

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

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

MUDr. Jaroslav Kudlička

2017

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

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

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

Školící pracoviště: Fyziologický ústav 1. LF UK

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

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

Obsah

1. Úvod.....	3
2. Hypotézy a cíle práce.....	6
3. Materiál a metodika	7
4. Výsledky	10
5. Diskuse.....	15
6. Závěr	17
7. Literatura.....	18
8. Seznam vlastních publikací	22

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) 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 normokalemíí 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.

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 °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) °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.

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. Neléčená VF obvykle končí smrtí během několika minut. VF se vyskytuje v celé řadě klinických situacích, 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 [1]. Rovněž komorové tachykardie (VT) se mohou zvrhnout ve VF.

Ke vzniku VF může dojít několika způsoby, například vznikem komorové extrasystoly v průběhu vzestupné fáze vlny T [2]. 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 viry 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 [3].

I za ideálních okolností pouze odhadem 20% osob, u kterých vznikne mimonemocniční srdeční zástava, přežije do propuštění z nemocnice [4]. 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 [5].

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

Úspěšnost defibrilace do značné míry závisí na 2 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% za každou minutu po nástupu VF. Pokud se podaří defibrilací obnovit sinusový rytmus, může přesto přetrvávat nízký srdeční výdej v důsledku myokardiálního stunningu a systolické dysfunkce.

1.1. Terapeutická hypotermie

Sekundární procesy, které se souhrnně označují jako je postresuscitační nemoc či reperfuční poškození, mohou pokračovat hodiny až dny po primárním inzultu a mohou být znovu spouštěny novými epizodami ischemie [6]. Důležitým faktem je, že tyto procesy jsou závislé na teplotě. Jsou stimulovány horečkou, a naopak, jsou zmírněny nebo blokovány mírnou až střední hypotermií.

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 [7-12]. Zatímco se zlepší systolická funkce, může se u některých pacientů objevit mírný stupeň diastolické dysfunkce. Systémový krevní tlak zůstává stabilní nebo se mírně zvyšuje [7, 12-14] 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 [7]. 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 [11, 12, 15]. Ze dvou studií na zvířatech [11, 15] a jedné klinické studie u pacientů podstupujících kardiochirurgický zákrok [12] vyplývá, že zvýšení srdeční frekvence za hypotermie výrazně snížilo kontraktilitu myokardu. Naopak, ponechání nižší tepové frekvence při hypotermii vedlo ke zlepšení kontraktility [12]. Navzdory těmto údajům, hypotermie je často stále vnímána jako (potenciální) příčina hypotenze a dysfunkce myokardu. Existuje pro to několik důvodů. Narozdíl od mírné a střední hypotermie, hluboká hypotermie ($<30\text{ }^{\circ}\text{C}$) způsobuje významný pokles kontraktility myokardu [7, 16]. Dále může hypotermie způsobit hypovolémii navozením "chladové" diurézy prostřednictvím kombinace zvýšeného žilního návratu, zvýšení sekrece natriuretických peptidů, snížené hladiny anti-diuretického hormonu a tubulární dysfunkce [17-22]. 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.

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 případech, že je pacient nedostatečně sedován a dochází k reaktivnímu svalovému třesu se zvýšenou utilizací kyslíku a genezí tepla. Při prohloubení hypotermie následuje sinusová bradykardie. Srdeční frekvence se postupně snižuje, a jakmile teplota jádra poklesne k $33\text{ }^{\circ}\text{C}$, pohybuje se tepová frekvence 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 při mírné terapeutické hypotermii je 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 ($<28\text{ }^{\circ}\text{C}$). Experimentální data naznačují, že mírná hypotermie může snížit riziko arytmií stabilizací buněčné membrány a zvýšit pravděpodobnost úspěšné defibrilace. Dvě studie hodnotily pravděpodobnost úspěšné defibrilace při mírné hypotermii ve srovnání s normotermií na prasečím modelu. 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 [23, 24]. Podobné výsledky byly publikovány i z experimentů na králičím modelu [25]. Rovněž několik kazuistických sdělení popisuje úspěšné použití mírné terapeutické hypotermie na léčbu arytmií u dětí [26-28].

1.2. Autonomní nervový systém (ANS)

Stimulace sympatiku vyvolává změny v repolarizaci kardiomyocytů a snižuje fibrilační práh, což usnadňuje vzniku VF [29]. Tento vliv je umocněn přítomností myokardiální ischemie [30]. Ischemický myokard se stává citlivým substrátem k spouštěčům arytmií z důvodu tkáňové remodelace a heterogenity inervace sympatiku [31]. Výzkumem explantovaných srdcí [32] bylo zjištěno, že u pacientů, kteří měli v anamnéze komorové arytmie, byla zvýšena 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 [33]. 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 [34]. Navzdory datům a histologickým výsledkům v experimentech na anestetizovaných zvířecích biomodelech, které dokládají nezbytnost aktivity sympatického nervového systému u vzniku komorových arytmií, nebyla dosud tato souvislost prokázána ve studii při vědomí zkoumaných jedinců. V další studii [35] se zvýšená aktivita sympatiku podle analýzy variability srdeční frekvence objevuje 30 minut před nástupem komorových arytmií. Nahrávky přímé nervové aktivity u psiho modelu náhlé srdeční smrti ukazují, že VF bezprostředně předcházela spontánní depolarizace sympatických vláken z levého ganglion stellatum [36]. 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 náhlé smrti srdeční.

