

Fyziologický ústav 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze
II. interní klinika kardiologie a angiologie Všeobecné fakultní nemocnice
a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Srovnání QT disperze a turbulence srdeční frekvence

MUDr. Štěpán Havránek

Školitel: prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc.

Doktorandská dizertační práce

PRAHA 2008

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval svému školiteli prof. MUDr. O. Kittnarovi, CSc., přednostovi Fyziologického ústavu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, za odborné vedení, rady a pomoc po celou dobu mého postgraduálního studia. Dále bych rád poděkoval přednostům II. interní kliniky kardiologie a angiologie Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy prof. MUDr. M. Aschermannovi, DrSc. a prof. MUDr. A. Linhartovi, DrSc. za toleranci mého současného působení na Fyziologickém ústavu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a podporu v úsilí dokončit dizertační práci. Nelze zapomenout rovněž na MUDr. P. Šťovička, PhD, MUDr. D. Wichterleho, PhD, MUDr. J. Šimka, PhD a MUDr. M. Mlčka, PhD, kteří se podíleli v nezanedbatelné míře svou pomocí a nápady na vzniku této práce. Dále bych rád poděkoval všem kolegyním a kolegům, se kterými jsem se po dobu postgraduálních studií setkal a kteří měli pro mou práci pochopení. Poděkování patří i mojí manželce Petře za toleranci mé práce po večerech a víkendech. V neposlední řadě patří poděkování paní J. Nechvátalové za dokonalou pomoc při získávání různých literárních pramenů.

OBSAH

PODĚKOVÁNÍ.....	2
OBSAH.....	3
1 Úvod.....	4
1.1 QT disperze.....	6
1.1.1 Definice QTD.....	6
1.1.2 QTD jako marker rozvoje maligních tachykardií a prostorové repolarizační heterogenity myokardu	6
1.1.3 Vztah QTD a distribuce QT _i na povrchu hrudníku.....	9
1.1.4 QTD a vztah k vektorkardiografické smyčce vlny T	9
1.1.5 QTD, měření QT _i a reprodukovatelnost jejich stanovení.....	10
1.2 Turbulence srdeční frekvence	11
1.2.1 Definice, kvantifikace a fyziologie turbulence srdeční frekvence	11
1.2.2 Klinický/patofyziologický význam HRT	12
2 Cíle práce a hypotézy.....	13
3 Pacienti a metody.....	14
3.1 Stanovení QTD a parametrů vektorkardiografické smyčky vlny T u těhotných žen.....	14
3.2 Stanovení QTD u nemocných léčených dosulepinem.....	16
3.3 Reproducibilita stanovení velikosti QTD	17
3.4 HRT při programované stimulaci komor, vztah k intervalu QRS, QT _i /QT _c a QTD/QTCD při sinusovém rytmu a při stimulaci z různých míst pravé komory.....	18
3.4.1 Programovaná stimulace komor a HRT	18
3.4.2 Analýza šíře QRS, QT _i /QT _c , QTD/QTCD a echokardiografických parametrů při sinusovém rytmu a při stimulaci z různých míst pravé komory	20
4 Výsledky	23
4.1 QTD u těhotných žen a vztah k vektorkardiografické smyčce vlny T	23
4.2 QTD u nemocných léčených dosulepinem	26
4.3 Reproducibilita stanovení velikosti QTD	31
4.4 HRT při programované stimulaci komor, vztah k intervalu QRS, QT _i /QT _c a QTD/QTCD při sinusovém rytmu a při stimulaci z různých míst pravé komory.....	32
4.4.1 Programovaná stimulace komor a HRT	32
4.4.2 Analýza šíře QRS, QT _i /QT _c , QTD/QTCD a echokardiografických parametrů při sinusovém rytmu a při stimulaci z různých míst pravé komory	39
4.4.3 Srovnání parametrů HRT a elektrokardiografických parametrů QT _i /QT _c , QTD/QTCD.....	46
5 Diskuze.....	49
5.1 QTD u těhotných pacientek a u nemocných léčených dosulepinem.....	49
5.1.1 Reprodukovatelnost stanovení QT disperze a počet svodů	54
5.2 HRT při programované stimulaci komor, vztah k intervalu QRS, QT _i /QT _c a QTD/QTCD při sinusovém rytmu a při stimulaci z různých míst pravé komory.....	55
5.2.1 Programovaná stimulace komor a HRT	55
5.2.2 Analýza šíře QRS, QT _i /QT _c , QTD/QTCD a echokardiografických parametrů při sinusovém rytmu a při stimulaci z různých míst pravé komory.....	57
5.2.3 Porovnání parametrů HRT a elektrokardiografických parametrů QT _i /QT _c , QTD/QTCD.....	61
6 Závěry	63
7 Použité zkratky	64
8 Reference.....	66
9 Seznam publikací autora	77
10 Přílohy, klíčové publikace.....	79

