizovaných psů (Samaan A., 1935) a u dalších zvířat při vědomí (Stramba-Badiale M. *et al.*, 1991). Tento synergický efekt na presynaptické i postsynaptické úrovni byl pozorován i u kontraktility srdečních komor, nitrobuněčného kalciového metabolismu a srdeční elektrofyzilogii (Brack K. E. *et al.*, 2004; Levy M. N., Zieske H., 1969). Schwartz *et al.* (Schwartz P. J. *et al.*, 1973) prokázal u anestetizovaných koček reflexní inhibici aktivity eferentních sympatických nervů při stimulaci aferentních vláken vagu. O 40 let později Shen *et al.* (Shen M. J. *et al.*, 2011b) pomocí implantovaného zařízení zdokumentovali významný pokles sympatické aktivity levého ganglion stellatae po dlouhodobé stimulaci levostranných cervikálních plexů nervus vagus.

1.3.4. Normální autonomní tonus a srdeční elektrofyzilogie

U normálního srdce zvýšená činnost sympatiku zkracuje 4. fázi trvání akčního potenciálu a snižuje transmurální disperzi repolarizace (Dukes I. D.,

Vaughan Williams E. M., 1984). Naproti tomu u patologických stavů jako je srdeční selhání nebo syndrom dlouhého QT intervalu dochází při stimulaci sympatiku ke genezi tachyarytmií zvýšenou disperzí repolarizace nebo tvorbou následných časných depolarizací (Rubart M., Zipes D. P., 2005). Zatímco stimulace sympatiku má podobné účinky na kardiomyocyty síní i komor, u vagální stimulace tomu tak není. Stimulace vagu prodlužuje trvání akčního potenciálu a efektivní refrakterní fáze u myokardu komor (Ng G. A. *et al.*, 2001), zatímco v síních vagální aktivace snižuje síniovou efektivní refrakterní periodu (Wijffels M. C. *et al.*, 1995; Zipes D. P. *et al.*, 1974), zvyšuje prostorovou heterogenitu vedení akčních potenciálů (Fareh S. *et al.*, 1998) a podporuje časnou depolarizaci ke konci 3. fáze akčního potenciálu (Burashnikov A., Antzelevitch C., 2003). Toto rozdílné působení vysvětluje fakt, proč je parasympatická stimulace proarytmická v síních a antiarytmická v komorách, zatímco stimulace sympatiku je proarytmická pro oba tyto srdeční oddíly (Zipes D. P., Rubart M., 2006).

1.3.5. Měření autonomní nervové aktivity

Většina z výše uvedených studií byla provedena buď *in vitro* s použitím Langendorffa modelu perfundovaného srdce nebo *in vivo* se zvířaty v celkové anestézii. Tyto metody mají omezenou použitelnost v aplikaci na patofyziologii arytmií u člověka z důvodu chybění hemodynamických reflexů a neurohormonálních vlivů u modelu perfundovaného srdce (Ng G. A. *et al.*, 2001) a relativně krátké doby sledování bez možnosti sledování spontánně se vyskytujících arytmií v akutních studiích.

Variabilita srdeční frekvence (HRV) je vhodná neinvazivní metoda ke studiu ANS srdce. Spektrální analýza HRV u nahrávek EKG je hojně využívána k měření tonu sympatiku či sympatovagální rovnováhy (La Rovere M. T. *et al.*, 1988). Další neinvazivní metodou je měření baroreflexu. Zvýšení aortálního tlaku nebo objemu může zvýšit aferentní odpověď baroreceptorů přenášenou do míšních center, což vede ke snížení eferentní sympatické a zvýšení eferentní parasympatické aktivity, a tím k obnovení tlakové homeostázy. Analýzy těchto dějů mají prognostický význam, protože je známo, že snížená HRV či senzitivita baroreflexu u pacientů po infarktu myokardu je spojena s vyšší kardiovaskulární mortalitou (La Rovere M. T. *et al.*, 1998).

1.3.6. ANS a komorové tachyarytmie

Je známo, že stimulace sympatiku vyvolává změny v repolarizaci kardiomyocytů a snižuje fibrilační práh, což usnadňuje vzniku VF (Yanowitz F. *et al.*, 1966). Tento vliv je umocněn přítomností myokardiální ischemie (Opthof T. *et al.*, 1991). Ischemický myokard se stává citlivým substrátem k triggerům z důvodu tkáňové remodelace a heterogenity inervace sympatiku (Barber M. J. *et al.*, 1983). Výzkumem explantovaných srdcí (Cao J.-M. *et al.*, 2000) bylo zjištěno, že u pacientů, kteří měli v anamnéze komorové arytmie, byla zvýšená hustota sympatických zakončení zejména na rozhraní viabilního myokardu a ischemické jizvy, ve srovnání s pacienty s podobným strukturálním onemocněním srdce, ale bez výskytu komorových arytmií. Prospektivní studie prokázaly, že infarkt myokardu způsobuje upregulaci proteinů (nerve growth factor, growth-associated protein 43, synaptophysin), které podporují nervový růst v místě infarktové jizvy i v ganglion stellatae (Han S. *et al.*, 2012). Není bez zajímavosti, že zvýšená hustota sympatických nervových zakončení vede sama o sobě ke zvýšenému výskytu VF i bez současné srdeční ischemie. V experimentu u králíků, kterým byla podána strava s vysokým obsahem cholesterolu, došlo k rozvoji hypertrofické kardiomyopatie se zvýšenou hustotou sympatických nervových zakončení. Navzdory absenci ischemické choroby srdeční však byla prokázána vyšší vyvolatelnost VF (Liu Y.-B. *et al.*, 2003). Navzdory datům a histologickým výsledkům v experimentech na anestezoovaných zvířecích biomodelech, které dokládají nezbytnost aktivity sympatického nervového systému u vzniku komorových arytmií, nebyla tato souvislost dosud prokázána studiiemi při vědomí zkoumaných jedinců. Dle této studie (Shusterman V. *et al.*, 1998) se zvýšená aktivita sympatiku podle HRV analýzy objevuje 30 minut před nástupem komorových arytmií. Nahrávky přímé nervové aktivity u psiho modelu SCD ukazují, že fibrilaci komor bezprostředně předcházela spontánní depolarizace sympatických vláken z levého ganglion stellatae (Zhou S. *et al.*, 2008a). Ačkoliv zvýšená aktivita z ganglion stellatae přispívá ke vzniku VF při infarktu myokardu, akutní myokardiální ischemie může sama o sobě způsobit zvýšení aktivity sympatiku a elektroanatomickou remodelaci vedoucí ke zvýšení hustoty

sympatických vláken z levého ganglion stellatae. Tím se vytváří bludný kruh, který může vést k další ischemii, komorovým arytmiím a SCD.

1.3.7. Komorové arytmie a neurální ablace

Účinnost beta-blokátorů ve snížení výskytu recidivujících komorových arytmií (Antz M. *et al.*, 1995; Steinbeck G. *et al.*, 1992) zdůrazňuje klíčovou roli aktivity sympatického nervového systému v jejich patogenezi, zejména ve spojení s ischemickou chorobou srdeční. (Opthof T. *et al.*, 1993) Agresivnější druh terapie přímou ablací sympatických nervů, sympatektomie, byla s úspěchem použita pro léčbu farmakorezistentních komorových arytmií. Před více než 100 lety provedl Jonnesco (Jonnesco T., 1921) jako první chirurgické vynětí levého ganglion stellatae u pacienta s anginou pectoris komplikovanou komorovými tachykardiemi. Výkonem se podařilo odstranit jak bolest, tak arytmie. Další dvě kazuistiky z roku 1960 Estes a Izlar (Estes E. H., Izlar H., 1961) a Zipes *et al.* (Zipes D. P. *et al.*, 1968) prokázaly, že bilaterální odstranění ganglion stellatae či horních hrudních ganglií úspěšně potlačilo farmakorezistentní komorové tachykardie. Následně se ukázalo, že levostranná denervace srdečního sympatiku (LCSD) snižuje výskyt SCD u vysoce rizikových pacientů po infarktu myokardu a tato procedura byla navržena jako alternativa u vysoce rizikových pacientů s kontraindikací užívání beta-blokátorů (SCHWARTZ P. J. *et al.*, 1992). Použití LCSD se etablovalo jak u pacientů s dědičnými (Schwartz P. J. *et al.*, 2004) i získanými komorovými arytmiemi a arytmiickými bouřemi (Ajijola O. A. *et al.*, 2012). V poslední době byla v klinických studiích s úspěchem testována bilaterální denervace srdečního sympatiku v prevenci komorových arytmií ve srovnání s LCSD (Vaseghi M. *et al.*, 2014). Výsledky této práce však vyžadují opatrnou interpretaci, poněvadž krom malé velikosti souboru zařazených pacientů, a to pouze s ischemickou kardiomyopatií, se musí brát v úvahu také případné komplikace plynoucí z negativně inotropních účinků bilaterální denervace srdečního sympatiku.

1.3.8. Renální denervace

S rozvojem miniinvazivních technik byl také zkoumán léčebný potenciál katéetrové renální denervace u komorových arytmií. Ukena et al. (Ukena C. *et al.*, 2012) jako první prokázal, že renální denervace úspěšně snížila epizody komorových arytmií u 2 pacientů s kardiomyopatiemi a farmakorezistentními VT / VF. U další malé kazuistické série 3 pacientů snížila renální denervace výskyt rekurentních refrakterních komorových tachykardií (Preminger M. *et al.*, 2013). V experimentální studii Linz et al. (Linz D. *et al.*, 2013) pozoroval po renální denervaci výrazné snížení výskytu VF spolu se snížením počtu komorových extrasystol u anestetizovaných prasat během akutní okluze koronární arterie. Autoři se domnívají, že mimo jiných účinků, které popisují autoři např. těchto studií (Esler M. D. *et al.*, 2010; Krum H. *et al.*, 2009; Zhao Q. *et al.*, 2012), má renální denervace antifibrilační efekt snížením počtu komorových extrasystol jako triggerů komorových arytmií a to zejména při srdeční ischemii (Coetzee W., Opie L., 1987). Tyto výše uvedené studie poskytují zajímavá a slibná data, avšak účinnost a bezpečnost renální denervace a její případné zařazení do klinického použití k managementu komorových tachyarytmií spojených se srdeční ischemií stále vyžaduje další výzkum (Karagueuzian H., 2013).

2. Hypotézy a cíle

2.1. Hypotézy

- 1) Předpokládali jsme, že mírná až střední terapeutická hypotermie 32–34°C v tělesném jádru u anestezovaného biomodelu prasete domácího nepovede ke zvýšené vyvolatelnosti fibrilace komor oproti výchozímu stavu za normotermie, a tím se prokáže její bezpečnost stran vzniku komorových arytmií navzdory spontánním změnám kalemie a QT intervalu. Rovněž jsme předpokládali, že za těchto podmínek nedojde ke zvýšení defibrilačního prahu a tím ke snížení úspěšnosti defibrilace.
- 2) Očekávali jsme, že katérová renální denervace sníží vyvolatelnost fibrilace komor oproti fyziologické kontrolní skupině.

2.2. Cíle

- 1) Provést elektrofyziologickou studii na mimotělním oběhu a porovnat vyvolatelnost fibrilace komor u zdravého biomodelu prasete domácího za normotermie, poté ihned po dosažení cílové tělesné teploty 32°C a po 60 minutách trvání hypotermie.
- 2) Sledovat změny kalemie a korigovaného QT intervalu v souvislosti s tělesnou teplotou a analyzovat jejich vliv na vyvolatelnost fibrilace komor
- 3) Porovnat defibrilační práh a úspěšnost defibrilace za normotermie a hypotermie 32°C
- 4) Porovnat změny elektrofyziologických parametrů a vyvolatelnost fibrilace komor u zdravého biomodelu prasete domácího po 40 dnech od provedení renální denervace s kontrolní skupinou

3. Metodika

Studie byla vedena v Experimentální laboratoři srdeční fyziologie na Fyziologickém ústavu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy (1. LF UK), která je společným pracovištěm kardiocentra Nemocnice na Homolce, Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. LF UK.

K experimentální studii byl využit fyziologický biomodel prasete domácího, konkrétně kříženec české landrasy a bílého plemene. Volba prasete domácího byla učiněna z důvodu biometrické podobnosti člověku a vzhledem k používání přístrojové techniky z klinické praxe. Zvířata byla dovážena z běžného chovu a následně ustájena před provedením experimentu. Péče byla zajištěna veterinárními a laboratorními techniky pod dohledem veterinárního lékaře. Protokoly studie byly schváleny Odbornou komisí pro práci s pokusnými zvířaty 1. LF UK a experimenty byly prováděny dle mezinárodních doporučení pro práci s experimentálními zvířaty (McGlone J., Swanson J., 2010) a v souladu se zákonem č. 246/1992 Sb. ve znění pozdějších předpisů podle evropských směrnic 86/609/EEC, 2007/526/ES a 2010/63/EU.

3.1. Elektrofyziologická studie u mírné až střední terapeutické hypotermie

Protokol studie byl vytvořen k provedení elektrofyziologické studie za normotermie a po navození mírné terapeutické hypotermie (MTH) pomocí mimotělní membránové oxygenace (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) z důvodu účinného chlazení a dobře říditelného udržování cílové tělesné teploty v hypotermii, a současné hemodynamické podpory během elektrofyziologické studie.

3.1.1. Anestezie a monitorace

Pokusná zvířata byla v úvodu premedikována intramuskulární sedací (azaperon 2-3 mg/kg a ketamin 20 mg/kg). Poté byl zaveden periferní intravenózní katetr do vena auricularis lateralis. Po preoxygenaci těsnou maskou se 100% frakcí kyslíku byl proveden úvod do celkové anestezie intravenózním bolusem propofolu (1-2 mg/kg).