Účinnost beta-blokátorů ve snížení výskytu recidivujících komorových arytmií [37, 38] zdůrazňuje klíčovou roli aktivity sympatického nervového systému v jejich patogenezi, zejména ve spojení s ischemickou chorobou srdeční. [39] Agresivnější druh terapie přímou ablací sympatických nervů, sympatektomie, byla s úspěchem použita pro léčbu farmakorezistentních komorových arytmií. Před více než 100 lety provedl Jonnesco [40] 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 [41, 42] 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 náhlé srdeční smrti u vysoce rizikových pacientů po infarktu myokardu a tato procedura byla navržena jako alternativa u vysoce rizikových pacientů s kontraindikací užívání beta-blokátorů [43]. Použití LCSD se etablovalo jak u pacientů s dědičnými arytmiemi [44], tak při léčbě získaných komorových arytmií a arytmiických bouří [45]. V poslední době byla v klinických studiích s úspěchem testována bilaterální denervace srdečního sympatiku v prevenci komorových arytmií ve srovnání s LCSD [46]. 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.

S rozvojem mini invazivních technik byl také zkoumán léčebný potenciál katéetrové renální denervace u komorových arytmií. Ukena et al. [47] 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 renální denervace snížila výskyt rekurentních refrakterních komorových tachykardií [48]. V experimentální studii Linz et al. [49] 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, jak popisují např. [50-52], má renální denervace antifibrilační efekt snížením počtu komorových extrasystol jako spouštěčů komorových arytmií a to zejména při srdeční ischemii [53]. 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 [54].

2. Hypotézy a cíle práce

2.1. Hypotézy

1) Předpokládali jsme, že mírná až střední terapeutická hypotermie 32–34°C v tělesném jádru u anestetizovaného 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 defibrilační prahu a tím ke snížení úspěšnosti defibrilace.

2) Očekávali jsme, že katéetrová 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. Materiál a 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.

Pokusná zvířata byla v úvodu premedikována intramuskulární sedací, 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. Dýchací cesty byly zajištěny orotracheální intubací. Mechanická ventilace byla řízena v automatickém ventilačním režimu 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 a morfinu. Během mírné terapeutické hypotermie bylo bolusově podáváno pipecuronium 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 antikouglace.

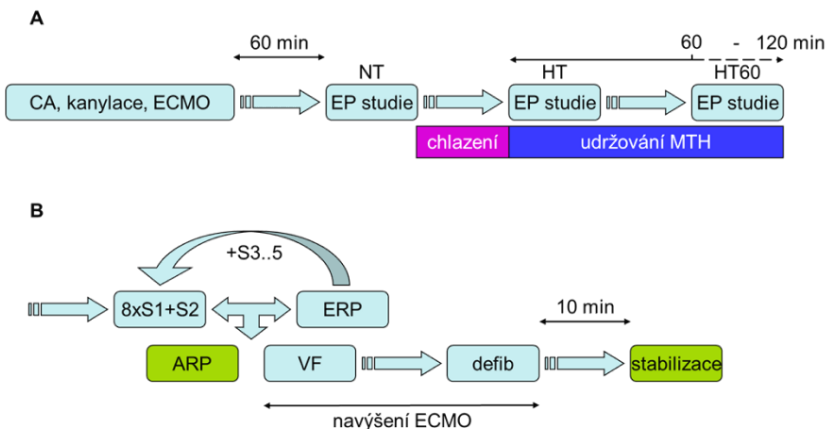
3.1. Elektrofyziologická studie u mírné až střední terapeutické hypotermie

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 současně hemodynamické podpory během elektrofyziologické studie.

Elektrofyziologická studie byla zahájena nejméně 60 minut po zapojení okruhu ECMO (Obrázek 1A). Po provedení výchozí elektrofyziologické studie sestávající z 3 protokolů programované stimulace komor (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.

K navození VF byla použita PVS (Obrázek 1B). 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 bezpulsový 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.

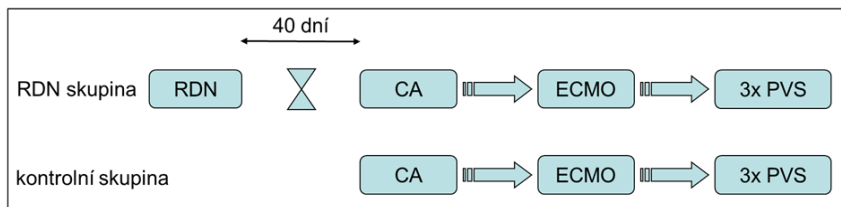


Obrázek 1. Schema protokolu studie (A) a elektrofyziologické studie (B).

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.

3.2. Elektrofyziologická studie po renální denervaci

Experimentální protokol byl vytvořen k provedení kontrolované studie u 6 biomodelů 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 schema studie je zobrazeno na Obrázku 2.



Obrázek 2. Schema protokolu studie s renální denervací.