1 Úvod

Mnoho publikovaných prací se zabývá analýzou signálů získaných záznamem elektrického pole srdečního jak neinvazivními tak i invazivními postupy. Elektrokardiografický záznam, elektrokardiogram (EKG) v podobě, ve které ho dnes používáme v běžné klinické praxi, je výsledkem celé řady technologických kroků a fyziologických poznání učiněných v posledních téměř dvou stoletích¹. Diagnostický potenciál EKG je dán především množstvím provedených studií, které korelovaly EKG záznamy s patologickoanatomickými nálezy, výsledky laboratorních či zobrazovacích metod, klinickými známkami nemocí a invazivními elektrofyziologickými studii². EKG je záznam změn elektrického napětí mezi dvěma místy tělesného povrchu vyvolané elektrickým polem srdečním³.

Srdce jako zdroj elektrického pole si lze zjednodušeně představit jako konglomerát elementárních dipólů uložených v objemovém vodiči. Elementární dipól je základní představitel elektrického zdroje. Skládá se z pozitivního a negativního pólu, které jsou v určité vzdálenosti od sebe. Ponořením dipólu do objemového vodiče vzniká elektrické pole. Průběh akčního potenciálu v důsledku změn iontového rozložení vytváří okresek relativní elektrické negativity oddělený od elektropozitivních nedepolarizovaných částí myokardu aktivační frontou, která pak představuje zdroj elektrického pole.

Objemovým vodičem v reálném světě je lidské tělo. Existují faktory mající vliv na deformaci elektrického pole v reálném světě nazvané přenosové faktory (transmission factors)⁴. Faktory přenosu zahrnují čtyři kategorie: Celulární, kardiální, extrakardiální a biofyzikální. Celulární faktory určují intenzitu elektrického proudu, který je výsledkem transmembránového napětí. Celulární faktory zahrnují intracelulární a extracelulární vodivost, koncentrace intracelulárních a extracelulárních iontů, patologické změny na úrovni buňky ovlivňující průběh akčního potenciálu. Kardiální faktory zahrnují vztahy mezi srdečními buňkami a regionální rozdíly charakteru akčního potenciálu. Mezi tyto faktory patří anisotropie a elektrotonus. Anisotropie znamená vlastnost srdečních vláken vést elektrické změny preferenčně v podélném směru. Toto preferenční šíření velmi dobře koreluje s různou koncentrací intercelulárních spojů typu gap junction v interkalárních discích a podél dlouhé osy kardiomyocytů⁵. Odlišné koncentrace těchto spojů pak vedou k preferenci postupu aktivační fronty jedním směrem. Anizotropii vedení podporuje i intercelulárně lokalizovaná pojivová tkáň, proto se anizotropií může projevit i fibróza myokardu⁶. Elektrotonus je pojem označující fenomén ovlivnění membránového potenciálu kardiomyocytu elektrickým proudem z okolních struktur. Extrakardiální faktory zahrnují vliv odlišných elektrických vlastností okolních vodivých tkání - objemového vodiče⁷. Mezi biofyzikální faktory přenosu

patří vzájemné vyrušení elektrických sil, změny vzdálenosti mezi zdrojem potenciálu a explorativní elektrodou, zrcadlové jevy, excentricita uložení srdce a anatomické uspořádání srdce jako zdroje⁸.