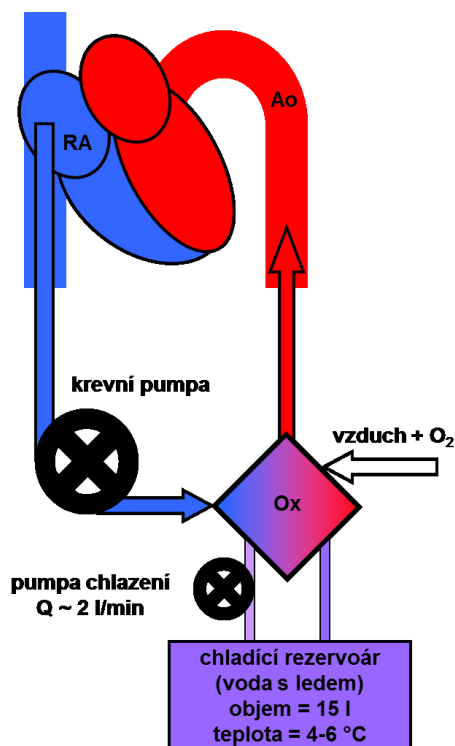
Dýchací cesty byly zajištěny orotracheální intubací. Mechanická ventilace byla řízena v automatickém ventilačním režimu Intellivent-ASV (G5, Hamilton Medical, Bondauz, Švýcarsko) k zachování normoxie ($SpO_2 > 97\%$, $pO_2 100$ mmHg) a normokapie ($EtCO_2 38-40$ mmHg) adekvátně k aktuálnímu metabolickému obratu.

K celkové intravenózní anestezii byla použita kombinace propofolu (6 – 12 mg/kg/h) a morfinu (0,1 – 0,2 mg/kg/h). Během mírné terapeutické hypotermie bylo bolusově podáváno pipecuronium (4 mg i.v.) k potlačení svalového třesu. Hloubka anestezie byla pravidelně kontrolována pomocí pupilárního a korneálního reflexu. Pro udržení normovolemie byl kontinuálně podáván Ringerův roztok k udržení centrálního žilního tlaku při hodnotách 6 – 8 mmHg. Během experimentu byl podáván nefrakcionovaný heparin k zajištění dostatečné antikogulace, nejprve jako bolus 100 IU/kg, a poté kontinuálně 40 – 50 IU/kg/h k udržení ACT (activated clotting time) mezi 180 a 250 s. ACT bylo měřeno každou hodinu bedside analyzérem Hemochron Junior+ (International Technidyne Corporation, USA).

Byla provedena kanylace femorálních a karotických či jugulárních cév s následnou inzercí zavaděčů a katetrů. Invazivně byly měřeny tlaky z karotidy, plicnice a pravé síně (TruWave, Edwards Lifesciences, USA). Dále bylo monitorováno povrchové EKG, kapnometrie a pulzní oxymetrie pomocí bedside monitoru (Life Scope TR, Nihon Kohden). Za použití Swan – Ganz Combo V katetru (Vigilance monitor, Edwards Lifesciences, USA) byla měřena smíšená žilní saturace kyslíkem (SvO_2), kontinuální srdeční výdej a teplota v plicnici. K monitoraci a záznamu intrakardiálního EKG a k stimulačnímu protokolu byl využit diagnostický dekapolární katetr (Response CSL, St. Jude Medical, USA) zavedený vnitřní jugulární žilou pod fluoroskopickou kontrolou do hrotu pravé komory. Byl nahráván záznam z 5 bipolárních kanálů od hrotu k bazi pravé komory se vzorkovací frekvencí 3 kHz. Srdeční frekvence a QT interval byly měřeny manuálně a korigovaný QT interval (QTc) byl dopočítáván užitím Bazettovy rovnice (QT interval dělený druhou odmocninou RR intervalu). Před samotným zahájením studijního protokolu byl spuštěn kardiopulmonální bypass, jak znázorněno na Obrázku 3. Vstup do okruhu zajišťovala kanyla 19 F zavedená femorální žilou do pravé síně a výstup okruhu vedl 17 F kanylou přes femorální tepnu do abdominální aorty.

Mezi kanylami byly sériově zapojeny komponenty mimotělní mebránové oxygenace sloužící k výměně dýchacích plynů a mechanické podpoře oběhu sestávající z rotační elektromagnetické pumpy (Levitronix Centrimag, Levitronix, USA) a oxygenátoru (Quadrox, Maquet, Německo). Oxygenátor rovněž sloužil jako tepelný výměník chladicího okruhu, který byl pro účely experimentu sestaven z rotační pumpy a 15 litrového rezervoáru se zchlazenou vodou a ledy, pomocí kterých byla udržována teplota vody v rezervoáru v rozpětí 4 - 6 °C. Pro vytvoření terapeutické hypotermie byl průtok chladícím okruhem asi 2 l/min, po dosažení cílové teploty byl zpomalen a dále řízen k udržení cílové tělesné teploty. Okruh mimotělního oběhu byl před napojením naplněn 500 ml fyziologického roztoku s přidáním nefrakcionovaného heparinu v dávce 2500 IU. Průtok mimotělním oběhem byl empiricky stanoven na 40 ml/kg/min k zajištění účinnosti chlazení a hemodynamické stability během elektrofyziologické studie. Po vyvolání VF byl průtok zvýšen na 80-100 ml/kg/min k udržení středního arteriálního tlaku nad 60 mmHg, dokud nebyl restaurován spontánní pulzatilní oběh se zvýšením středního arteriálního tlaku nad 60 mmHg.

Kalemie, pH a krevní plyny byly kontinuálně analyzovány pomocí analyzátoru CDI 500 (Terumo, Japonsko) zakomponovaného do mimotělního okruhu za oxygenátor před návratem krve do těla. Na počátku experimentu a dále každých 15 minut byla prováděna manuální kalibrace systému CDI 500 pomocí bed-side analyzátoru IRMA TruPoint (International Technidyne Corporation, USA). Navzdory předpokládané hypokalemii během terapeutické hypotermie nebylo na změny kalemie reagováno. Výměna krevních plynů pomocí ventilátoru a oxygenátoru byla řízena podle aktuálního metabolického obratu k udržení cílových hodnot pH 7,40, pO₂ 100 mmHg a pCO₂ 38 – 40 mmHg za oxygenátorem.



Obrázek 3. Okruh kardiopulmonálního bypassu.

Pomocí krevní pumpy je nasávána krev z pravé síně (RA) do oxygenátoru (Ox), kde dochází k výměně krevních plynů a teploty, a vracena do abdominální aorty (Ao).

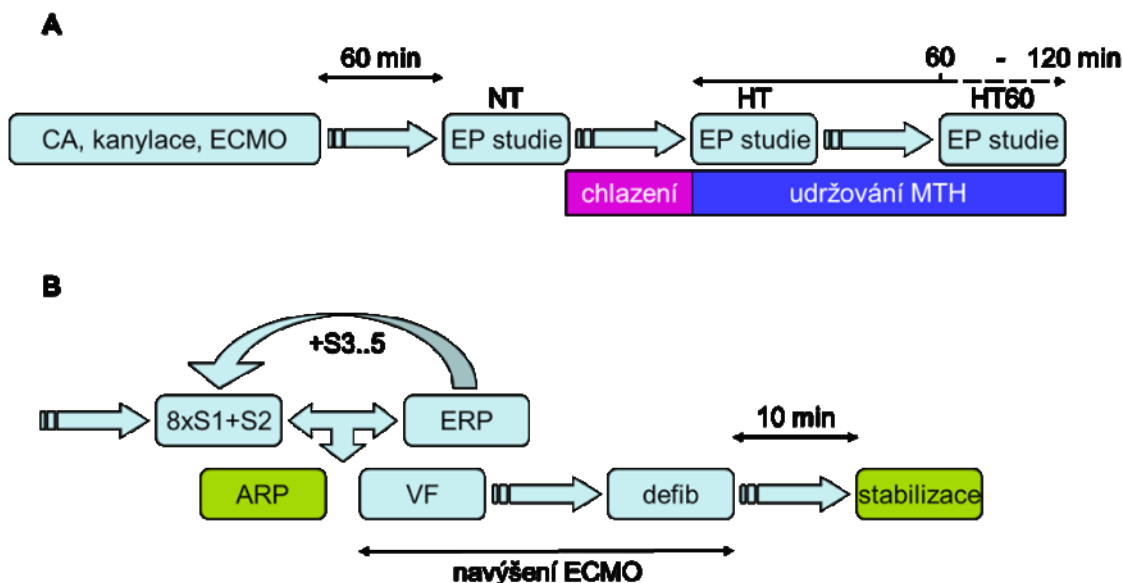
Chladičí okruh je sestaven z vodní pumpy a rezervoáru naplněného chlazenou vodou s tajícím ledem.

3.1.2. Elektrofyziologická studie

K navození VF byla použita programovaná stimulace komor (PVS, Obrázek 4B). Komorová stimulace z hrotu pravé komory byla prováděna pomocí monofázických pulzů o délce 12 ms a maximálním nastaveném proudu 20 mA. K sérii 8 pulzů (S1) o délce cyklu 350 nebo 400 ms podle výchozího RR intervalu, byly přidávány až 4 další extrastimuly (S2 – S5). Vazebný interval prvního extrastimulu S2 byl snižován v krocích o 10 ms, dokud nebyla stanovena efektivní refrakterní perioda srdečních komor (ERP). Poté byl vazebný interval S2 nastaven o 10 ms výše než ERP a analogicky byly přidávány další extrastimuly (S3 - S5), dokud nebyla vyvolána VF nebo bylo dosaženo absolutní refrakterní periody (ARP). Mezi jednotlivými sekvencemi PVS byly minimálně 10 s intervaly.

VF byla pro účely experimentu definována jako bezpulzový chaotický rytmus bez detekovatelných QRS komplexů trvající více než 30 s. Navrácení sinusového rytmu bylo poté dosaženo transkutánní defibrilací pomocí pádel v konvenční pozici sternum – apex (defibrilátor TEC-5521, Nihon Kohden, Japan). Byly podávány bifázické výboje se stoupající hodnotou energie v posloupnosti 100 – 150 – 200 – 270 J až do dosažení

defibrilace. Následující stimulační protokol byl prováděn s odstupem minimálně 10 minut od nastolení sinusového rytmu.



Obrázek 4. Schema protokolu studie (A) a elektrofyziologické studie (B).

CA znamená úvod do celkové anestezie, NT je výchozí normotermie, HT znamená dosažení terapeutické hypotermie 32°C v tělesném jádru, HT60 je časový úsek 60 a více minut po dosažení cílové teploty, EP je elektrofyziologická studie.

8xS1 znamená sekvenci 8 základních stimulů, S2-5 jsou další extrastimuly, defib je zkratka pro defibrilaci, ERP a ARP jsou efektivní a absolutní refrakterní perioda, ECMO extrakorporeální membránová oxygenace, navýšení ECMO je změna průtoku krevní pumpy k 80-100 ml/kg/min.

3.1.3. Protokol

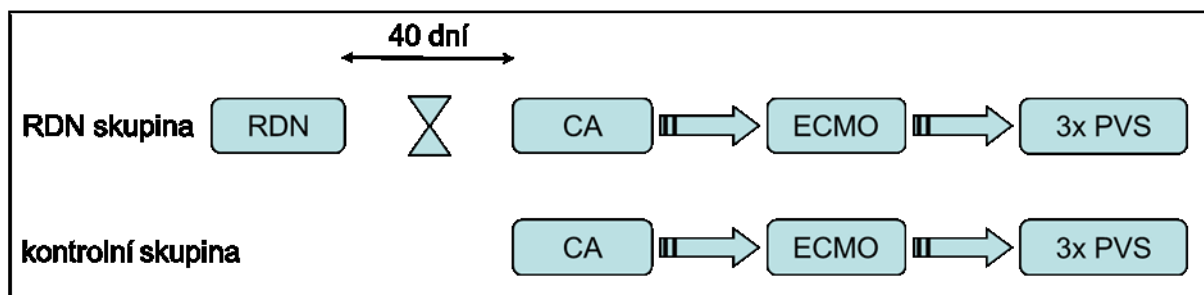
Elektrofyziologická studie byla zahájena nejméně 60 minut po zapojení okruhu ECMO (Obrázek 4A). Po provedení výchozí elektrofyziologické studie sestávající z 3 protokolů PVS při normotermii (NT) bylo zahájeno chlazení k cílové teplotě v plicnicovém katetru 32 °C (hypotermie, HT). Ihned po dosažení cílové teploty byly provedeny další 3 stimulační protokoly a následně 60 minut od dosažení hypotermie (HT60) poslední 3 stimulační protokoly.

3.1.4. Statistika

Výsledná data jsou neparametrická a jsou uváděna jako medián s 25. a 75. percentilem. Každý biodel byl sobě kontrolou a proto byl ke stanovení statistické významnosti zvolen párový neparametrický Friedmanův test s Dunnovým podtestem. Po otestování populačního rozdělení D'Agostino a Pearsonovým testem byla provedena lineární regrese závislosti hodnot QTc intervalu na tělesné teplotě. Porovnání významnosti odchylek vyvolatelnosti VF bylo provedeno pomocí Fisherova exaktního testu. Ve všech případech je jako hladina významnosti považována hodnota *P* menší jak 0,05. Statistická analýza a tvorba grafů byla provedena v programu Prism 5.0 (GraphPad, La Jolla, CA, USA).

3.2. Elektrofyziologická studie po renální denervaci

Experimentální protokol byl vytvořen k provedení kontrolované studie u 6 biodelů po 40 dnech po renální denervaci (RDN) a u 6 zdravých kontrol. Během elektrofyziologické studie byl z důvodu hemodynamické podpory během komorové stimulace a arytmií využit systém veno-arteriální ECMO. Přehledné schéma studie je zobrazeno na Obrázku 5.



Obrázek 5. Schema protokolu studie s renální denervací.

RDN je zkratka pro renální denervaci, CA je úvod do celkové anestezie, ECMO extrakorporeální membránová oxygenace, PVS programovaná stimulace komor.

3.2.1. Anestezie a monitorace

Pokusná zvířata byla v úvodu premedikována intramuskulární sedací (azaperon 2-3 mg/kg a ketamin 20 mg/kg). Poté byl zaveden periferní intravenózní katetr do vena auricularis lateralis. Po preoxygenaci těsnou maskou se 100% frakcí kyslíku byl proveden úvod do celkové anestezie intravenózním bolusem propofolu (1-2 mg/kg).