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

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.

Při provádění eletrofyzilogické 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 žílou 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 opět použita PVS (Obrázek 1B). 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.

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 utráceny a probandi v RDN skupině byli následně podrobena 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.

4. Výsledky

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 chladičho systému připojeného k oxygenátoru ECMO bylo dosaženo cílové teploty tělesného jádra 32°C z normotermie $38,7$ ($38,2$; $39,8$) $^\circ\text{C}$ během 54 (39; 59) minut a dále byla cílová teplota udržována konstantní na $31,9$ ($31,8$; $32,0$) $^\circ\text{C}$ (Obrázek 3). 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 4A).

QTc interval byl statisticky významně nepřímě úměrný tělesné teplotě (-29 ± 2 ms na $^\circ\text{C}$, $r^2=0,82$, Obrázek 5) 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 4B). Během všech experimentů nebyly pozorovány žádné spontánní ani provokované arytmie typu torsades de pointes (TdP) 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 4C).

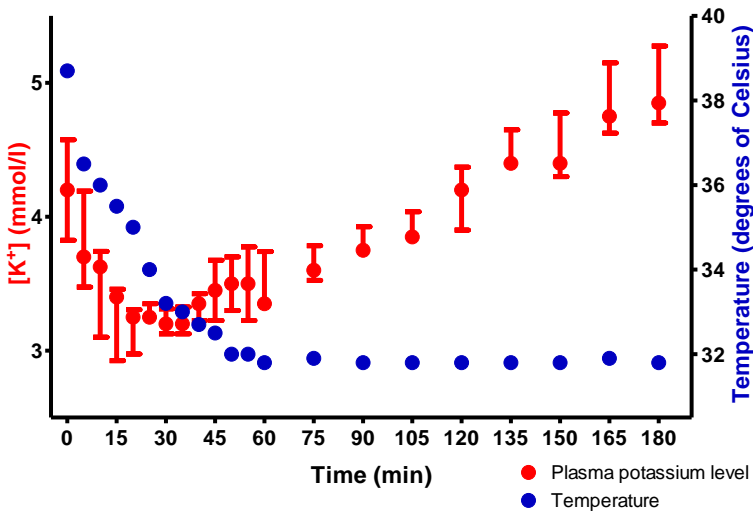
Defibrilační práh VF při normotermii (NT) byl významně vyšší, 270 (188 ; 270) J, ve srovnání se 150 (150 ; 270) J, $P = 0,001$ v bodě HT60. Obdobně počet potřebných výbojů pro defibrilaci byl podle stejného schématu nižší v HT60 než při NT, 3 (3 ; 5) vs. 5 (4 ; 5), $P = 0,0001$ (Obrázek 6).

4.2. Elektrofyzilogická studie po renální denervaci

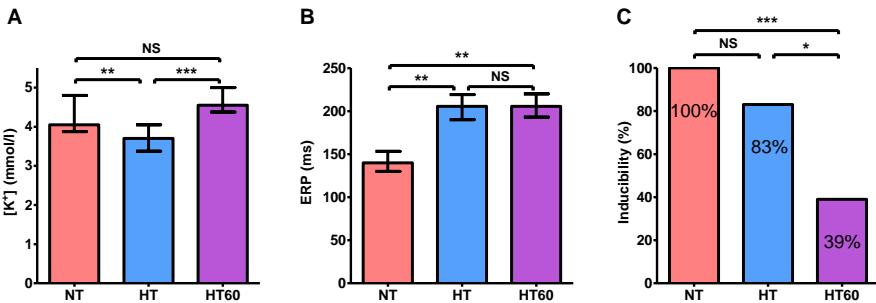
Data elektrofyzilogických parametrů a vyvolatelnosti VF jsou souhrnně uvedena v Tabulce 2 a na Obrázku 10. Histologicky byla potvrzena bilaterální destrukce periarteriálních nervových vláken u všech biomodelů bez ohledu na použitý ablační katetrový systém. Stran možných komplikací po RDN nebylo nalezeno 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, $P = 0,001$.



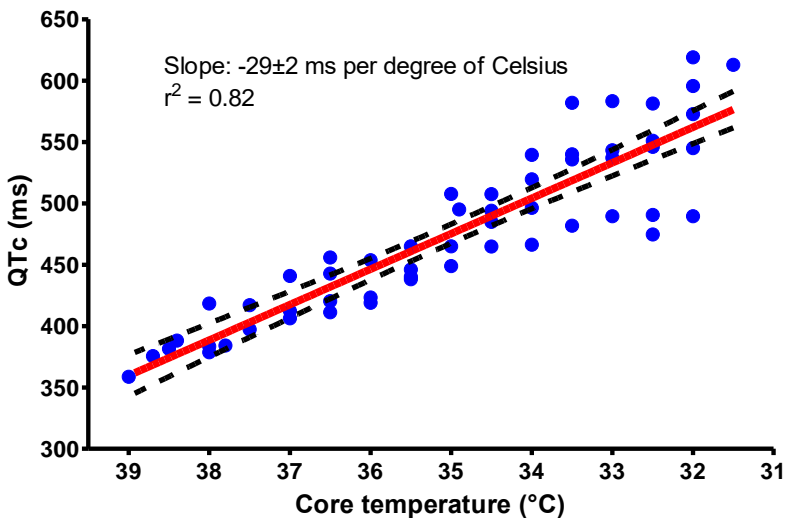
Obrázek 3. Časový průběh tělesné teploty a kalemie po zahájení chlazení. Uvedená data jsou mediány, u kalemie včetně 25. a 75. percentilu.