Povrchové EKG pak tedy neregistruje elektrickou aktivitu srdečního svalu přímo, ale představuje pouze záznam elektrického pole na povrchu hrudníku vytvářeného činností kardiomyocytů. Zde se pak otevírá prostor pro řešení tzv. dopředné úlohy elektrokardiografie (forward solution) – odhadnout chování povrchového EKG při detailní znalosti elektrické aktivity zdroje, a pro řešení tzv. zpětné úlohy (inverse solution) – odvodit chování zdroje z povrchového EKG záznamu.

V minulosti bylo navrženo mnoho parametrů k hodnocení fenoménů přítomných na EKG záznamu. Některé z nich jako např. měření převodních intervalů na EKG jsou běžnou a nedílnou součástí jeho klinického hodnocení. Jiné jsou pro svoji složitost, nízkou výtěžnost nebo nedostatečnou výpovědní hodnotu pro běžnou klinickou praxi sledovány pouze za účelem teoretického bádání. U některých parametrů se zkoumala či stále zkoumá jejich schopnost predikce na rozvoj různých stavů včetně rizika náhlé smrti nebo poruch rytmu u nemocných s odlišnými základními onemocněními srdce, tzv. riziková stratifikace.

Riziková stratifikace komorových tachykardií a náhlé srdeční smrti v populaci, zejména u pacientů po infarktu myokardu či s kardiomyopatiemi, je obtížná ale zároveň velmi důležitá pro osud jednotlivých nemocných. Problémem rizikové stratifikace je relativně nízká pozitivní prediktivní hodnota zkoušených testů včetně QT disperze⁹, programované stimulace komor¹⁰, parametrů variability tepové frekvence¹¹⁻¹³, nebo pozdních potenciálů¹⁴⁻¹⁵. Relativně nedávno ukázaly některé studie, např. MADIT II¹⁶, významné zlepšení délky přežívání nemocných po akutním infarktu myokardu se systolickou dysfunkcí levé komory po implantaci kardioverteru defibrilátoru (ICD). Ekonomická náročnost implantací ICD v tak četné populaci, jakou jsou nemocní po akutním infarktu myokardu, vyžaduje hledání nových stratifikačních parametrů rizika rozvoje maligních arytmií a náhlé srdeční smrti.

QT disperze (QTD) a turbulence srdeční frekvence (HRT) představují dvě skupiny parametrů, u kterých byl v minulosti zvažován jejich prognostický význam.

1.1 QT disperze

Pokusy charakterizovat a popisovat abnormality komorové repolarizace z povrchového EKG mají relativně dlouhou historii. Tradičně se hodnocení repolarizace opírá o stanovení velikosti QT intervalu, tvaru a polarity T vlny. Často jsou tyto změny interpretované pouze jako nespecifické. Jednou z dalších možností popisu a hodnocení komorové repolarizace je v minulosti zavedený parametr QT disperze (QTD), který se zdál být zajímavý i pro zdánlivou jednoduchost stanovení¹⁷.

1.1.1 Definice QTD

QTD vyjadřuje rozdíly délky naměřených QT intervalů (QT_i) v různých svodech daného EKG svodového systému. Je rovna rozdílu mezi délkou trvání maximálního a minimálního QT_i naměřeného v definovaném svodovém systému. QT_i je určen jako interval mezi počátkem kmitu Q komplexu QRS a koncem vlny T¹⁸. Existuje několik konceptů a důkazů pro jednotlivé teorie o vzniku a faktorech ovlivňujících velikost QTD.

1.1.2 QTD jako marker rozvoje maligních tachykardií a prostorové repolarizační heterogenity myokardu

Princip vztahu repolarizační heterogenity myokardu a QTD byl založen na představě, že každý EKG svod pak monitoruje elektrickou aktivitu v odlišné oblasti myokardu a obsahuje regionální informace. Přítomnost heterogenity repolarizace myokardu je pak původcem různé délky trvání QT_i v různých svodech, tedy existence QTD. Tato teorie byla podporována experimentálními pracemi srovnávající intrakardiálně měřenou délku akčního potenciálu (zvířecí model, kardiokirurgický zákrok) a velikost QTD^{19,20}. Byl demonstrován vztah mezi velikostí QTD a zvýšenou vulnerabilitou myokardu k vzniku závažných arytmií při zvýšené elektrické heterogenitě myokardu²¹⁻²³. Velikost QTD a její prediktivní hodnota byla sledována u řady kardiovaskulárních poruch.