Dýchací cesty byly zajištěny orotracheální intubací. Mechanická ventilace byla řízena v automatickém ventilačním režimu Intellivent-ASV (G5, Hamilton Medical, Bondauz, Švýcarsko) k zachování normoxie ($SpO_2 > 98\%$) a normokapie ($EtCO_2$ 38-40 mmHg) adekvátně k aktuálnímu metabolickému obratu.

K celkové intravenózní anestezii byla použita kombinace propofolu (6 – 12 mg/kg/h) a morfinu (0,1 – 0,2 mg/kg/h). Hloubka anestezie byla pravidelně kontrolována pomocí pupilárního a korneálního reflexu. Pro udržení normovolemie byl kontinuálně podáván Ringerův roztok k udržení centrálního žilního tlaku při hodnotách 6 – 8 mmHg. Během experimentu byl podáván nefrakcionovaný heparin k zajištění dostatečné antikouglace, nejprve jako bolus 100 IU/kg, a poté kontinuálně 40 – 50 IU/kg/h k udržení ACT (activated clotting time) mezi 180 a 250 s. ACT bylo měřeno každou hodinu bedside analyzárem Hemochron Junior+ (International Technidyne Corporation, USA).

Byla provedena kanylace femorálních a karotických či jugulárních cév s následnou inzercí zavaděčů a katetrů. Invazivně byly měřeny tlaky z karotidy, plicnice a pravé síně (TruWave, Edwards Lifesciences, USA). Dále bylo monitorováno povrchové EKG, kapnometrie a pulzní oxymetrie pomocí bedside monitoru (Life Scope TR, Nihon Kohden).

3.2.2. Renální denervace

K provedení RDN byl pod ultrasonografickou kontrolou zaveden 8 F zavaděč do pravé společné femorální tepny, obdobně 6 F zavaděč do společné femorální žíly. Tento žilní zavaděč sloužil k odběru krevních vzorků pro biochemickou analýzu.

Po odběru prvních biochemických vzorků byla provedena angiografie renálních tepen, do kterých byl posléze zaveden ablační katetr. Ve čtyřech případech byl použit systém EnligHTN (st. Jude Medical, USA) a ve dvou případech katetr Simplicity (Medtronic, USA). RDN byla provedena vždy podle instrukcí výrobce a to bilaterálně u všech biomodelů. Úspěšnost RDN byla ověřena poklesem impedance nejméně o 10%. Po skončení procedury byly zavaděče vytaženy z třísla, manuální kompresí bylo dosaženo hemostázy a následně byly rány po extrakci zavaděčů chirurgicky zašity. Poté bylo zastaveno podávání analgesie a po weaningu umělé plicní ventilace byly biomodely extubovány. Po dalších 40 dní byly biomodely umístěny v certifikovaném zvěřinci.

3.2.3. Kardiopulmonální bypass

Před samotným zahájením elektrofyziologické studie byl zaveden kardiopulmonální bypass, jak znázorněno výše na Obrázku 3. Vstup do okruhu zajišťovala kanyla 19F zavedená femorální žílou do pravé síně a výstup okruhu vedl 17F kanylou přes femorální tepnu do abdominální aorty. Mezi kanylami byly sériově zapojeny komponenty ECMO sloužící k výměně dýchacích plynů a mechanické podpoře oběhu sestávající z rotační elektromagnetické pumpy (Levitronix Centrimag, Levitronix, USA) a oxygenátoru (Quadrox, Maquet, Německo). Okruh mimotělního oběhu byl před napojením naplněn 500 ml Fyziologického roztoku s přidáním nefrakcionovaného heparinu v dávce 2500 IU. Průtok mimotělním oběhem byl empiricky stanoven na 40 ml/kg/min k zajištění hemodynamické stability během elektrofyziologické studie. Po vyvolání VF byl průtok zvýšen na 80-100 ml/kg/min k udržení středního arteriálního tlaku nad 60 mmHg, dokud nebyl obnoven spontánní pulzatilní oběh se sinusovým rytmem a středním arteriálním tlakem nad 60 mmHg.

Výměna krevních plynů pomocí ventilátoru a oxygenátoru byla řízena k udržení cílových hodnot SpO₂ nad 98% a pCO₂ v rozmezí 38 – 40 mmHg za oxygenátorem.

3.2.4. Elektrofyziologická studie

Při provádění elektrofyziologické studie byl k monitoraci a záznamu intrakardiálního EKG a k stimulačnímu protokolu využit diagnostický dekapolární katetr (Response CSL, St. Jude Medical, USA) zavedený vnitřní jugulární žilou pod fluoroskopickou kontrolou do hrotu pravé komory. Byl nahráván záznam z 5 bipolárních kanálů od hrotu k bazi pravé komory se vzorkovací frekvencí 3 kHz.

K vyvolání VF byla použita PVS (Obrázek 4B). Komorová stimulace z hrotu pravé komory byla prováděna pomocí monofázických pulzů o délce 12 ms a maximálním nastaveném proudu 20 mA. K sérii 8 pulzů (S1) o délce cyklu 350 nebo 400 ms podle výchozího RR intervalu, byly přidávány až 4 další extrastimuly (S2 – S5). Vazebný interval prvního extrastimulu S2 byl snižován v krocích o 10 ms, dokud nebyla stanovena ERP. Poté byl vazebný interval S2 nastaven o 10 ms výše než ERP a analogicky byly přidávány další extrastimuly (S3 – S4), dokud nebyla vyvolána VF. Mezi jednotlivými sekvencemi PVS byly minimálně 10 s intervaly.

VF byla pro účely experimentu definována jako bezpulzový chaotický rytmus bez detekovatelných QRS komplexů trvající více než 30 s. Navrácení sinusového rytmu bylo poté dosaženo transkutánní defibrilací pomocí pádel v konvenční pozici sternum – apex (defibrilátor TEC-5521, Nihon Kohden, Japan). Byly podávány bifázické výboje se stoupající hodnotou energie v posloupnosti 150 – 200 – 270 J až do dosažení defibrilace. Následující stimulační protokol byl prováděn s odstupem minimálně 10 minut od nastolení sinusového rytmu.

3.2.5. Získávání dat

Desetiminutový záznam vstupního povrchového EKG byl nahrán nejméně 60 minut po úvodu do celkové anestezie. Tepová frekvence (HR), PQ a QT intervaly byly manuálně měřeny ve vhodném časovém měřítku vždy v každé jedné minutě záznamu, tedy celkově desetkrát. QTc interval byl vypočten na základě Bazettovy rovnice (QT interval dělený druhou odmocninou RR intervalu).

Následně byl zaveden mimotělní oběh s využitím ECMO a po dalších alespoň 30 minutách byla zahájena elektrofyzilogická studie.

U každého biomodelu byly provedeny vždy 3 protokoly PVS. Po dokončení experimentu byly biomodely utraceny a probandi v RDN skupině byli následně podrobeni pitvě s odběrem vzorků renálních arterií. Zkušený patolog v akreditované autoptické laboratoři následně provedl histologickou analýzu vzorků, zejména s ohledem na cévní stěnu a přilehlá nervová vlákna.

3.2.6. Statistika

Velikost experimentálního souboru a počet provedení stimulačních protokolů byly vypočteny pomocí softwaru Medcalc version 12.1.4.0 na základě primárního outcome publikované studie (Linz D. *et al.*, 2013), kdy byla VF indukována u 14% prasat po RDN a u 83% kontrol. Pro každý experiment byly plánovány 3 stimulační protokoly, minimální potřebná velikost souboru pro hladinu významnosti alfa 0,05 a sílu 0,80 (beta 0,20) čítala alespoň 5 jedinců, tedy dohromady alespoň 15 stimulačních protokolů na experimentální skupinu.

Výsledky jsou neparametrické a jsou uváděny jako medián s 25. a 75. percentilem. Ke stanovení statistické významnosti odchylek byl použit nepárový neparametrický Mann-Whitneyův test. Ve všech případech je jako hladina významnosti považována hodnota P menší jak 0,05. Statistická analýza a tvorba grafů byla provedena v programu Prism 5.0 (GraphPad, La Jolla, CA, USA).

4. Souhrn výsledků

4.1. Elektrofyzilogická studie u mírné až střední terapeutické hypotermie

Celkem bylo v experimentu použito 7 biomodelů (samice, stáří 4 – 5 měsíců, průměrná hmotnost 51 ± 2 kg). Jeden z nich byl z hodnocení vyřazen pro velmi často se vyskytující paroxysmy supraventrikulární tachykardie po zahájení experimentu znemožňující provedení elektrofyzilogické studie.

Pomocí chladicího systému připojeného k oxygenátoru ECMO bylo dosaženo cílové teploty tělesného jádra 32 °C z normotermie $38,7$ ($38,2$; $39,8$) °C během 54 (39 ; 59) minut a dále byla cílová teplota udržována konstantní na $31,9$ ($31,8$; $32,0$) °C (Obrázek 6). Kalemie během chlazení klesla z výchozí hodnoty $4,1$ ($3,9$; $4,8$) mmol/l na $3,7$ ($3,4$; $4,1$) mmol/l ($P < 0,01$) při dosažení cílové teploty. U 3 biomodelů z 6 (50%) klesla kalemie pod $3,5$ mmol/l, avšak během žádného experimentu nebyla pozorována těžká hypokalemie po $3,0$ mmol/l. Následně během udržování cílové teploty docházelo ke spontánnímu nárůstu kalemie a v čase HT60 byla srovnatelná s výchozími hodnotami ($4,6$ ($4,4$; $5,0$) mmol/l, $P = \text{NS}$, Obrázek 7A).

QTc interval byl statisticky významně nepřímo úměrný tělesné teplotě (-29 ± 2 ms na °C, $r^2=0,82$, Obrázek 8) a prodloužil se z výchozích 376 (362 ; 395) ms na 570 (545 ; 599) ms v bodě HT.

Hodnota ERP adjustovaná k délce intervalu S1-S1 350 ms významně vzrostla ze 140 (130 ; 150) ms v bodě NT na 206 (190 ; 220) ms po dosažení bodu HT ($P < 0,001$) a zůstala konstantní v bodě HT60 (206 (193 ; 220) ms, Obrázek 7B). Během všech experimentů nebyly pozorovány žádné spontánní ani provokované arytmie typu torsades de pointes nebo poruchy převodního srdečního systému. Vyvolatelnost VF byla 100% ($18/18$ PVS) za výchozích podmínek při normotermii (NT), v bodě HT 83% ($15/18$ PVS), $P = \text{NS}$ a 39% ($7/18$ PVS) v bodě HT60, $P < 0,0001$ (Tabulka 1, Obrázek 7C).

Defibrilační práh VF při normotermii (NT) byl významně vyšší, 270 (188 ; 270) J, ve srovnání se 150 (150 ; 270) J, $P = 0,001$ v bodě HT60. Obdobně počet potřebných

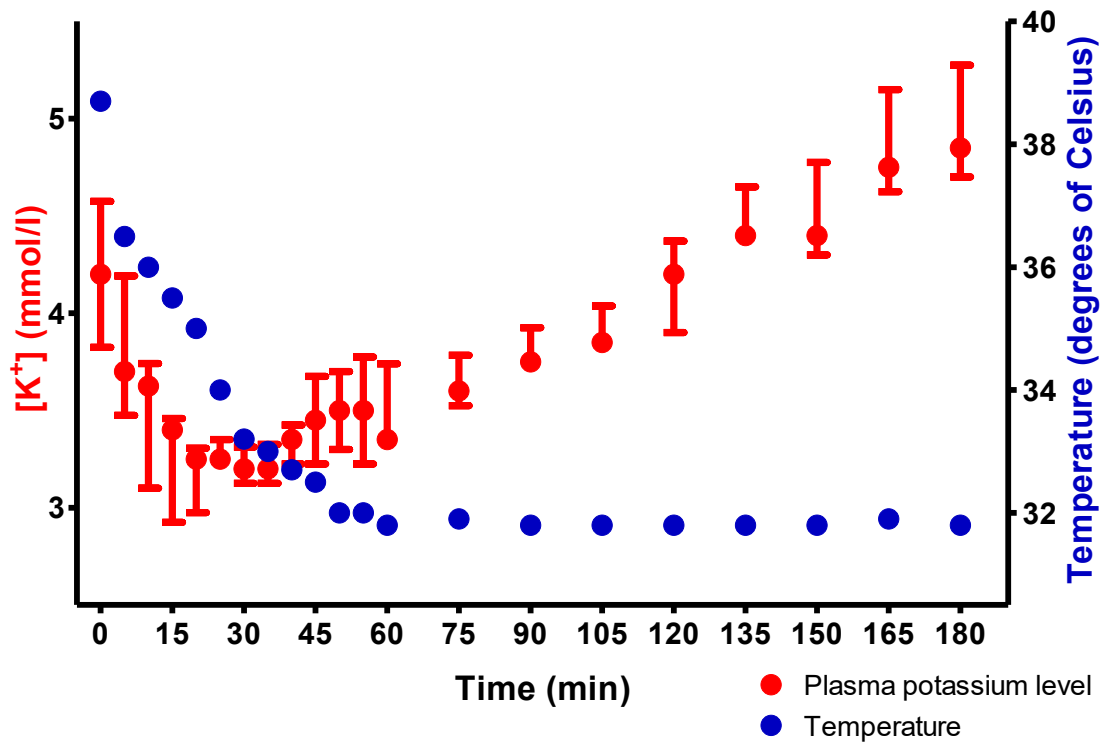
výbojů pro defibrilaci byl podle stejného schématu nižší v HT60 než při NT, 3 (3; 5) vs. 5 (4; 5), $P = 0,0001$ (Obrázek 9).