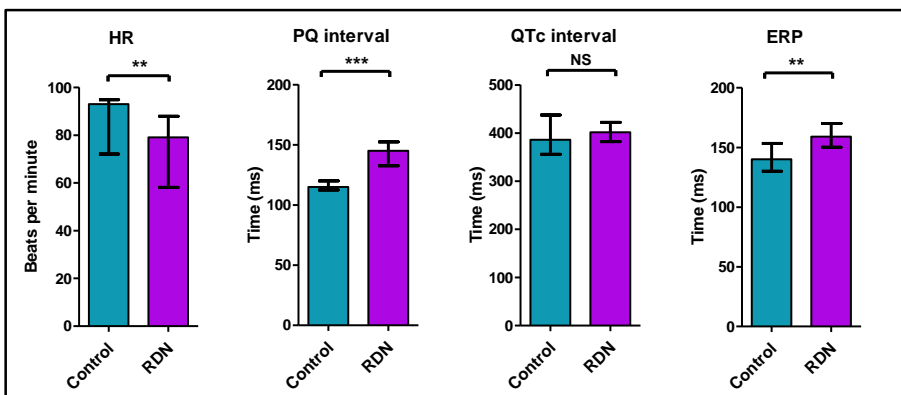
Obrázek 4. Změny kalemie (A), efektivní refrakterní periody (B) a vyvolatelnosti VF (C).

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 dosažení cílové teploty.

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



Obrázek 5. Závislost QTc intervalu na tělesné teplotě (lineární regrese).
 Čárkovaně je zobrazen 95% interval spolehlivosti.



Obrázek 7. 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; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,0001$.

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 [55, 56]. 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 závislé na tělesné teplotě [17, 57, 58] 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 [55, 59] 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 arytmogenezí 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 [60] a také u novorozenců [61]. 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 [59, 62]. Nedávné pozorovací studie a metaanalýza však tento předpoklad neprokázaly [63-66]. Navíc, jak uvádí Nishiyama a kol. u případu vrozeného syndromu dlouhého QT [67], 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. [68], což také mohlo přispět ke snížení vyvolatelnosti VF. Podle našich dříve publikovaných výsledků bylo významné prodloužení ERP pozorováno po renální denervaci [69] 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 transmuranálními záznamy aktivace komor. Chorro et al. [70] popsali antiarytmický účinek hluboké hypotermie (< 20 °C) exponenciálním rozpadem dominantní frekvence VF, snížením rychlosti vedení a

následně extinkce vln na aktivizačních mapách. Následně Harada a kol. [25] 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 uniků z anatomických struktur, což vede ke zvýšení pravděpodobnosti ukončení arytmie. 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 [71]. Na rozdíl od nich jsme použili polovinu průtoku okruhem ECMO (40 ml/kg/min), aby se zabránilo hyperkinetické cirkulaci při zachované 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 [72] a zvýšila prahovou hodnotu vyvolatelnosti VF [73]. 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. [74], 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 vyvolatelnosti VF během stimulace sympatických nervů [75].

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 [76] 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. [49] 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 [47] a Hoffmanna [77] 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 [78, 79].

6. Závěr

Na základě stanovených cílů byly provedeny experimentální studie s využitím fyziologického biomodelu prasete domácího. První studie byla zaměřena na elektrofyziologickou studii u MTH a druhá na elektrofyziologickou 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