1.1.2.1 QTD u nemocných s ischemickou chorobou srdeční

Ischemická choroba srdeční (ICHS) je akutní či chronické onemocnění myokardu vzniklé na podkladě nedostatečného krevního zásobení myokardu při postižení věnčitých tepen²⁴. Nárůst velikosti QTD byl popsán u nemocných s chronickými i akutními formami ICHS. Vztah velikosti QTD a intermitentní tkáňové ischémie v běžné klinické praxi odpovídající syndromu stabilní námahové angíny pectoris byl u nemocných s významnou chronickou ICHS opakovaně experimentálně demonstrován. Nemocní s významným aterosklerotickým

postižením věnčitých tepen i ve stabilním klinickém stavu mají prokázány statisticky významný nárůst hodnot QTD v situacích navozujících ischemii myokardu, tedy při rychlé síňové stimulaci, jež imituje fyzickou zátěž²⁵ nebo při zátěžovém testu²⁶. Představa o mechanismu rozvoje změn je taková, že ischemie způsobuje charakteristické změny elektrofyziologických poměrů postiženého myokardu. Mění se aktivní i pasivní elektrofyziologické vlastnosti buněčné membrány. Dochází ke snížení rychlosti vedení vzruchu a změnám délky trvání refrakterity. Různé zóny myokardu dle stupně ischemie jsou vystaveny rozdílným koncentracím draslíku a v neposlední řadě se mění i koncentrace katecholaminů²⁷⁻²⁹.

Změny ve velikosti QTD byly popsány i v akutní, subakutní a chronické fázi infarktu myokardu³⁰. Byla prováděna srovnání ve velikosti QTD vzhledem k velikosti infarktového ložiska, kdy byla prokázána korelace mezi hodnotami QTD a velikostí ejekční frakce levé komory, která je nepřímým ukazatelem velikosti léze³¹.

Prognostický vliv zvýšených hodnot QTD na rozvoj vážných arytmií je dosud nejasný. Několik retrospektivních studií prokázalo u nemocných s vážnými arytmiemi statisticky zvýšené hodnoty QTD oproti nemocným bez arytmiologických komplikací v populaci pacientů po prodělaném infarktu myokardu^{32,33}, ale prospektivní studie tato očekávání nepotvrdila³⁴.

1.1.2.2 QTD a chronické srdeční selhání

Chronické srdeční selhání je stav, při kterém přes dostatečné plnění komor je snížen minutový výdej a srdce není schopno krýt metabolické potřeby tkání. Jednotná definice srdečního selhání neexistuje. K projevům srdečního selhání může dojít i bez poklesu srdečního výdeje při nepřiměřeném vzestupu plicního tlaku komor³⁵. Barr et al. sledovali 12-50 měsíců (průměrně 36 měsíců) kohortu nemocných s chronickým srdečním selháním. Statisticky významný rozdíl v nárůstu hodnot QTD byl patrný u nemocných, kteří zemřeli náhlou srdeční smrtí oproti skupině nemocných, kteří po celou dobu sledování přeživali. Nemocní, kteří zemřeli na progresi chronického srdečního selhání, ale nikoliv náhlou smrtí, se odlišovali od zbytku sledované populace v jiných parametrech – ejekční frakci levé komory a vyšší koncentraci atriálního natriuretického peptidu. QTD v této skupině však nedosahovala tak vysokých hodnot jako u skupiny, která zemřela náhlou smrtí³⁶. Obdobné výsledky ukazující na korelaci mezi velikostí QTD a osudem nemocných se srdečním selháním byly získány i v jiných studiích³⁷⁻³⁸. Zajímavé výsledky dala studie ELITE, srovnávající osud nemocných léčených losartanem (antagonista receptorů pro angiotensin II) oproti kaptoprilu (inhibitor

angiotensin konvertujícího enzymu), kde losartanová skupina měla nižší incidenci náhlé smrti oproti kaptoprilové skupině. Zároveň ale analýza EKG signálů prokázala nárůst QTD v kaptoprilové skupině³⁹. Analýza EKG dat dvojité slepé randomizované studie ELITE II, kde nebyl přítomen významný rozdíl ve sledovaných parametrech mezi skupinou léčenou kaptoprilem a losartanem, nepotvrdila předchozí výsledky⁴⁰.