4.2. Elektrofyziologická studie po renální denervaci

Data elektrofyziologických parametrů a vyvolatelnosti VF jsou souhrnně uvedena v Tabulce 2 a na Obrázku 10. Histologicky byla potvrzena bilaterální destrukce periarteriálních nervových vláken u všech biomodelů bez ohledu na použitý ablační katetrový systém. Stran možných komplikací po RDN nebylo nalezeno žádné poškození endotelu arterií či jejich stenóza.

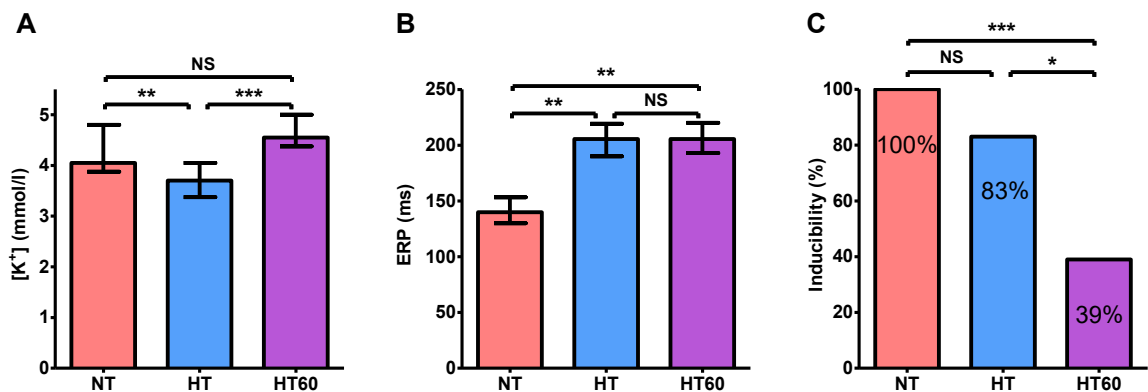
V porovnání skupiny po RDN a kontrolní skupiny byla bazální srdeční frekvence (HR) významně nižší u skupiny po RDN: 79 (58; 88) vs. 93 (72; 95) tepů/min, $P = 0,003$. Obdobně PQ interval byl významně prodloužený u skupiny po RDN: 145 (133; 153) vs. 115 (113; 120) ms, $P < 0,0001$. QTc interval se mezi oběma skupinami významně nelišil: 402 (382; 422) ms u skupiny RDN vs. 386 (356; 437) ms u kontrolní skupiny, $P = 0,1$.

Vyvolatelnost VF byla u obou skupin stejná, a to 100% (18/18 PVS vs. 18/18 PVS). Rovněž počet extrastimulů potřebných k vyvolání VF se významně nelišil. Ve skupině po RDN však byla významně prodloužená ERP: 159 (150; 169) vs. 140 (133; 150) ms, $P = 0,001$.



Obrázek 6. Časový průběh tělesné teploty a kalemie po zahájení chlazení.

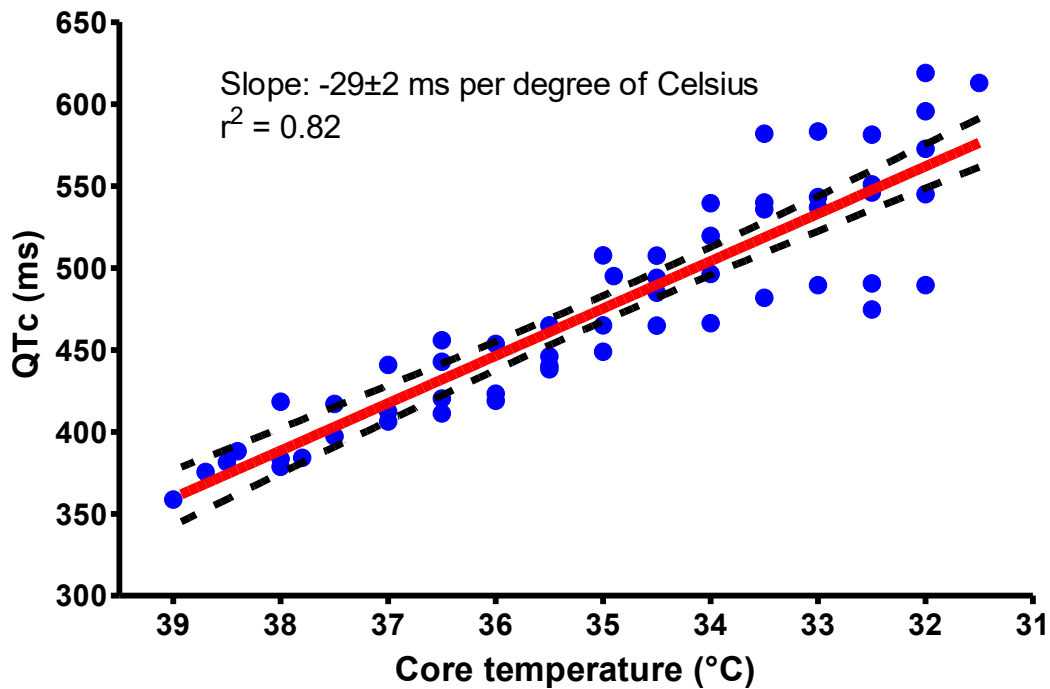
Uvedená data jsou mediány, u kalemie včetně 25. a 75. percentilu.



Obrázek 7. Změny kalemie (A), efektivní refrakterní periody (B) a vyvolatelnosti VF (C).

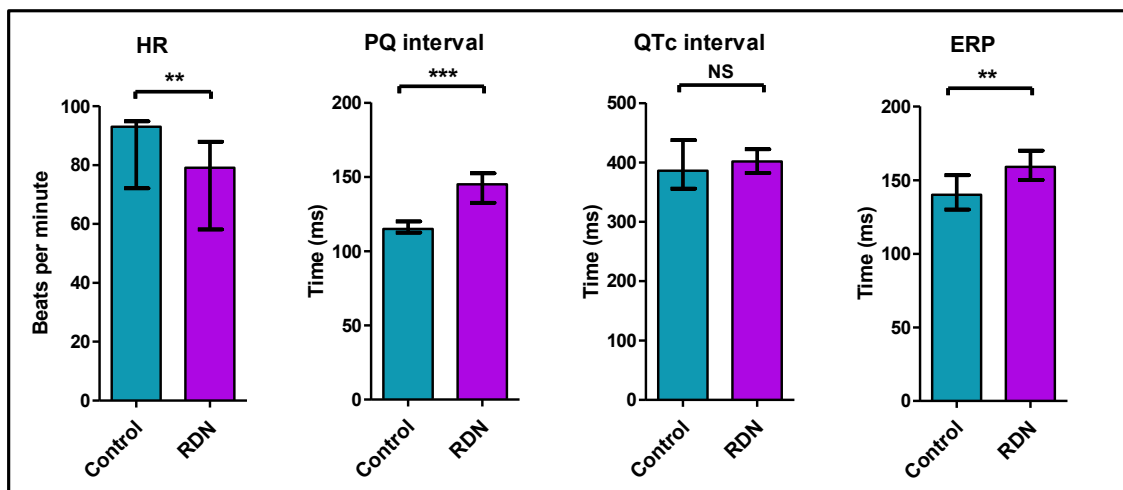
Uvedená data jsou mediány s 25. a 75. percentilem. NT je výchozí normotermie, HT znamená dosažení terapeutické hypotermie 32°C v tělesném jádru, HT60 je časový úsek 60 a více minut po doosažení cílové teploty.

NS – statisticky nevýznamné; * P < 0,01; ** P < 0,001; *** P < 0,0001.



Obrázek 8. Závislost QTc intervalu na tělesné teplotě (lineární regrese).

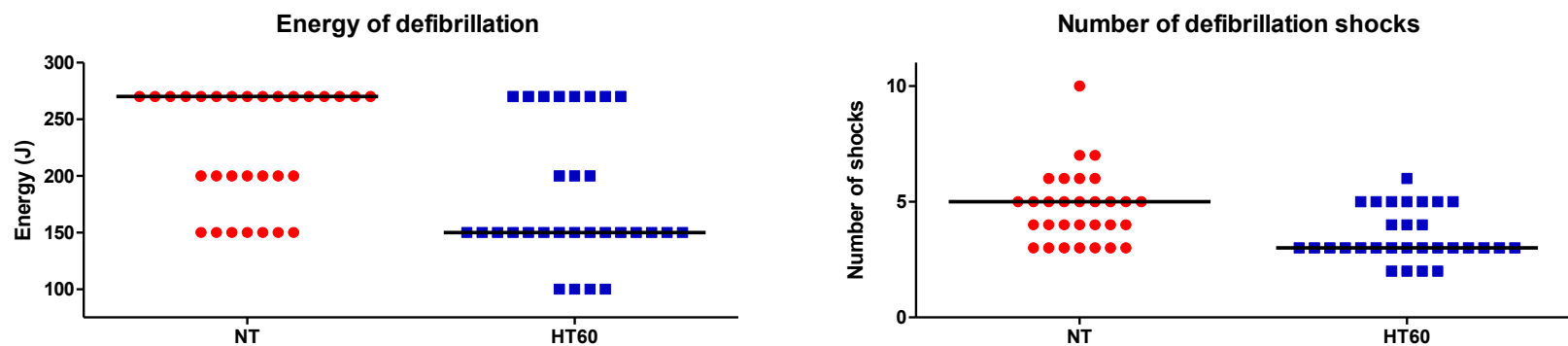
Čárkovaně je zobrazen 95% interval spolehlivosti.



Obrázek 10. Srovnání elektrofyziologických parametrů skupiny po RDN a kontrolní skupiny.

Uvedená data jsou mediány s 25. a 75. percentilem. HR znamená srdeční frekvenci, ERP je efektivní refrakterní perioda.

NS – statisticky nevýznamné; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,0001$.



Obrázek 9. Srovnání defibrilačního prahu a počtu podaných výbojů při normotermii (NT) a hypotermii (HT60).

	NT		HT		HT60	
#	Stimulační sekvence (ms)	Vyvolatelnost VF	Stimulační sekvence (ms)	Vyvolatelnost VF	Stimulační sekvence (ms)	Vyvolatelnost VF
1	400/200/140/110/100	3/3	400/220/130	3/3	400/270/170/160 (ARP)	0/3
2	350/150/110	3/3	350/200/170/160 (ARP)	0/3	350/220/140/130	3/3
3	300/150/90/80	3/3	350/240/140/130	3/3	350/230/160/150 (ARP)	0/3
4	350/140/60	3/3	400/250/180/170	3/3	400/240/180/170/160 (ARP)	0/3
5	350/150/140	3/3	350/220/180	3/3	400/230/220	1/3
6	300/120/60	3/3	400/230/160/150	3/3	400/230/200/190	3/3
Celkem		100% (18/18)		83% (15/18) NS		39% (7/18) ***

Tabulka 1. Vyvolatelnost fibrilace komor při normotermii (NT), po dosažení cílové teploty (HT), a po dalších 60 minutách (HT60).

NS – statisticky nevýznamné; *** P < 0,0001.

Kontrolní skupina						
Biomodel #	HR (ms)	PQ (ms)	QTc (ms)	Stimulační sekvence S1-S5 (ms)	ERP (ms)	Vyvolatelnost VF
1	89 (88; 91)	114 (113; 117)	361 (357; 364)	400/200/140/110/100	166	3/3
2	94 (93; 94)	118 (116; 118)	359 (356; 360)	350/150/110	140	3/3
3	96 (96; 98)	120 (116; 123)	438 (436; 444)	350/160/120/90	163	3/3
4	72 (72; 73)	113 (113; 113)	368 (367; 368)	350/140/60	130	3/3
5	95 (95; 95)	110 (108; 110)	353 (351; 355)	350/150/140	140	3/3
6	68 (67; 68)	143 (140; 144)	328 (326; 332)	300/120/60	128	3/3
Celkem	93 (72; 95)	115 (113; 120)	386 (356; 437)		140 (133; 150)	18/18 (100%)

RDN skupina						
Biomodel #	HR (ms)	PQ (ms)	QTc (ms)	Stimulační sekvence S1-S5 (ms)	ERP (ms)	Vyvolatelnost VF
1	78 (78; 79)	123 (120; 124)	386 (383; 391)	400/190/170	166	3/3
2	81 (78; 85)	146 (143; 148)	389 (382; 400)	400/170/140	149	3/3
3	88 (87; 89)	149 (145; 153)	472 (466; 475)	350/200/80	190	3/3
4	49 (48; 49)	161 (158; 163)	356 (354; 358)	400/200/160	166	3/3
5	113 (113; 113)	131 (128; 133)	421 (416; 425)	350/180/100	170	3/3
6	58 (58; 59)	153 (150; 155)	405 (402; 407)	350/160/140	150	3/3
Celkem	79 (58; 88)**	145 (133; 153)***	402 (382; 422)^{NS}		159 (150; 169)**	18/18 (100%)

Tabulka 2. Srovnání vyvolatelnosti fibrilace komor u skupiny po RDN a kontrolní skupiny.

Uvedená časová data jsou mediány s 25. a 75. percentilem.

NS – statisticky nevýznamné; ** P < 0,001; *** P < 0,0001.

5. Diskuse

5.1. Elektrofyziologická studie u mírné až střední terapeutické hypotermie

V naší experimentální studii jsme prokázali, že MTH je bezpečná z hlediska vyvolatelnosti maligních ventrikulárních tachyarytmií u fyziologického biomodelu prasete. Vyvolatelnost VF nebyla zvýšena jak během spontánního přechodného poklesu kalemie, tak souběžného významného prodloužení QTc intervalu. Navíc byla vyvolatelnost VF dokonce významně nižší po normalizaci plazmatické hladiny draslíku. Kalemie klesá během fáze ochlazování, zatímco během udržování MTH se spontánně zvyšuje, a nakonec se vrátí k výchozí hodnotě.