1. WARNES CA, ROBERTS WC. 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* 1984;54(1):65-73
2. ANTHONY R, DAUBERT JP, ZAREBA W, *et al.* Mechanisms of ventricular fibrillation initiation in MADIT II patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing and clinical electrophysiology* 2008;31(2):144-150
3. MENEGAZZI JJ, CALLAWAY CW, SHERMAN LD, *et al.* Ventricular fibrillation scaling exponent can guide timing of defibrillation and other therapies. *Circulation* 2004;109(7):926-931
4. LOMBARDI G, GALLAGHER EJ. Outcome of out-of-hospital cardiac arrest in New York City: The pre-hospital arrest survival evaluation (PHASE) study. *Jama* 1994;271(9):678-683
5. CRONIER P, VIGNON P, BOUFERRACHE K, *et al.* Impact of routine percutaneous coronary intervention after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Critical care* 2011;15(3):1
6. POLDERMAN KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *The Lancet* 2008;371(9628):1955-1969
7. POLDERMAN KH, HEROLD I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Critical care medicine* 2009;37(3):1101-1120
8. FISCHER UM, COX JR CS, LAINE GA, *et al.* Mild hypothermia impairs left ventricular diastolic but not systolic function. *Journal of Investigative Surgery* 2005;18(6):291-296
9. GOLDBERG LI. Effects of hypothermia on contractility of the intact dog heart. *American Journal of Physiology--Legacy Content* 1958;194(1):92-98
10. SUGA H, GOTO Y, IGARASHI Y, *et al.* Cardiac cooling increases Emax without affecting relation between O₂ consumption and systolic pressure-volume area in dog left ventricle. *Circulation research* 1988;63(1):61-71
11. MIKANE T, ARAKI J, SUZUKI S, *et al.* O₂ cost of contractility but not of mechanical energy increases with temperature in canine left ventricle. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 1999;277(1):H65-H73
12. LEWIS ME, AL-KHALIDI A-H, TOWNEND JN, *et al.* The effects of hypothermia on human left ventricular contractile function during cardiac surgery. *Journal of the American college of cardiology* 2002;39(1):102-108
13. ROSE JC, MCDERMOTT TF, LILIENFIELD LS, *et al.* Cardiovascular function in hypothermic anesthetized man. *Circulation* 1957;15(4):512-517
14. THORESEN M, WHITELAW A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2000;106(1):92-99
15. MATTHEUSSEN M, MUBAGWA K, VAN AKEN H, *et al.* Interaction of heart rate and hypothermia on global myocardial contraction of the isolated rabbit heart. *Anesthesia & Analgesia* 1996;82(5):975-981
16. TVEITA T, YTREHUS K, MYHRE ES, *et al.* Left ventricular dysfunction following rewarming from experimental hypothermia. *Journal of Applied Physiology* 1998;85(6):2135-2139

17. POLDERMAN KH, PEERDEMAN SM, GIRBES AR. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *Journal of Neurosurgery* 2001;94(5):697-705
18. POLDERMAN KH, JOE RTT, PEERDEMAN SM, *et al.* Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive care medicine* 2002;28(11):1563-1573
19. POZOS RS, DANZL D. Human physiological responses to cold stress and hypothermia. *Medical aspects of harsh environments* 2001;1:351-382
20. MORGAN ML, ANDERSON RJ, ELLIS MA, *et al.* Mechanism of cold diuresis in the rat. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 1983;244(2):F210-F216
21. SUN Z. Genetic AVP deficiency abolishes cold-induced diuresis but does not attenuate cold-induced hypertension. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2006;290(6):F1472-F1477
22. SUN Z, ZHANG Z, CADE R. Renal responses to chronic cold exposure. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 2003;81(1):22-27
23. BODDICKER KA, ZHANG Y, ZIMMERMAN MB, *et al.* Hypothermia improves defibrillation success and resuscitation outcomes from ventricular fibrillation. *Circulation* 2005;111(24):3195-3201
24. RHEE BJ, ZHANG Y, BODDICKER KA, *et al.* Effect of hypothermia on transthoracic defibrillation in a swine model. *Resuscitation* 2005;65(1):79-85
25. HARADA M, HONJO H, YAMAZAKI M, *et al.* 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* 2008;294(4):H1896-H1905
26. BASH SE, SHAH JJ, ALBERS WH, *et al.* Hypothermia for the treatment of postsurgical greatly accelerated junctional ectopic tachycardia. *Journal of the American college of cardiology* 1987;10(5):1095-1099
27. BALAJI S, SULLIVAN I, DEANFIELD J, *et al.* Moderate hypothermia in the management of resistant automatic tachycardias in children. *British heart journal* 1991;66(3):221-224
28. PFAMMATTER J-P, PAUL T, ZIEMER G, *et al.* Successful management of junctional tachycardia by hypothermia after cardiac operations in infants. *The Annals of thoracic surgery* 1995;60(3):556-560
29. YANOWITZ F, PRESTON JB, ABILDSKOV J. Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles. *Circulation research* 1966;18(4):416-428
30. OPTHOF T, MISIER AR, CORONEL R, *et al.* Dispersion of refractoriness in canine ventricular myocardium. Effects of sympathetic stimulation. *Circulation research* 1991;68(5):1204-1215
31. BARBER MJ, MUELLER TM, HENRY DP, *et al.* Transmural myocardial infarction in the dog produces sympathectomy in noninfarcted myocardium. *Circulation* 1983;67(4):787-796
32. CAO J-M, FISHBEIN MC, HAN JB, *et al.* Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia. *Circulation* 2000;101(16):1960-1969
33. HAN S, KOBAYASHI K, JOUNG B, *et al.* Electroanatomic remodeling of the left stellate ganglion after myocardial infarction. *Journal of the American college of cardiology* 2012;59(10):954-961