1.1.2.3 QTD, syndrom dlouhého QT intervalu, vliv farmakoterapie

Prodloužení QT_i nad normální rozmezí spojené s manifestací polymorfních komorových tachykardií se nazývá syndrom dlouhého QT intervalu^{41,42}. Prodloužení QT_i je buď vrozené nebo získané. Existují data, která prokázala u syndromů dlouhého QT_i vyšší predikci QTD pro rozvoj komorových tachykardií oproti měření samotného QT_i, a to jak u vrozených tak u získaných forem. Signifikantně vyšší QTCD (QT disperze korigovaných QT intervalů pomocí Bazetova vzorce) byla zjištěna i u proarytmogenních vrozených syndromů dlouhého QT_i ve srovnání s nemocnými na terapii antiarytmikem III. třídy antiarytmik (klasifikace Vaughan Williams) – sotalolem, který rovněž jako svůj nežádoucí účinek prodlužuje QT_i⁴³. Příznivý vliv sotalolu na velikost QTD i přes prodloužení QT_i byl prokázán i v jiných pracech u nemocných s ICHS⁴⁴ a s renálním selháním⁴⁵. Pacienti prezentující se polymorfními tachykardiemi typu torsade de pointes při terapii antiarytmiky Ia třídy (klasifikace Vaughan Williams – quinidin, procainamid, disopyramid) měli signifikantně vyšší QTD oproti pacientům bez polymorfních komorových tachykardií při stejné terapii. Zároveň tyto pacienti vykazovali signifikantně vyšší hodnoty QTD oproti pacientům na terapii antiarytmikem III. třídy (amiodaron), ačkoli všichni nemocní, s komorovými arytmiemi či bez komorových arytmií, měli vlivem léčby prodloužený QT_i na 12svodovém EKG⁴⁶. Změny velikosti QT_i byly popsány mimo klasických antiarytmik i u jiných léků: Antidepresiva tricyklická (dosulepin), antimykotika (ketokonazol), antihistaminika (astemizol), antiinfektiva (trimetoprim-sulfamethoxazol), neuroleptika (fenothiasiny, haloperidol), perorální antidiabetika (glibenklamid), organofosfáty, prokinetika (cisaprid)⁴⁷. Jednou ze skupin léků, u kterých byl zjištěn kardiotoxický efekt jsou tricyklická antidepresiva včetně dosulepinu. Kardiotoxický efekt tricyklických antidepresiv, dosulepinu, je při vysokých plasmatických hladinách dosulepinu (350ng/ml) rozpoznatelný i na běžném 12svodovém EKG a projeví se mimo jiné poruchou atrioventrikulárního (AV) vedení, poruchou intraventrikulárního vedení s rozšířením QRS komplexu, dále pravostrannou deviací elektrické osy komplexu QRS a prodloužením QT_i⁴⁸⁻⁵¹.

1.1.2.4 QTD a komorová stimulace

Velikost QTD byla již testována při nitrokomorové stimulaci a porovnávána s QTD stanovenou při sinusovém rytmu. Day et al.¹⁸ pozorovali statisticky významné prodloužení QTD u populace nemocných bez strukturálního onemocnění srdce po komorové extrasystole vyvolané stimulací v oblasti pravé komory při elektrofyziologickém vyšetření v porovnání s QTD při sinusovém rytmu. Za patofyziologický podklad změny velikosti QTD v tomto případě byla považována změna postupu depolarizace a následně i repolarizace myokardu, která měla za následek prohloubení repolarizační heterogenity. Obdobné výsledky byly získány při experimentech s využitím zvířecího modelu⁵².