Pokud jde o závislost plazmatické hladiny draslíku na tělesné teplotě, naše údaje se shodují s klinickými studiemi (Mirzoyev S. A. *et al.*, 2010; Soeholm H., Kirkegaard H., 2012). Žádné ze zvířat v našem experimentu však nedosáhlo závažné spontánní hypokalemie ($< 3,0$ mmol/l), která byla podle klinických dat spojována s vyšším výskytem VT během fáze ochlazování. Přesný mechanismus změn hladiny plazmatické hladiny draslíku není zcela objasněn. V naší studii lze vyloučit možné účinky léků jako je inzulin, katecholaminy nebo diuretika, stejně tak významné ischemické poškození tkání nebo změny acidobazické rovnováhy. Kromě pravděpodobné reverzibilní intracelulární a extracelulární redistribuce draslíku závisující na tělesné teplotě (Polderman K. H., 2009; Polderman K. H. *et al.*, 2001; Sprung J. *et al.*, 1991) je také popisován mechanismus hypotermií vyvolané polyurie způsobené přechodnou tubulární dysfunkcí. Na základě našich výsledků došlo po dosažení normokalemie během udržování MTH k elektrické stabilizaci myokardu. Podle dalších autorů (Khan J. N. *et al.*, 2009; Mirzoyev S. A. *et al.*, 2010) předpokládáme, že pečlivá monitorace plazmatické hladiny draslíku a její včasná korekce během fáze ochlazování by mohly pomoci snížit riziko vzniku maligních ventrikulárních arytmií.

Rovněž prodloužení QTc intervalu během MTH nemělo nepříznivý účinek na arytmogenezi ventrikulárních arytmií. QTc interval byl nepřímo úměrný tělesné teplotě a byl nezávislý na změnách kalemie. Prodloužení QTc intervalu a snížení srdeční frekvence při hypotermii byly dříve popsány u psů (Van der Linde H. *et al.*, 2008) a také

u novorozenců (Lasky R. E. *et al.*, 2009). Srovnání strmosti křivky nepřímé úměry u novorozenců s našimi daty (-21 ms/°C vs. -29 ms/°C) ukazuje na podobné výsledky. Do nedávné doby byl výskyt dlouhého QT intervalu během MTH považován za negativní prognostický faktor z hlediska vyšší incidence TdP nebo VF (Khan I. A., 2002; Khan J. N. *et al.*, 2009). Nedávné pozorovací studie a metaanalýza však tento předpoklad neprokázaly (Riaz A. *et al.*, 2013; Storm C. *et al.*, 2011; Sýkora R., Janda R., 2011; Tiainen M. *et al.*, 2009). Navíc, jak uvádí Nishiyama a kol. u případu vrozeného syndromu dlouhého QT (Nishiyama N. *et al.*, 2012), indukce MTH po srdeční zástavě neměla proarytmický účinek. Navzdory prodloužení QTc intervalu na extrémní hodnoty nebyly během MTH zaznamenány žádné rekurence TdP. Podobně jsme v našich experimentech nezjistili žádnou spontánní nebo indukovanou TdP.

Snížení srdeční frekvence během MTH může být ovlivněno snížením sympatické aktivity, jak uvádí Schwarzl a kol. (Schwarzl M. *et al.*, 2011), což také mohlo přispět ke snížení vyvolatelnosti VF. Podle našich dříve publikovaných výsledků bylo významné prodloužení ERP pozorováno po renální denervaci (Lubanda J.-C. *et al.*, 2015) jako pravděpodobná známka snížené sympatické aktivity. Nicméně s ohledem na srovnatelnou srdeční frekvenci a ERP v bodech HT a HT60, tedy po dosažení a udržování cílové teploty, lze předpokládat, že tonus autonomního nervového systému zůstává nezměněn a nemůže již významně přispět ke snížení indukovatelnosti VF v HT60.

Vliv hluboké hypotermie na vyvolatelnost VF byl podrobněji studován na králičích srdcích pomocí epikardiálního mapování s vysokým rozlišením a transmuralními záznamy aktivace komor. Chorro *et al.* (Chorro F. J. *et al.*, 2002) popsali antiarytmický účinek hluboké hypotermie (< 20 °C) exponenciálním rozpadem dominantní frekvence VF, snížením rychlosti vedení a následné extinkce vln na aktivačních mapách. Následně Harada a kol. (Harada M. *et al.*, 2008) prokázal antiarytmický účinek MTH na králičích srdcích. Ačkoli jak mírná tak hluboká hypotermie způsobila významné prodloužení trvání akčního potenciálu a významné snížení rychlosti vedení, doba trvání indukovaných ventrikulárních arytmií byla významně nižší pouze u MTH. Jak bylo pozorováno optickým mapováním elektrického

potenciálu s vysokým rozlišením, MTH modifikuje dynamiku spirálových vln a to zvýšením jejich anihilací či úniků z anatomických struktur, což vede ke zvýšení pravděpodobnosti ukončení arytmií. To odpovídá elektrofyziologickým výsledkům naší studie u celotělového biomodelu.

Tato studie skýtá několik možných klinických aspektů týkajících se péče u pacientů po resuscitaci indikovaných k léčbě MTH. Časté sledování kalemie a adekvátní substituce draslíku se jeví jako velmi důležité zejména během fáze ochlazování, aby se předešlo maligním komorovým arytmiím. Na druhou stranu se zdá, že není nutná pravidelná kontrola QTc intervalu, eventuálně předčasné ukončení MTH kvůli jeho významnému prodloužení. Existuje také potenciál při léčbě arytmiických bouří rezistentních na léčbu, kdy MTH může přispět ke stabilizaci srdečního rytmu.

Limitací naší studie bylo použití zdravých zvířat, což nezohledňovalo například ischemicko-reperfuční poškození myokardu během akutního infarktu myokardu nebo jiné predispozice k maligním komorovým arytmiím. Počet pokusných zvířat byl nízký, nicméně četnost párových srovnání u jednotlivých zvířat toto omezení vyvažuje. Rychlost chlazení byla v porovnání s klinickými ECMO protokoly při refrakterních zástavách oběhu podstatně nižší (Menegazzi J. J. *et al.*, 2012). Na rozdíl od nich jsme použili polovinu průtoku okruhem ECMO (40 ml/kg/min), aby se zabránilo hyperkinetické cirkulaci při zachovalé spontánní hemodynamice, a také nemohl být okruh ECMO předplněn ochlazeným fyziologickým roztokem. Dále nebyly sledovány plasmatické koncentrace ostatních iontů jako vápník nebo hořčík. Také jsme nesledovali diurézu a vylučování iontů. Ve studii nebyla použita žádná přímá potenciálová mapovací technika k popisu přesných mechanismů vedoucích k antiarytmickému účinku MTH. Byla upřednostněna komplexnost celotělového biomodelu před technikami s otevřeným hrudníkem nebo izolovaným srdcem.

5.2. Elektrofyziologická studie po renální denervaci

V této experimentální studii jsme prokázali, že RDN měla po 40 dnech vliv na autonomního nervového systému na srdce. Snížená sympatická aktivita se například

projevovala snížením klidové srdeční frekvence, prodloužením atrioventrikulárního vedení a zvýšením ERP komor.

Prodloužení ERP je známkou nižší excitability ventrikulárního myokardu. Jak bylo dříve popsáno u experimentálních studií u psů, chirurgická excize levého ganglion stellatum prodloužila ERP o 4–7 ms (Schwartz P. J. *et al.*, 1977) a zvýšila prahovou hodnotu vyvolatelnosti VF (Schwartz P. J. *et al.*, 1976). To naznačuje, že i přes ablaci perirenálních sympatických nervů má RDN podobný účinek jako přímá destrukce sympatických ganglií a nervů inervujících srdce. Navíc se zdá být antiarytmický účinek RDN srovnatelný se stimulací lokálního parasympatického systému. Jak popsal André a kol. (Ng G. A. *et al.*, 2007), stimulace vagu na izolovaných králičích srdcích *in vitro* prodloužila ERP o 13 % (oproti 14 % v této studii) a prahová hodnota vyvolatelnosti VF byla výrazně vyšší. Údaje *in vivo* prokázaly antiarytmický účinek vagální stimulace zejména jako prevenci poklesu prahové hodnoty indukce VF během stimulace sympatických nervů (Vanoli E., Schwartz P. J., 1991).

Při použití stejného protokolu programované stimulace komor jsme však neprokázali přínos RDN z hlediska snížení vyvolatelnosti VF u fyziologického biomodelu prasete. Podle dříve publikovaných klinických dat (Bourke T. *et al.*, 2010) hrudní epidurální anestézie nebo chirurgická levostranná kardiální sympatická denervace umožnily snížit incidenci komorových tachykardií o 68 % u 14 pacientů se strukturálním onemocněním srdce, kteří byli refrakterní k antiarytmické farmakoterapii a katérovým ablacím. Jak bylo uvedeno výše, Linz *et al.* (Linz D. *et al.*, 2013) pozorovali významné snížení výskytu spontánních komorových extrasystol a epizod VF během akutní ischemie myokardu a reperfúze u psů po RDN. Na druhou stranu ze studie také vyplývá, že použití beta-blokátorů (atenolol) vykazuje srovnatelný účinek. V případě studií Ukeny (Ukena C. *et al.*, 2012) a Hoffmanna (Hoffmann B. A. *et al.*, 2013) týkajících se pacientů s dilatační a hypertrofickou kardiomyopatií nebo po akutním infarktu myokardu byla RDN účinná ve snížení výskytu VT / VF vedle excesivní antiarytmické farmakologické a ablační terapie. Můžeme předpokládat, že vliv RDN by mohl být výraznější během akutní stresové reakce nebo v přítomnosti arytmogenního substrátu,

například jizvy po infarktu myokardu, než v normálním stavu, respektive během celkové anestezie.

Jak bylo zmíněno výše, studie byla omezena použitím zdravých zvířat, která nezohledňují jakoukoliv predispozici k ventrikulárním arytmiím, jako je ischemicko-reperfusní poškození nebo strukturální změny myokardu. Dále mohou být elektrofyziologické parametry ovlivněny hloubkou analgosedace, navzdory snahám udržet stejnou hloubku anestezie a podobnými dávkami propofolu a morfinu. Také počet testovaných pokusných zvířat byl nízký a elektrofyziologické studie nebyly provedeny u stejného biomodelu bezprostředně před a po RDN kvůli předpokládané vysoké morbiditě-mortalitě biomodelů během následujících 40 dnů. Také se naše studie nezabývala srovnáním účinků RDN a beta-blokátorů či jiných antiarytmik. Případná aplikace těchto experimentálních výsledků na člověka by měla být prováděna s opatrností i přesto, že naše biomodely byly opakovaně ověřeny při experimentech se zástavami oběhu a hodnocení vyvolatelnosti VF (Bělohlávek J. *et al.*, 2012; Havranek S. *et al.*, 2014).

6. Závěr

Na základě stanovených cílů byly provedeny experimentální studie s využitím fyziologického biomodelu prasete domácího. První studie byla zaměřena na elektrofyzilogickou studii u MTH a druhá na elektrofyzilogickou studii po 40 dnech od RDN.

Publikované výsledky potvrzují první hypotézu, že mírná až střední terapeutická hypotermie u prasečího biomodelu je bezpečná z hlediska vyvolatelnosti maligních ventrikulárních arytmií. Spontánní pokles plazmatické hladiny draslíku po ochlazení k cílové teplotě 32 °C neovlivnil práh vyvolatelnosti fibrilace komor a následný vzestup kalemie po 60 minutách od dosažení cílové teploty měl významný účinek na snížení vyvolatelnosti VF. Prodloužení QTc intervalu během MTH se zdá být fyziologickým jevem, avšak prodloužení doby repolarizace myokardu nezvyšuje vyvolatelnost VF. Rovněž, jak jsme předpokládali, nedošlo ke zvýšení defibrilačního prahu a prahová defibrilační energie a počet podaných výbojů nutných k defibrilaci byly dokonce nižší než za výchozích podmínek při normotermii.

Druhá hypotéza, předpokládající snížení vyvolatelnosti VF po RDN, nebyla potvrzena. RDN významně ovlivnila autonomní inervaci srdce ve smyslu snížení tonu sympatického nervového systému u zdravých prasečích biomodelů 40 dní po RDN. Bohužel tyto změny nebyly spojeny s nižší vyvolatelností VF s použitím stejného protokolu programované stimulace komor ve srovnání s kontrolní skupinou.

7. Literatura

- AJIJOLA O A, LELLOUCHE N, BOURKE T, TUNG R, AHN S, MAHAJAN A, SHIVKUMAR K: Bilateral cardiac sympathetic denervation for the management of electrical storm. *Journal of the American College of Cardiology*, **59**: 91, 2012.
- ANTHONY R, DAUBERT J P, ZAREBA W, ANDREWS M L, MCNITT S, LEVINE E, HUANG D T, HALL W J, MOSS A J: Mechanisms of ventricular fibrillation initiation in MADIT II patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing and clinical electrophysiology*, **31**: 144-150, 2008.
- ANTZ M, CAPPATO R, KUCK K H: Metoprolol versus sotalol in the treatment of sustained ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Pharmacol*, **26**: 627-635, 1995.
- ARMOUR J A: Functional anatomy of intrathoracic neurons innervating the atria and ventricles. *Heart Rhythm*, **7**: 994-996, 2010.
- ARMOUR J A, MURPHY D A, YUAN B X, MACDONALD S, HOPKINS D A: Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec*, **247**: 289-298, 1997.
- BALAJI S, SULLIVAN I, DEANFIELD J, JAMES I: Moderate hypothermia in the management of resistant automatic tachycardias in children. *British heart journal*, **66**: 221-224, 1991.
- BARBER M J, MUELLER T M, HENRY D P, FELTEN S Y, ZIPES D P: Transmural myocardial infarction in the dog produces sympathectomy in noninfarcted myocardium. *Circulation*, **67**: 787-796, 1983.
- BASH S E, SHAH J J, ALBERS W H, GEISS D M: Hypothermia for the treatment of postsurgical greatly accelerated junctional ectopic tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*, **10**: 1095-1099, 1987.
- BELOHLAVEK J, KUCERA K, JARKOVSKY J, FRANEK O, POKORNA M, DANDA J, SKRIPSKY R, KANDRNAL V, BALIK M, KUNSTYR J: Hyperinvasive approach to out-of hospital cardiac arrest using mechanical chest compression device, prehospital intraarrest cooling, extracorporeal life support and early invasive assessment compared

to standard of care. A randomized parallel groups comparative study proposal. "Prague OHCA study". *Journal of translational medicine*, **10**: 1, 2012.