34. LIU Y-B, WU C-C, LU L-S, *et al.* Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling, and increased vulnerability to ventricular fibrillation in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation research* 2003;92(10):1145-1152
35. SHUSTERMAN V, AYSIN B, GOTTIPATY V, *et al.* Autonomic nervous system activity and the spontaneous initiation of ventricular tachycardia. *Journal of the American college of cardiology* 1998;32(7):1891-1899
36. ZHOU S, JUNG B-C, TAN AY, *et al.* Spontaneous stellate ganglion nerve activity and ventricular arrhythmia in a canine model of sudden death. *Heart Rhythm* 2008;5(1):131-139
37. STEINBECK G, ANDRESEN D, BACH P, *et al.* A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta-blocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1992;327(14):987-992
38. ANTZ M, CAPPATO R, KUCK KH. Metoprolol versus sotalol in the treatment of sustained ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26(4):627-635
39. OPTHOF T, DEKKER LR, CORONEL R, *et al.* Interaction of sympathetic and parasympathetic nervous system on ventricular refractoriness assessed by local fibrillation intervals in the canine heart. *Cardiovasc Res* 1993;27(5):753-759
40. JONNESCO T. Traitement chirurgical de l'angine de poitrine par la résection du sympathique cervico-thoracique. *Presse méd* 1921;29:193
41. ESTES EH, IZLAR H. Recurrent ventricular tachycardia: a case successfully treated by bilateral cardiac sympathectomy. *The American journal of medicine* 1961;31(3):493-497
42. ZIPES DP, FESTOFF B, SCHAAAL SF, *et al.* Treatment of ventricular arrhythmia by permanent atrial pacemaker and cardiac sympathectomy. *Ann Intern Med* 1968;68(3):591-597
43. SCHWARTZ PJ, MOTOLESE M, POLLAVINI G, *et al.* Prevention of sudden cardiac death after a first myocardial infarction by pharmacologic or surgical antiadrenergic interventions. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1992;3(1):2-16
44. SCHWARTZ PJ, PRIORI SG, CERRONE M, *et al.* Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation* 2004;109(15):1826-1833
45. AJIJOLA OA, LELLOUCHE N, BOURKE T, *et al.* Bilateral cardiac sympathetic denervation for the management of electrical storm. *Journal of the American college of cardiology* 2012;59(1):91
46. VASEGHI M, GIMA J, KANAAN C, *et al.* Cardiac sympathetic denervation in patients with refractory ventricular arrhythmias or electrical storm: intermediate and long-term follow-up. *Heart Rhythm* 2014;11(3):360-366
47. UKENA C, BAUER A, MAHFOUD F, *et al.* Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm: first-in-man experience. *Clinical Research in Cardiology* 2012;101(1):63-67
48. PREMINGER M, BRADFIELD J, REMO B, *et al.* Initial experience with bilateral renal artery denervation for the treatment of vt storm. *Heart Rhythm* 2013;10:S425
49. LINZ D, WIRTH K, UKENA C, *et al.* Renal denervation suppresses ventricular arrhythmias during acute ventricular ischemia in pigs. *Heart Rhythm* 2013;10(10):1525-1530
50. KRUM H, SCHLAICH M, WHITBOURN R, *et al.* Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *The Lancet* 2009;373(9671):1275-1281

51. ESLER MD, KRUM H, SOBOTKA PA, *et al.* Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2010;376(9756):1903
52. ZHAO Q, YU S, ZOU M, *et al.* Effect of renal sympathetic denervation on the inducibility of atrial fibrillation during rapid atrial pacing. *Journal of interventional cardiac electrophysiology* 2012;35(2):119-125
53. COETZEE W, OPIE L. Effects of components of ischemia and metabolic inhibition on delayed afterdepolarizations in guinea pig papillary muscle. *Circulation research* 1987;61(2):157-165
54. KARAGUEUZIAN H. The “Nervous” Kidney and Ventricular Fibrillation A Possible Game Changer? *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society* 2013;10(10):1531
55. MIRZOYEV SA, MCLEOD CJ, BUNCH TJ, *et al.* Hypokalemia during the cooling phase of therapeutic hypothermia and its impact on arrhythmogenesis. *Resuscitation* 2010;81(12):1632-1636
56. 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* 2012;2(1):30-36
57. SPRUNG J, CHENG EY, GAMULIN S, *et al.* Effects of acute hypothermia and [beta]-adrenergic receptor blockade on serum potassium concentration in rats. *Critical Care Medicine* 1991;19(12):1545-1551
58. POLDERMAN KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Critical Care Medicine* 2009;37(7):S186-S202
59. KHAN JN, PRASAD N, GLANCY JM. QTc prolongation during therapeutic hypothermia: are we giving it the attention it deserves? *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology* 2009;12(2):266-270
60. VAN DER LINDE H, VAN DEUREN B, TEISMAN A, *et al.* 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* 2008;154(7):1474-1481
61. LASKY RE, PARIKH NA, WILLIAMS AL, *et al.* Changes in the PQRST intervals and heart rate variability associated with rewarming in two newborns undergoing hypothermia therapy. *Neonatology* 2009;96(2):93-95
62. KHAN IA. Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. *The American journal of medicine* 2002;112(1):58-66
63. TIAINEN M, PARIKKA HJ, MÄKIJÄRVI MA, *et al.* Arrhythmias and heart rate variability during and after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Critical Care Medicine* 2009;37(2):403-409
64. STORM C, HASPER D, NEE J, *et al.* 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* 2011;82(7):859-862
65. SÝKORA R, JANDA R. Therapeutic hypothermia after non-traumatic cardiac arrest for 12 hours: Hospital Karlovy vary from 2006 to 2009. *Vnitřní Lekarství* 2011;57(1):72-77
66. RIAZ A, HIEB H, FOLEY B, *et al.* Safety of therapeutic hypothermia in post VF/VT cardiac arrest patients. *Irish Medical Journal* 2013
67. NISHIYAMA N, SATO T, AIZAWA Y, *et al.* Extreme QT prolongation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to long QT syndrome. *The American journal of emergency medicine* 2012;30(4):638. e635-638. e638