Druhým bodem je sledování vztahu QTD a inducibility komorových arytmií při elektrofyziologickém vyšetření. Stejně jako v předchozích odstavcích i v této problematice přetrvává nejednoznačnost publikovaných sdělení. Některé práce prokázaly vztah mezi inducibilitou komorových arytmií a velikostí QTD⁵³⁻⁵⁵, jiné nikoliv^{56,57}.

1.1.3 Vztah QTD a distribuce QT_i na povrchu hrudníku

Jako jeden z parametrů ovlivňující naměřenou velikost QTD byla identifikována prostorová distribuce různě dlouhých QT_i na povrchu hrudníku zvláště ve vztahu k svodovému systému použitému při monitorování. Mirvis et al. sledovali za tímto účelem QT_i ve 150 EKG svodech rozmístěných na povrchu hrudníku zdravých jedinců a pacientů v akutní fázi infarktu myokardu. U zdravých jedinců byly nejdelší QT_i lokalizovány do oblasti levé boční a zadní části hrudníku a v malém okrsku v pravé horní polovině přední stěny hrudníku, zatímco nejkratší QT_i se vyskytovaly nad oblastí pravé dolní části přední poloviny hrudníku. U nemocných s akutním infarktem myokardu byla přítomna změna v distribuci v závislosti na lokalizaci nekrotického ložiska. Dlouhé QT_i byly umístěny v centrální části přední stěny hrudníku u nemocných s předním infarktem. U pacientů s infarktem myokardu spodní stěny byly nejdelší QT_i v dolní části přední poloviny hrudníku, zatímco krátké QT_i se vyskytovaly v horní polovině zadní části hrudníku⁵⁸.

1.1.4 QTD a vztah k vektorkardiografické smyčce vlny T

Jiným konceptem vysvětlujícím existenci QTD je koncept vlivu rozdílných projekcí třírozměrné vektorkardiografické smyčky vlny T v prostoru na velikost QTD⁵⁹. Tento koncept vychází z teorie, že rozdíly v naměřené délce QT_i neznamenaají absenci elektrického potenciálu, ale pouze nulový rozdíl mezi měřicí a referenční elektrodou unipolárních systémů či elektrodami bipolárního systému⁶⁰. Nulový rozdíl je přítomen při kolmém směru osy dipólu

srdečního potenciálového pole k ose svodu. Korsem et al. prezentovaná analýza velikosti QTD dvou skupin pacientů dichotomizovaných na základě dvou parametrů morfologie vektorkardiografické smyčky vlny T - prostorové amplitudy T smyčky (T_a) a prostorového úhlu T smyčky (T_w) ukázala statisticky významné prodloužení QTD u pacientů s $T_a < 250 \mu V$ a $T_w > 30^\circ$. Tyto výsledky naznačují, že při větší šířce smyčky vlny T a nižší velikosti amplitudy vektorkardiografické smyčky vlny T existuje vyšší pravděpodobnost kolmého směru okamžitého vektoru charakterizujícího dipól srdečního pole k ose některých EKG svodů. Navíc byla přítomna korelace mezi velikostí QTD a velikostí prostorového úhlu T smyčky a dále lokalizace nejkratšího QT_i v celém systému v oblasti, kde je terminální vektor vlny T na osu svodu kolmý⁶¹.

Abnormální poloha osy vlny T, tedy osa v transverzální či frontální rovině v intervalu -180° až -15° nebo 105° až 180° , byla identifikována jako samostatný nezávislý prognostický marker fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod v populaci Rotterdam study^{62,63}. Abnormální hodnoty disperze vektorkardiografické smyčky vlny T a velikosti prostorového úhlu mezi depolarizační a repolarizační osou srdeční u nemocných po akutním infarktu myokardu byly sdruženy s vyšším výskytem kardiovaskulární mortality a arytmiických příhod⁶⁴.

1.1.5 QTD, měření QT_i a reprodukovatelnost jejich stanovení

Velmi diskutovaným problémem je reprodukovatelnost a variabilita stanovení velikosti QTD, které díky prezentovaným výsledkům do značné míry omezují její význam. Kritickým momentem ke stanovení přesné velikosti QT_i se zdá být správné určení konce vlny T, které může být komplikováno celou řadou faktorů, zejména nízkou amplitudou vlny T⁶⁵. Nízká amplituda vlny T ovlivňuje přesnost nejen manuálního ale i automatického stanovení délky QT_i^{66,67}. Velkým problémem přesného stanovení konce vlny T je přítomnost vlny U^{17,68,69}.