BĚLOHLÁVEK J, MLČEK M, HUPTYCH M, SVOBODA T, HAVRÁNEK Š, OŠT'ÁDAL P, BOUČEK T, KOVÁRNÍK T, MLEJNSKÝ F, MRÁZEK V: Coronary versus carotid blood flow and coronary perfusion pressure in a pig model of prolonged cardiac arrest treated by different modes of venoarterial ECMO and intraaortic balloon counterpulsation. *Critical Care*, **16**: R50, 2012.

BENSON D W, WILLIAMS JR G R, SPENCER F C, YATES A J: The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesthesia & Analgesia*, **38**: 423-428, 1959.

BERNARD S A, JONES B M C, HORNE M K: Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Annals of emergency medicine*, **30**: 146-153, 1997.

BEZZINA C R, PAZOKI R, BARDAI A, MARSMAN R F, DE JONG J S, BLOM M T, SCICLUNA B P, JUKEMA J W, BINDRABAN N R, LICHTNER P: Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Nature genetics*, **42**: 688-691, 2010.

BIGGER J, FLEISS J L, KLEIGER R, MILLER J P, ROLNITZKY L: The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation*, **69**: 250-258, 1984.

BIKKINA M, LARSON M G, LEVY D: Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine*, **117**: 990-996, 1992.

BODDICKER K A, ZHANG Y, ZIMMERMAN M B, DAVIES L R, KERBER R E: Hypothermia improves defibrillation success and resuscitation outcomes from ventricular fibrillation. *Circulation*, **111**: 3195-3201, 2005.

BOTTERELL E, LOUGHEED W, SCOTT J, VANDEWATER S: Hypothermia, and interruption of carotid, or carotid and vertebral circulation, in the surgical management of intracranial aneurysms. *Journal of neurosurgery*, **13**: 1-42, 1956.

- BOURKE T, VASEGHI M, MICHOWITZ Y, SANKHLA V, SHAH M, SWAPNA N, BOYLE N G, MAHAJAN A, NARASIMHAN C, LOKHANDWALA Y: Neuraxial modulation for refractory ventricular arrhythmias. *Circulation*, **121**: 2255-2262, 2010.
- BRACK K E, COOTE J H, NG G A: Interaction between direct sympathetic and vagus nerve stimulation on heart rate in the isolated rabbit heart. *Experimental physiology*, **89**: 128-139, 2004.
- BRUGADA J, BRUGADA R, BRUGADA P: Right bundle-branch block and st-segment elevation in leads V1 through V3 a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation*, **97**: 457-460, 1998.
- BRUGADA P, BRUGADA J: Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *Journal of the American College of Cardiology*, **20**: 1391-1396, 1992.
- BRUGADA P, GEELLEN P: Some electrocardiographic patterns predicting sudden cardiac death that every doctor should recognize. *Acta cardiologica*, **52**: 473-484, 1996.
- BURASHNIKOV A, ANTZELEVITCH C: Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization-induced triggered activity. *Circulation*, **107**: 2355-2360, 2003.
- CAO J-M, FISHBEIN M C, HAN J B, LAI W W, LAI A C, WU T-J, CZER L, WOLF P L, DENTON T A, SHINTAKU I P: Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia. *Circulation*, **101**: 1960-1969, 2000.
- COBB L, BAUM R, ALVAREZ 3RD H, SCHAFFER W: Resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation: 4 years follow-up. *Circulation*, **52**: III223-235, 1975.
- COETZEE W, OPIE L: Effects of components of ischemia and metabolic inhibition on delayed afterdepolarizations in guinea pig papillary muscle. *Circulation research*, **61**: 157-165, 1987.
- CORRADO D, BASSO C, THIENE G, MCKENNA W J, DAVIES M J, FONTALIRAN F, NAVA A, SILVESTRI F, BLOMSTROM-LUNDQVIST C, WLODARSKA E K:

- Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*, **30**: 1512-1520, 1997.
- CRONIER P, VIGNON P, BOUFERRACHE K, AEGERTER P, CHARRON C, TEMPLIER F, CASTRO S, EL MAHMOUD R, LORY C, PICHON N: Impact of routine percutaneous coronary intervention after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Critical care*, **15**: 1, 2011.
- DALRYMPLE-HAY M J, DEAKIN C D, KNIGHT H, EDWARDS J C, KEETON B, SALMON A P, MONRO J L: Induced hypothermia as salvage treatment for refractory cardiac failure following paediatric cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery*, **15**: 515-518, 1999.
- DE WITTE J, SESSLER D I: Perioperative Shivering Physiology and Pharmacology. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, **96**: 467-484, 2002.
- DEAKIN C, KNIGHT H, EDWARDS J, MONRO J, LAMB R, KEETON B, SALMON A: Induced hypothermia in the postoperative management of refractory cardiac failure following paediatric cardiac surgery. *Anaesthesia*, **53**: 848-853, 1998.
- DHAKA A, VISWANATH V, PATAPOUTIAN A: Trp ion channels and temperature sensation. *Annu. Rev. Neurosci.*, **29**: 135-161, 2006.
- DODD S R, LANCASTER G A, CRAIG J V, SMYTH R L, WILLIAMSON P R: In a systematic review, infrared ear thermometry for fever diagnosis in children finds poor sensitivity. *Journal of clinical epidemiology*, **59**: 354-357, 2006.
- DRISCOLL D J, EDWARDS W D: Sudden unexpected death in children and adolescents. *Journal of the American College of Cardiology*, **5**: 118B-121B, 1985.
- DUKES I D, VAUGHAN WILLIAMS E M: Effects of selective alpha 1-, alpha 2-, beta 1- and beta 2-adrenoceptor stimulation on potentials and contractions in the rabbit heart. *J Physiol*, **355**: 523-546, 1984.
- ELVAN A, WYLIE K, ZIPES D P: Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. Electrophysiological remodeling. *Circulation*, **94**: 2953-2960, 1996.

- ERICKSON R S: The continuing question of how best to measure body temperature. *Critical care medicine*, **27**: 2307-2314, 1999.
- ESLER M D, KRUM H, SOBOTKA P A, SCHLAICH M P, SCHMIEDER R E, BÖHM M: Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*, **376**: 1903, 2010.
- ESTES E H, IZLAR H: Recurrent ventricular tachycardia: a case successfully treated by bilateral cardiac sympathectomy. *The American journal of medicine*, **31**: 493-497, 1961.
- FAREH S, VILLEMAIRE C, NATTEL S: Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation*, **98**: 2202-2209, 1998.
- FAY T. 1945. ***Observations on generalized refrigeration in cases of severe cerebral trauma.*** Paper presented at the Assoc Res Nerv Ment Dis Proc.
- FAY T: Early Experiences with Local and Generalized Refrigeration of the Human Brain*. *Journal of neurosurgery*, **16**: 239-260, 1959.
- FISCHER U M, COX JR C S, LAINE G A, MEHLHORN U, ALLEN S J: Mild hypothermia impairs left ventricular diastolic but not systolic function. *Journal of Investigative Surgery*, **18**: 291-296, 2005.
- FRANK S M, BEATTIE C, CHRISTOPHERSON R, NORRIS E J, PERLER B A, WILLIAMS G M, GOTTLIEB S O: Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology*, **78**: 468-476, 1993.
- FRANK S M, FLEISHER L A, BRESLOW M J, HIGGINS M S, OLSON K F, KELLY S, BEATTIE C: Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events: a randomized clinical trial. *Jama*, **277**: 1127-1134, 1997.
- FRANK S M, SATITPUNWAYCHA P, BRUCE S R, HERSCOVITCH P, GOLDSTEIN D S: Increased myocardial perfusion and sympathoadrenal activation during mild core hypothermia in awake humans. *Clinical Science*, **104**: 503-508, 2003.
- GISOLFI C V. 2000. ***The hot brain: survival, temperature, and the human body***: MIT Press.

- GOLDBERG L I: Effects of hypothermia on contractility of the intact dog heart. *American Journal of Physiology--Legacy Content*, **194**: 92-98, 1958.
- GOMES J A, KANG P S, MATHESON M, GOUGH W B, JR., EL-SHERIF N: Coexistence of sick sinus rhythm and atrial flutter-fibrillation. *Circulation*, **63**: 80-86, 1981.
- GORDON T, KANNEL W B: Premature mortality from coronary heart disease: the Framingham Study. *Jama*, **215**: 1617-1625, 1971.
- GROUP H A C A S: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*, **2002**: 549-556, 2002.
- GUSSAK I, ANTZELEVITCH C, BJERREGAARD P, TOWBIN J, CHAITMAN B: The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *Journal of the American College of Cardiology*, **33**: 5-15, 1999.
- GUYTON A, HALL J. 2006. Textbook of medical physiology, 11th: 822-833.
- HALL J E. 2015. Guyton and Hall textbook of medical physiology: 822-833: Elsevier Health Sciences.
- HAN S, KOBAYASHI K, JOUNG B, PICCIRILLO G, MARUYAMA M, VINTERS H V, MARCH K, LIN S-F, SHEN C, FISHBEIN M C: Electroanatomic remodeling of the left stellate ganglion after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, **59**: 954-961, 2012.
- HARADA M, HONJO H, YAMAZAKI M, NAKAGAWA H, ISHIGURO Y S, OKUNO Y, ASHIHARA T, SAKUMA I, KAMIYA K, KODAMA I: Moderate hypothermia increases the chance of spiral wave collision in favor of self-termination of ventricular tachycardia/fibrillation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **294**: H1896-H1905, 2008.
- HAVRANEK S, BELOHLAVEK J, MLCEK M, HUPTYCH M, BOUCEK T, SVOBODA T, FICHTL J, HRACHOVINA M, LINHART A, KITTNAR O: Median frequencies of prolonged ventricular fibrillation treated by VA ECMO correspond to a return of spontaneous circulation rate. *The International journal of artificial organs*, **37**: 48-57, 2014.

- HOFFMANN B A, STEVEN D, WILLEMS S, SYDOW K: Renal sympathetic denervation as an adjunct to catheter ablation for the treatment of ventricular electrical storm in the setting of acute myocardial infarction. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, **24**: 1175-1178, 2013.
- HOOPER V D, ANDREWS J O: Accuracy of noninvasive core temperature measurement in acutely ill adults: the state of the science. *Biological Research for Nursing*, **8**: 24-34, 2006.
- HOU Y, SCHERLAG B J, LIN J, ZHANG Y, LU Z, TRUONG K, PATTERSON E, LAZZARA R, JACKMAN W M, PO S S: Ganglionated plexi modulate extrinsic cardiac autonomic nerve input: effects on sinus rate, atrioventricular conduction, refractoriness, and inducibility of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, **50**: 61-68, 2007.
- HOVDENES J, LAAKE J, AABERGE L, HAUGAA H, BUGGE J: Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, **51**: 137-142, 2007.
- CHIOU C W, EBLE J N, ZIPES D P: Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes. The third fat pad. *Circulation*, **95**: 2573-2584, 1997.
- CHOI E K, SHEN M J, HAN S, KIM D, HWANG S, SAYFO S, PICCIRILLO G, FRICK K, FISHBEIN M C, HWANG C, LIN S F, CHEN P S: Intrinsic cardiac nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmia in ambulatory dogs. *Circulation*, **121**: 2615-2623, 2010.
- CHORRO F J, GUERRERO J, FERRERO A, TORMOS A, MAINAR L, MILLET J, CÁNOVES J, PORRES J C, SANCHIS J, LÓPEZ-MERINO V: Effects of acute reduction of temperature on ventricular fibrillation activation patterns. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **283**: H2331-H2340, 2002.
- JASTREMSKI M, SUTTON-TYRRELL K, VAAGENES P, ABRAMSON N, HEISELMAN D, SAFAR P: Glucocorticoid treatment does not improve neurological recovery following cardiac arrest. *Jama*, **262**: 3427-3430, 1989.

- JONNESCO T: Traitement chirurgical de l'angine de poitrine par la résection du sympathique cervico-thoracique. *Presse méd*, **29**: 193, 1921.
- JUNG B C, DAVE A S, TAN A Y, GHOLMIEH G, ZHOU S, WANG D C, AKINGBA A G, FISHBEIN G A, MONTEMAGNO C, LIN S F, CHEN L S, CHEN P S: Circadian variations of stellate ganglion nerve activity in ambulatory dogs. *Heart Rhythm*, **3**: 78-85, 2006.
- KANOSUE K, CRAWSHAW L I, NAGASHIMA K, YODA T: Concepts to utilize in describing thermoregulation and neurophysiological evidence for how the system works. *European journal of applied physiology*, **109**: 5-11, 2010.
- KAPPLINGER J D, TESTER D J, ALDERS M, BENITO B, BERTHET M, BRUGADA J, BRUGADA P, FRESSART V, GUERCHICOFF A, HARRIS-KERR C: An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*, **7**: 33-46, 2010.
- KARAGUEUZIAN H: The “Nervous” Kidney and Ventricular Fibrillation A Possible Game Changer? *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society*, **10**: 1531, 2013.
- KAWASHIMA T: The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. *Anat Embryol (Berl)*, **209**: 425-438, 2005.
- KEMPAINEN R R, BRUNETTE D D: The evaluation and management of accidental hypothermia. *Respiratory Care*, **49**: 192-205, 2004.
- KHAN I A: Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. *The American journal of medicine*, **112**: 58-66, 2002.
- KHAN J N, PRASAD N, GLANCY J M: QTc prolongation during therapeutic hypothermia: are we giving it the attention it deserves? *Europace*, **12**: 266-270, 2009.
- KITTNAR O. 2011. Lékařská fyziologie: 477-485: Grada.
- KLIGFIELD P, LEVY D, DEVEREUX R B, SAVAGE D D: Arrhythmias and sudden death in mitral valve prolapse. *American heart journal*, **113**: 1298-1307, 1987.