68. SCHWARZL M, STEENDIJK P, HUBER S, *et al.* The induction of mild hypothermia improves systolic function of the resuscitated porcine heart at no further sympathetic activation. *Acta physiologica* 2011;203(4):409-418
69. LUBANDA J-C, KUDLICKA J, MLCEK M, *et al.* 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* 2015;13(1):4
70. CHORRO FJ, GUERRERO J, FERRERO A, *et al.* Effects of acute reduction of temperature on ventricular fibrillation activation patterns. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2002;283(6):H2331-H2340
71. MENEGAZZI JJ, SALCIDO DD, HOUSLER GJ, *et al.* Feasibility of initiating extracorporeal life support during mechanical chest compression CPR: a porcine pilot study. *Resuscitation* 2012;83(1):130-133
72. SCHWARTZ PJ, VERRIER RL, LOWN B. Effect of stellectomy and vagotomy on ventricular refractoriness in dogs. *Circulation Research* 1977;40(6):536-540
73. SCHWARTZ PJ, SNEBOLD NG, BROWN AM. Effects of unilateral cardiac sympathetic denervation on the ventricular fibrillation threshold. *The American journal of cardiology* 1976;37(7):1034-1040
74. NG GA, BRACK KE, PATEL VH, *et al.* Autonomic modulation of electrical restitution, alternans and ventricular fibrillation initiation in the isolated heart. *Cardiovascular Research* 2007;73(4):750-760
75. VANOLI E, SCHWARTZ PJ. Sympathetic—parasympathetic interaction and sudden death. *Adrenergic Mechanisms in Myocardial Ischemia*. Springer 1991, 305-321.
76. BOURKE T, VASEGHI M, MICHOWITZ Y, *et al.* Neuraxial modulation for refractory ventricular arrhythmias. *Circulation* 2010;121(21):2255-2262
77. HOFFMANN BA, STEVEN D, WILLEMS S, *et al.* 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* 2013;24(10):1175-1178
78. BĚLOHLÁVEK J, MLČEK M, HUPTYCH M, *et al.* 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* 2012;16(2):R50
79. HAVRANEK S, BELOHLAVEK J, MLCEK M, *et al.* Median frequencies of prolonged ventricular fibrillation treated by VA ECMO correspond to a return of spontaneous circulation rate. *The International journal of artificial organs* 2014;37(1):48-57

8. Seznam vlastních publikací

H-index 4, 49 citací bez autocitací

A) Publikace s IF týkající se disertační práce:

KUDLICKA J, MLCEK M, BELOHLAVEK J, HALA P, LACKO S, JANAK D, HAVRANEK S, MALIK J, JANOTA T, OSTADAL P: Inducibility of ventricular fibrillation

during mild therapeutic hypothermia: electrophysiological study in a swine model. *Journal of translational medicine*, 13: 72, 2015. (IF 3,92)

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. (IF 3,92)

B) Publikace s IF, které se tématu disertační práce netýkají:

ADAMEC J, KOLINSKY J, KUDLICKA J, MALIK J, NOVAKOVA L: Stenosis Considered By The Fluid Dynamics. *The Journal of Vascular Access*, 14: 25, 2013. (IF 1,209)

HALA P, MLCEK M, OSTADAL P, JANAK D, POPKOVA M, BOUCEK T, LACKO S, KUDLICKA J, NEUZIL P, KITTNAR O: Regional tissue oximetry reflects changes in arterial flow in porcine chronic heart failure treated with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Physiological research*, 65: S621, 2016. (IF 1,461)

KUDLICKA J, KAVAN J, TUKA V, MALIK J: More precise diagnosis of access stenosis: ultrasonography versus angiography. *The journal of vascular access*, 13: 310-314, 2011. (IF 1,209)

KUDLICKA J, MALIK J, TUKA V, CHYTILOVA E, KRUPICKOVA Z, GRAUOVA B, VORCAKOVA J, JANAK D, KAVAN J, KITTNAR O: Arteriovenous grafts: early ultrasonography tells their fortune. *American journal of nephrology*, 41: 420-425, 2015. (IF 2,542)

KUDLICKA J, MLCEK M, HALA P, LACKO S, JANAK D, HRACHOVINA M, MALIK J, BELOHLAVEK J, NEUZIL P, KITTNAR O: Pig model of pulmonary embolism: where is the hemodynamic break point? *Physiological research*, 62: S173, 2013. (IF 1,461)

MALIK J, KUDLICKA J, LACHMANOVA J: Lower Cerebral Oxygenation in Chronic Kidney Disease. *Critical Care Medicine*, 44: e1150-e1151, 2016. (IF 7,05)

MALIK J, KUDLICKA J, LACHMANOVA J, VALERIANOVA A, ROCINOVA K, BARTKOVA M, TESAR V: Tissue ischemia worsens during hemodialysis in end-stage renal disease patients. *The journal of vascular access*: 0, 2016. (IF 1,209)