- KNECHT S, SACHER F, WRIGHT M, HOCINI M, NOGAMI A, ARENTZ T, PETIT B, FRANCK R, DE CHILLOU C, LAMAISON D: Long-term follow-up of idiopathic ventricular fibrillation ablation: a multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*, **54**: 522-528, 2009.
- KRUM H, SCHLAICH M, WHITBOURN R, SOBOTKA P A, SADOWSKI J, BARTUS K, KAPELAK B, WALTON A, SIEVERT H, THAMBAR S: Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *The Lancet*, **373**: 1275-1281, 2009.
- KURZ A, SESSLER D I, LENHARDT R: Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *New England Journal of Medicine*, **334**: 1209-1216, 1996.
- LA ROVERE M T, BIGGER J T, JR., MARCUS F I, MORTARA A, SCHWARTZ P J: 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*, **351**: 478-484, 1998.
- LA ROVERE M T, SPECCHIA G, MORTARA A, SCHWARTZ P J: Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation*, **78**: 816-824, 1988.
- LARSEN L, MARKHAM J, HAFFAJEE C L: Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy: role of ventricular arrhythmias. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, **16**: 1051-1059, 1993.
- LASKY R E, PARIKH N A, WILLIAMS A L, PADHYE N S, SHANKARAN S: Changes in the PQRST intervals and heart rate variability associated with rewarming in two newborns undergoing hypothermia therapy. *Neonatology*, **96**: 93-95, 2009.
- LAZORTHES G, CAMPAN L: Moderate hypothermia in the treatment of head injuries. *Clinical neurosurgery*, **12**: 293, 1964.
- LESLIE K, SESSLER D I: Perioperative hypothermia in the high-risk surgical patient. *Best practice & research clinical anaesthesiology*, **17**: 485-498, 2003.

- LEVY M N, ZIESKE H: Effect of enhanced contractility on the left ventricular response to vagus nerve stimulation in dogs. *Circ Res*, **24**: 303-311, 1969.
- LEWIS M E, AL-KHALIDI A-H, TOWNEND J N, COOTE J, BONSER R S: The effects of hypothermia on human left ventricular contractile function during cardiac surgery. *Journal of the American college of cardiology*, **39**: 102-108, 2002.
- LINZ D, WIRTH K, UKENA C, MAHFOUD F, PÖSS J, LINZ B, BÖHM M, NEUBERGER H-R: Renal denervation suppresses ventricular arrhythmias during acute ventricular ischemia in pigs. *Heart Rhythm*, **10**: 1525-1530, 2013.
- LIU Y-B, WU C-C, LU L-S, SU M-J, LIN C-W, LIN S-F, CHEN L S, FISHBEIN M C, CHEN P-S, LEE Y-T: Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling, and increased vulnerability to ventricular fibrillation in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation research*, **92**: 1145-1152, 2003.
- LOMBARDI G, GALLAGHER E J: Outcome of out-of-hospital cardiac arrest in New York City: The pre-hospital arrest survival evaluation (PHASE) study. *Jama*, **271**: 678-683, 1994.
- LUBANDA J-C, KUDLICKA J, MLCEK M, CHOCHOLA M, NEUZIL P, LINHART A, KITTNAR O: Renal denervation decreases effective refractory period but not inducibility of ventricular fibrillation in a healthy porcine biomodel: a case control study. *Journal of translational medicine*, **13**: 4, 2015.
- MARON B J, WOLFSON J K, EPSTEIN S E, ROBERTS W C: Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, **8**: 545-557, 1986.
- MATFIN G, PORTH C. 2009. Pathophysiology: Concepts of Altered Health States: 214-230: Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- MATTHEUSSEN M, MUBAGWA K, VAN AKEN H, WUSTEN R, BOUTROS A, FLAMENG W: Interaction of heart rate and hypothermia on global myocardial contraction of the isolated rabbit heart. *Anesthesia & Analgesia*, **82**: 975-981, 1996.

- MCGLONE J, SWANSON J. 2010. *Update on the Guide for the Care and Use of Agricultural Animals in Research and Teaching*. Paper presented at the JOURNAL OF DAIRY SCIENCE.
- MCNALLY B, ROBB R, MEHTA M, VELLANO K, VALDERRAMA A, YOON P, SASSON C, CROUCH A, PEREZ A B, MERRITT R: Out-of-hospital cardiac arrest surveillance-Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES), United States, October 1, 2005-December 31, 2010. *MMWR Surveill Summ*, **60**: 1-19, 2011.
- MENEGAZZI J J, CALLAWAY C W, SHERMAN L D, HOSTLER D P, WANG H E, FERTIG K C, LOGUE E S: Ventricular fibrillation scaling exponent can guide timing of defibrillation and other therapies. *Circulation*, **109**: 926-931, 2004.
- MENEGAZZI J J, SALCIDO D D, HOUSLER G J, LOGUE E S: Feasibility of initiating extracorporeal life support during mechanical chest compression CPR: a porcine pilot study. *Resuscitation*, **83**: 130-133, 2012.
- MERCER J B: Hypothermia and cold injuries in man. *Physiology and Pathophysiology of Temperature regulation*: 246-256, 1998.
- MIKANE T, ARAKI J, SUZUKI S, MIZUNO J, SHIMIZU J, MOHRI S, MATSUBARA H, HIRAKAWA M, OHE T, SUGA H: O₂ cost of contractility but not of mechanical energy increases with temperature in canine left ventricle. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **277**: H65-H73, 1999.
- MIRZOYEV S A, MCLEOD C J, BUNCH T J, BELL M R, WHITE R D: Hypokalemia during the cooling phase of therapeutic hypothermia and its impact on arrhythmogenesis. *Resuscitation*, **81**: 1632-1636, 2010.
- MOAT N, LAMB R, EDWARDS J, MANNERS J, KEETON B, MONRO J: Induced hypothermia in the management of refractory low cardiac output states following cardiac surgery in infants and children. *European journal of cardio-thoracic surgery*, **6**: 579-585, 1992.
- MOORE J P, KANNANKERIL P J, FISH F A: Isoproterenol administration during general anesthesia for the evaluation of children with ventricular preexcitation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, **4**: 73-78, 2011.

- MORGAN M L, ANDERSON R J, ELLIS M A, BERL T: Mechanism of cold diuresis in the rat. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **244**: F210-F216, 1983.
- MORIYAMA Y, IGURO Y, SHIMOKAWA S, SAIGENJI H, TOYOHIRA H, TAIRA A: Successful application of hypothermia combined with intra-aortic balloon pump support to low-cardiac-output state after open heart surgery. *Angiology*, **47**: 595-599, 1996.
- MOSS A J: Clinical Management of Patients with the Long QT Syndrome: Drugs, Devices, and Gene-Specific Therapy. *Pacing and clinical electrophysiology*, **20**: 2058-2060, 1997.
- MYERBURG R, MITRANI R, INTERIAN A, CASTELLANOS A: Identification of risk of cardiac arrest and sudden death in athletes. *Sudden Cardiac Death in the Athlete*. Armonk, NY: Futura Publishing Co: 25-56, 1998.
- NABEL E G, GANZ P, GORDON J B, ALEXANDER R W, SELWYN A P: Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation*, **77**: 43-52, 1988.
- NG G A, BRACK K E, COOTE J H: Effects of direct sympathetic and vagus nerve stimulation on the physiology of the whole heart--a novel model of isolated Langendorff perfused rabbit heart with intact dual autonomic innervation. *Exp Physiol*, **86**: 319-329, 2001.
- NG G A, BRACK K E, PATEL V H, COOTE J H: Autonomic modulation of electrical restitution, alternans and ventricular fibrillation initiation in the isolated heart. *Cardiovascular research*, **73**: 750-760, 2007.
- NISHIYAMA N, SATO T, AIZAWA Y, NAKAGAWA S, KANKI H: Extreme QT prolongation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to long QT syndrome. *The American journal of emergency medicine*, **30**: 638. e635-638. e638, 2012.
- ODDO M, RIBORDY V, FEIHL F, ROSSETTI A O, SCHALLER M-D, CHIOLERO R, LIAUDET L: Early predictors of outcome in comatose survivors of ventricular fibrillation and non-ventricular fibrillation cardiac arrest treated with hypothermia: a prospective study. *Critical care medicine*, **36**: 2296-2301, 2008.

- OGAWA M, TAN A Y, SONG J, KOBAYASHI K, FISHBEIN M C, LIN S F, CHEN L S, CHEN P S: Cryoablation of stellate ganglia and atrial arrhythmia in ambulatory dogs with pacing-induced heart failure. *Heart Rhythm*, **6**: 1772-1779, 2009.
- OPTHOF T, DEKKER L R, CORONEL R, VERMEULEN J T, VAN CAPELLE F J, JANSE M J: Interaction of sympathetic and parasympathetic nervous system on ventricular refractoriness assessed by local fibrillation intervals in the canine heart. *Cardiovasc Res*, **27**: 753-759, 1993.
- OPTHOF T, MISIER A R, CORONEL R, VERMEULEN J T, VERBERNE H J, FRANK R G, MOULIJN A C, VAN CAPELLE F J, JANSE M J: Dispersion of refractoriness in canine ventricular myocardium. Effects of sympathetic stimulation. *Circulation Research*, **68**: 1204-1215, 1991.
- PAUZA D H, SKRIPKA V, PAUZIENE N: Morphology of the intrinsic cardiac nervous system in the dog: a whole-mount study employing histochemical staining with acetylcholinesterase. *Cells Tissues Organs*, **172**: 297-320, 2002.
- PAUZA D H, SKRIPKA V, PAUZIENE N, STROPUS R: Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec*, **259**: 353-382, 2000.
- PETERSON K, CARSON S, CARNEY N: Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurotrauma*, **25**: 62-71, 2008.
- PFAMMATTER J-P, PAUL T, ZIEMER G, KALLFELZ H C: Successful management of junctional tachycardia by hypothermia after cardiac operations in infants. *The Annals of thoracic surgery*, **60**: 556-560, 1995.
- PICCIRILLO G, OGAWA M, SONG J, CHONG V J, JOUNG B, HAN S, MAGRI D, CHEN L S, LIN S F, CHEN P S: Power spectral analysis of heart rate variability and autonomic nervous system activity measured directly in healthy dogs and dogs with tachycardia-induced heart failure. *Heart Rhythm*, **6**: 546-552, 2009.
- PILICHOU K, NAVA A, BASSO C, BEFFAGNA G, BAUCE B, LORENZON A, FRIGO G, VETTORI A, VALENTE M, TOWBIN J: Mutations in desmoglein-2 gene are

- associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*, **113**: 1171-1179, 2006.
- POLDERMAN K H: Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. *Intensive care medicine*, **30**: 757-769, 2004.
- POLDERMAN K H: Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *The Lancet*, **371**: 1955-1969, 2008.
- POLDERMAN K H: Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Critical care medicine*, **37**: S186-S202, 2009.
- POLDERMAN K H, HEROLD I: Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Critical care medicine*, **37**: 1101-1120, 2009.
- POLDERMAN K H, JOE R T T, PEERDEMAN S M, VANDERTOP W P, GIRBES A R: Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive care medicine*, **28**: 1563-1573, 2002.
- POLDERMAN K H, PEERDEMAN S M, GIRBES A R: Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *Journal of neurosurgery*, **94**: 697-705, 2001.
- POVLISHOCK J T, BUKI A, KOIZIUMI H, STONE J, OKONKWO D. 1999. Initiating mechanisms involved in the pathobiology of traumatically induced axonal injury and interventions targeted at blunting their progression, *Current Progress in the Understanding of Secondary Brain Damage from Trauma and Ischemia*: 15-20: Springer.
- POZOS R S, DANZL D: Human physiological responses to cold stress and hypothermia. *Medical aspects of harsh environments*, **1**: 351-382, 2001.
- PREMINGER M, BRADFIELD J, REMO B, DICKFELD T, GUPTA A, MORIARTY J, MITTAL S, SHIVKUMAR K, STEINBERG J: Initial experience with bilateral renal artery denervation for the treatment of vt storm. *Heart Rhythm*, **10**: S425, 2013.

- PRIORI S G, NAPOLITANO C, MEMMI M, COLOMBI B, DRAGO F, GASPARINI M, DESIMONE L, COLTORTI F, BLOISE R, KEEGAN R: Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, **106**: 69-74, 2002.
- RASOMOFF H L: Protective effects of hypothermia against pathological processes of the nervous system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **80**: 475-486, 1959.
- RHEE B J, ZHANG Y, BODDICKER K A, DAVIES L R, KERBER R E: Effect of hypothermia on transthoracic defibrillation in a swine model. *Resuscitation*, **65**: 79-85, 2005.
- RIAZ A, HIEB H, FOLEY B, MULVIHILL N, CREAN P, MURPHY R T, DALY C, BOYLE N: Safety of therapeutic hypothermia in post VF/VT cardiac arrest patients. *Irish medical journal* 2013.
- ROSE J C, MCDERMOTT T F, LILIENFIELD L S, PORFIDO F A, KELLEY R T: Cardiovascular function in hypothermic anesthetized man. *Circulation*, **15**: 512-517, 1957.
- ROSENBLUETH A, SIMEONE F: The interrelations of vagal and accelerator effects on the cardiac rate. *American Journal of Physiology--Legacy Content*, **110**: 42-55, 1934.
- RUBART M, ZIPES D P: Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest*, **115**: 2305-2315, 2005.
- SAMAAN A: The antagonistic cardiac nerves and heart rate. *The Journal of physiology*, **83**: 332, 1935.
- SEMIZEL E, ALEHAN D, OZER S, SERDAR M A: Eisenmenger syndrome: identifying the clues for arrhythmia. *Anadolu Kardiyol Derg*, **8**: 32-37, 2008.
- SHARMA A D, YEE R, GUIRAUDON G, KLEIN G J: Sensitivity and specificity of invasive and noninvasive testing for risk of sudden death in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, **10**: 373-381, 1987.

- SHARMA B, ASINGER R, FRANCIS G S, HODGES M, WYETH R P: Demonstration of exercise-induced painless myocardial ischemia in survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation. *The American journal of cardiology*, **59**: 740-745, 1987.
- SHEN M J, CHOI E K, TAN A Y, HAN S, SHINOHARA T, MARUYAMA M, CHEN L S, SHEN C, HWANG C, LIN S F, CHEN P S: Patterns of baseline autonomic nerve activity and the development of pacing-induced sustained atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, **8**: 583-589, 2011a.
- SHEN M J, SHINOHARA T, PARK H W, FRICK K, ICE D S, CHOI E K, HAN S, MARUYAMA M, SHARMA R, SHEN C, FISHBEIN M C, CHEN L S, LOPSHIRE J C, ZIPES D P, LIN S F, CHEN P S: Continuous low-level vagus nerve stimulation reduces stellate ganglion nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmias in ambulatory canines. *Circulation*, **123**: 2204-2212, 2011b.
- SHUSTERMAN V, AYSIN B, GOTTIPATY V, WEISS R, BRODE S, SCHWARTZMAN D, ANDERSON K P, INVESTIGATORS E: Autonomic nervous system activity and the spontaneous initiation of ventricular tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*, **32**: 1891-1899, 1998.
- SCHATZKIN A, CUPPLES L A, HEEREN T, MORELOCK S, KANNEL W B: Sudden death in the Framingham Heart Study Differences in incidence and risk factors by sex and coronary disease status. *American Journal of Epidemiology*, **120**: 888-899, 1984.
- SCHEFOLD J C, STORM C, JOERRES A, HASPER D: Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest and the risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction. *International journal of cardiology*, **132**: 387-391, 2009.
- SCHWAB S, GEORGIADIS D, BERROUSCHOT J, SCHELLINGER P D, GRAFFAGNINO C, MAYER S A: Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke*, **32**: 2033-2035, 2001.
- SCHWARTZ P J, MOTOLESE M, POLLAVINI G, LOTTO A, RUBERTI U, TRAZZI R, BARTORELLI C, ZANCHETTI A, GROUP T I S D P: Prevention of sudden cardiac death after a first myocardial infarction by pharmacologic or surgical antiadrenergic interventions. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, **3**: 2-16, 1992.

- SCHWARTZ P J, PAGANI M, LOMBARDI F, MALLIANI A, BROWN A M: A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat. *Circ Res*, **32**: 215-220, 1973.
- SCHWARTZ P J, PRIORI S G, CERRONE M, SPAZZOLINI C, ODERO A, NAPOLITANO C, BLOISE R, DE FERRARI G M, KLERSY C, MOSS A J: Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation*, **109**: 1826-1833, 2004.
- SCHWARTZ P J, SNEBOLD N G, BROWN A M: Effects of unilateral cardiac sympathetic denervation on the ventricular fibrillation threshold. *The American journal of cardiology*, **37**: 1034-1040, 1976.
- SCHWARTZ P J, VERRIER R L, LOWN B: Effect of stellectomy and vagotomy on ventricular refractoriness in dogs. *Circulation Research*, **40**: 536-540, 1977.
- SCHWARZL M, STEENDIJK P, HUBER S, TRUSCHNIG-WILDERS M, OBERMAYER-PIETSCH B, MAECHLER H, PIESKE B, POST H: The induction of mild hypothermia improves systolic function of the resuscitated porcine heart at no further sympathetic activation. *Acta physiologica*, **203**: 409-418, 2011.
- SILBERGLEIT R, HAYWOOD Y, FISKUM G, ROSENTHAL R E: Lack of a neuroprotective effect from N-acetylcysteine after cardiac arrest and resuscitation in a canine model. *Resuscitation*, **40**: 181-186, 1999.
- SKULEC R, KOVARNIK T, DOSTALOVA G, KOLAR J, LINHART A: Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, **52**: 188-194, 2008.
- SOEHOLM H, KIRKEGAARD H: Serum Potassium Changes During Therapeutic Hypothermia After Out-of-Hospital Cardiac Arrest—Should It Be Treated? *Therapeutic hypothermia and temperature management*, **2**: 30-36, 2012.
- SOLIMAN H M, MERCAN D, LOBO S S, MÉLOT C, VINCENT J-L: Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Critical care medicine*, **31**: 1082-1087, 2003.

- SPLAWSKI I, TIMOTHY K W, SHARPE L M, DECHER N, KUMAR P, BLOISE R, NAPOLITANO C, SCHWARTZ P J, JOSEPH R M, CONDOURIS K: Ca v 1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell*, **119**: 19-31, 2004.
- SPRUNG J, CHENG E Y, GAMULIN S, KAMPINE J P, BOSNJAK Z J: Effects of acute hypothermia and [beta]-adrenergic receptor blockade on serum potassium concentration in rats. *Critical care medicine*, **19**: 1545-1551, 1991.
- STEINBECK G, ANDRESEN D, BACH P, HABERL R, OEFF M, HOFFMANN E, VON LEITNER E R: A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta-blocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med*, **327**: 987-992, 1992.
- STORM C, HASPER D, NEE J, JOERRES A, SCHEFOLD J C, KAUFMANN J, ROSER M: Severe QTc prolongation under mild hypothermia treatment and incidence of arrhythmias after cardiac arrest—a prospective study in 34 survivors with continuous Holter ECG. *Resuscitation*, **82**: 859-862, 2011.
- STRAMBA-BADIALE M, VANOLI E, DE FERRARI G M, CERATI D, FOREMAN R D, SCHWARTZ P J: Sympathetic-parasympathetic interaction and accentuated antagonism in conscious dogs. *Am J Physiol*, **260**: H335-340, 1991.
- SUGA H, GOTO Y, IGARASHI Y, YASUMURA Y, NOZAWA T, FUTAKI S, TANAKA N: Cardiac cooling increases Emax without affecting relation between O2 consumption and systolic pressure-volume area in dog left ventricle. *Circulation research*, **63**: 61-71, 1988.
- SUN Z: Genetic AVP deficiency abolishes cold-induced diuresis but does not attenuate cold-induced hypertension. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **290**: F1472-F1477, 2006.
- SUN Z, ZHANG Z, CADE R: Renal responses to chronic cold exposure. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, **81**: 22-27, 2003.
- SÝKORA R, JANDA R: Therapeutic hypothermia after non-traumatic cardiac arrest for 12 hours: Hospital Karlovy vary from 2006 to 2009. *Vnitřní lékařství*, **57**: 72-77, 2011.

- TAN A Y, LI H, WACHSMANN-HOGIU S, CHEN L S, CHEN P S, FISHBEIN M C:
Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction. *J Am Coll Cardiol*, **48**: 132-143, 2006.
- TAN A Y, ZHOU S, OGAWA M, SONG J, CHU M, LI H, FISHBEIN M C, LIN S F, CHEN L S, CHEN P S: Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. *Circulation*, **118**: 916-925, 2008.
- THORESEN M, SATAS S, LØBERG E M, WHITELOW A, ACOLET D, LINDGREN C, PENRICE J, ROBERTSON N, HAUG E, STEEN P A: Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatric research*, **50**: 405-411, 2001.
- THORESEN M, WHITELOW A: Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, **106**: 92-99, 2000.
- TIAINEN M, PARIKKA H J, MÄKIJÄRVI M A, TAKKUNEN O S, SARNA S J, ROINE R O:
Arrhythmias and heart rate variability during and after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Critical care medicine*, **37**: 403-409, 2009.
- TOOLEY J R, SATAS S, PORTER H, SILVER I A, THORESEN M: Head cooling with mild systemic hypothermia in anesthetized piglets is neuroprotective. *Annals of neurology*, **53**: 65-72, 2003.
- TUNG R T, SHEN W K, HAMMILL S G, GERSH B J: Idiopathic Ventricular Fibrillation in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Survivors. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, **17**: 1405-1412, 1994.
- TVEITA T, YTREHUS K, MYHRE E S, HEVRØY O: Left ventricular dysfunction following rewarming from experimental hypothermia. *Journal of Applied Physiology*, **85**: 2135-2139, 1998.
- UKENA C, BAUER A, MAHFOUD F, SCHREIECK J, NEUBERGER H-R, EICK C, SOBOTKA P A, GAWAZ M, BÖHM M: Renal sympathetic denervation for treatment

- of electrical storm: first-in-man experience. *Clinical Research in Cardiology*, **101**: 63-67, 2012.
- VAN DER LINDE H, VAN DEUREN B, TEISMAN A, TOWART R, GALLACHER D: The effect of changes in core body temperature on the QT interval in beagle dogs: a previously ignored phenomenon, with a method for correction. *British journal of pharmacology*, **154**: 1474-1481, 2008.
- VANOLI E, SCHWARTZ P J. 1991. Sympathetic—parasympathetic interaction and sudden death, *Adrenergic Mechanisms in Myocardial Ischemia*: 305-321: Springer.
- VASEGHI M, GIMA J, KANAAN C, AJIJOLA O A, MARMUREANU A, MAHAJAN A, SHIVKUMAR K: Cardiac sympathetic denervation in patients with refractory ventricular arrhythmias or electrical storm: intermediate and long-term follow-up. *Heart Rhythm*, **11**: 360-366, 2014.
- WARNES C A, ROBERTS W C: Sudden coronary death: relation of amount and distribution of coronary narrowing at necropsy to previous symptoms of myocardial ischemia, left ventricular scarring and heart weight. *The American journal of cardiology*, **54**: 65-73, 1984.
- WATANABE H, CHOPRA N, LAVER D, HWANG H S, DAVIES S S, ROACH D E, DUFF H J, RODEN D M, WILDE A A, KNOLLMANN B C: Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nature medicine*, **15**: 380-383, 2009.
- WATANABE H, NOGAMI A, OHKUBO K, KAWATA H, HAYASHI Y, ISHIKAWA T, MAKIYAMA T, NAGAO S, YAGIHARA N, TAKEHARA N: Electrocardiographic characteristics and SCN5A mutations in idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, **4**: 874-881, 2011.
- WEISINGER J R, BELLORÍN-FONT E: Magnesium and phosphorus. *The Lancet*, **352**: 391-396, 1998.
- WENGER C B. 1995. The regulation of body temperature, *Medical Physiology. New York, NY: Little, Brown*: 527-550.

- WEVER E, HAUER R, OOMEN A, PETERS R, BAKKER P, DE MEDINA E R: Unfavorable outcome in patients with primary electrical disease who survived an episode of ventricular fibrillation. *Circulation*, **88**: 1021-1029, 1993.
- WIJFFELS M C, KIRCHHOF C J, DORLAND R, ALLESSIE M A: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, **92**: 1954-1968, 1995.
- WILDE A A, ANTZELEVITCH C, BORGGREFE M, BRUGADA J, BRUGADA R, BRUGADA P, CORRADO D, HAUER R N, KASS R S, NADEMANEE K: Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome consensus report. *Circulation*, **106**: 2514-2519, 2002.
- WILLIAMS G, JR, SPENCER F, VANDAM L D: THE CLINICAL USE OF HYPOTHERMIA FOLLOWING CARDIAC ARREST. *Survey of Anesthesiology*, **3**: 415-416, 1959.
- WINKLE R A: The Effectiveness and Cost Effectiveness of Public-Access Defibrillation. *Clinical cardiology*, **33**: 396-399, 2010.
- YAHAGI N, KUMON K, WATANABE Y, TANIGAMI H, HARUNA M, HAYASHI H, IMANAKA H, TAKEUCHI M, OHASHI Y, TAKAMOTO S: Value of mild hypothermia in patients who have severe circulatory insufficiency even after intra-aortic balloon pump. *Journal of clinical anesthesia*, **10**: 120-125, 1998.
- YANOWITZ F, PRESTON J B, ABILDSKOV J: Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles. *Circulation Research*, **18**: 416-428, 1966.
- ZHAO Q, YU S, ZOU M, DAI Z, WANG X, XIAO J, HUANG C: Effect of renal sympathetic denervation on the inducibility of atrial fibrillation during rapid atrial pacing. *Journal of interventional cardiac electrophysiology*, **35**: 119-125, 2012.
- ZHOU S, JUNG B-C, TAN A Y, TRANG V Q, GHOLMIEH G, HAN S-W, LIN S-F, FISHBEIN M C, CHEN P-S, CHEN L S: Spontaneous stellate ganglion nerve activity and ventricular arrhythmia in a canine model of sudden death. *Heart Rhythm*, **5**: 131-139, 2008a.

ZHOU S, JUNG B C, TAN A Y, TRANG V Q, GHOLMIEH G, HAN S W, LIN S F, FISHBEIN M C, CHEN P S, CHEN L S: Spontaneous stellate ganglion nerve activity and ventricular arrhythmia in a canine model of sudden death. *Heart Rhythm*, **5**: 131-139, 2008b.

ZIPES D P, FESTOFF B, SCHAAL S F, COX C, SEALY W C, WALLACE A G: Treatment of ventricular arrhythmia by permanent atrial pacemaker and cardiac sympathectomy. *Ann Intern Med*, **68**: 591-597, 1968.

ZIPES D P, MIHALICK M J, ROBBINS G T: Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness. *Cardiovasc Res*, **8**: 647-655, 1974.

ZIPES D P, RUBART M: Neural modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*, **3**: 108-113, 2006.

8. Přílohy

V příloze jsou uvedeny původní rukopisy publikované v zahraničním vědeckém časopisu s impakt faktorem (IF):

- A) Kudlicka, J., Mlcek, M., Belohlavek, J., Hala, P., Lacko, S., Janak, D., Havranek S., Malik J., Janota T., Ostadal P., Neuzil P., Kittnar O.

Inducibility of ventricular fibrillation during mild therapeutic hypothermia: electrophysiological study in a swine model.

Journal of translational medicine, 13(1), 72, 2015.

IF = 3,92

- B) Lubanda, J. C., Kudlicka, J., Mlcek, M., Chochola, M., Neuzil, P., Linhart, A., Kittnar, O.

Renal denervation decreases effective refractory period but not inducibility of ventricular fibrillation in a healthy porcine biomodel: a case control study.

Journal of translational medicine, 13(1), 4, 2015.

IF = 3,92