MALIK J, KUDLICKA J, NOVAKOVA L, ADAMEC J, MALIKOVA H, KAVAN J: Surveillance of arteriovenous accesses with the use of duplex Doppler ultrasonography. *The journal of vascular access*, 15: S28-S32, 2014. (IF 1,209)

MALIK J, KUDLICKA J, TUKA V, CHYTILOVA E, ADAMEC J, ROCINOVA K, TESAR V: Common carotid wall shear stress and carotid atherosclerosis in end-stage renal disease patients. *Physiological Research*, 61: 355, 2012. (IF 1,461)

MALIK J, LACHMANOVA J, KUDLICKA J, ROCINOVA K, VALERIANOVA A, BARTKOVA M, TESAR V: Left atrial dysfunction in end-stage renal disease patients treated by hemodialysis. *Nephron*, 133: 169-174, 2016. (IF 1,939)

MALIK J, TUKA V, CHYTILOVA E, KUDLICKA J, KRUPICKOVA Z, SLAVIKOVA M: Stenosis Definition By Ultrasonography. *The Journal of Vascular Access*, 14: 24, 2013. (IF 1,209)

NOVAKOVA L, KOLINSKY J, ADAMEC J, KUDLICKA J, MALIK J: Vascular Stenosis Asymmetry Influences Considerably Pressure Gradient and Flow Volume. *Physiological Research*, 65: 63, 2016. (IF 1,461)

SKARLANDTOVA H, BICIKOVA M, NEUZIL P, MLCEK M, HRACHOVINA V, SVOBODA T, MEDOVA E, KUDLICKA J, DOHNALOVA A, HAVRANEK S: Are there any differences between stress hormone levels in non-stress conditions and in potential stress overload (heart catheterisation) in sows? *Physiological research*, 63: 733, 2014. (IF 1,461)

SKARLANDTOVA H, BICIKOVA M, NEUZIL P, MLCEK M, HRACHOVINA V, SVOBODA T, MEDOVA E, KUDLICKA J, DOHNALOVA A, HAVRANEK S: Might cardiac catheterization influence diurnal rhythm of the steroid stress hormones secretion? *Physiological research*, 61: 25, 2012. (IF 1,461)

TUKA V, MALIK J, CHYTILOVA E, KUDLICKA J, SLAVIKOVA M, WIJNEN E, TORDOIR J, VAN HOOLAND S: Long-term arterial adaptation to high blood flow in the feeding artery of vascular access for hemodialysis. *The journal of vascular access*, 13: 305-309, 2011. (IF 1,209)

VALERIANOVA A, KUDLICKA J, CHYTILOVA E, GRAUOVA B, KRUPICKOVA Z, MALIK J: Factors influencing dialysis arteriovenous graft survival. *The journal of vascular access*, 18: 139, 2017. (IF 1,209)

VALERIANOVA A, KUDLICKA J, MALIK J: Prediction Of Dialysis Grafts Long-term Patency. *The Journal of Vascular Access*, 16: e49, 2015. (IF 1,209)

C) Publikace bez IF, které se tématu disertační práce netýkají:

INDRA T, KUDLICKA J: Plicní embolie–stále závažné kardiovaskulární onemocnění s vysokou mortalitou Plicní embolie–stále závažné kardiovaskulární onemocnění s vysokou mortalitou. *Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře*: 1, 2016

JANAK D, GRUS T, HELLER S, KUDLICKA J, ROHN V: Combined endovascular and surgical therapy for chronic pelvic venous closure accompanied by massive prepubic and limbs varices. *Rozhledy v chirurgii: mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti*, 94: 337-339, 2015.

JANAK D, RUCKA D, KUDLICKA J, ROHN V, LINDNER J, KITTNAR O: Acute Digital Ischemia Associated with Closed Injury. *Prague medical report*, 116: 239-243, 2015.

KUDLICKA J: Přednemocniční péče o nemocné s akutními koronárními syndromy. *Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře*: 104–108, 2014.

KUDLICKA J, MALIK J: Cévní zkrat pro hemodialýzu: od renální hypertenze po hemodynamiku. *Cor et Vasa*, 53: 466–469, 2011.

SKARLANDTOVA H, BICIKOVA M, NEUZIL P, MLCEK M, HRACHOVINA V, SVOBODA T, MEDOVA E, KUDLICKA J, DOHNALOVA A, HAVRANEK S: Is there circadian variation in cortisol levels in young sows in heart catheterization. *Prague medical report*, 112: 184-192, 2011.

SKARLANDTOVA H, BICIKOVA M, NEUZIL P, MLCEK M, HRACHOVINA V, SVOBODA T, MEDOVA E, KUDLICKA J, DOHNALOVA A, HAVRANEK S: The Cortisol to Cortisone Ratio during Cardiac Catheterisation in Sows. *Prague medical report*, 116: 279-289, 2015.

D) Monografie, kapitoly v monografiích, které se netýkají tématu disertační práce:

MALIK J, KUDLICKA J, TESAR V, LINHART A. 2015. Cardiac safety in vascular access surgery and maintenance, *Patient Safety in Dialysis Access*, Vol. 184: 75-86: Karger Publishers.