Technické parametry, které mají na reproducibilitu stanovení velikosti QTD vliv je rychlost posunu papíru – při posunu papíru 50mm/s nebo 100mm/s je reproducibilita QTD větší než při rychlosti záznamu 25mm/s, množství použitých svodů – velikost QTD je nižší při použití menšího množství EKG svodů^{44,70} a velikost amplitudy vlny T – nižší amplitudy vlny T zvyšují variabilitu v měření velikosti QT_i^{64,71}.

Velikost QTD dále může ovlivňovat i množství měřitelných svodů použitých ke stanovení velikosti QTD, které zejména při nižší kvalitě záznamu může být významně sníženo. Za tímto účelem byl zaveden parametr „adjusted QT dispersion“, který je

vypočítáván z QT_i korigovaných dělením odmocninou z počtu použitých svodů^{44,72}. Jiné práce však ukazují na obtížnost interpretace a srovnání takto korigovaných QTD⁷³.

Několik studií ukázalo velkou variabilitu stanovení QTD mezi dvěma hodnotiteli (interindividuální variabilita) i při opakovaném stanovení jedním hodnotitelem (intraindividuální variabilita). Relativní chyby stanovení velikosti QTD v rámci intraindividuální variability a interindividuální variability dosahovaly při jejich stanovení až hodnot 25 – 40%, což kontrastuje s nízkou relativní chybou při měření QT_i, která byla pouze 6%^{69,74}.

1.2 Turbulence srdeční frekvence

1.2.1 Definice, kvantifikace a fyziologie turbulence srdeční frekvence

Turbulence srdeční frekvence (HRT) je fenomén změny srdeční frekvence následující po předčasných srdečních stazích (extrasystolách). Změna tepové frekvence se skládá z fáze časné akcelerace a pozdní decelerace. Původně byl tento fenomén popsán a kvantifikován po předčasných komorových stazích (VPB)⁷⁵. HRT je kvantifikována parametry Turbulence onset (TO) a Turbulence slope (TS). Turbulence onset jako ukazatel fáze časné akcelerace odpovídá relativnímu zkrácení délky RR intervalů po kompenzační pauze, která následuje po vyvolávající komorové extrasystole. Turbulence slope je definován jako nejvyšší hodnota směrnice regresní linie proložená pěti RR intervaly (RR_i) v řadě po vyvolávající komorové extrasystole a charakterizuje fázi pozdní decelerace. Jednotkou TS je ms/RR_i⁷⁵. Dynamika změn v délce RR_i po předčasném komorovém stahu paralelně koresponduje se změnami systolického krevního tlaku se zpožděním a dynamikou plně odpovídající baroreflexní fyziologii⁷⁶. Komorová extrasystola jako hemodynamicky méně účinná kontrakce komor se projeví náhlým poklesem srdečního výdeje s následnou baroreflexní dočasnou ztrátou vagového tonu projevující se akcelerací sinusového rytmu⁷⁷. Fázi pozdní decelerace srdeční frekvence po předčasných komorových stazích provází postupný vzestup systolického krevního tlaku, baroreflexní odpověď na sympatikem mediované „přestřelení“ krevního tlaku⁷⁸. Tuto teorii dokresluje i zjištění, že HRT závisí na délce vazebného intervalu spouštějící extrasystoly. Čím kratší je vazebný interval tím dochází k hemodynamicky méně účinné komorové kontrakci a tím větší je baroreflexní odpověď⁷⁹. Velikost HRT se zvětšuje při prodlužování délky stimulačních komorových trainů indukujících systémovou hypotenzi⁸⁰. Odlišná dynamika změn RR_i je patrná po supraventrikulárních extrasystolách, kdy je patrná

okamžitá decelerace srdeční frekvence s rychlým návratem srdeční frekvence na původní úroveň následovaná druhotnou opožděnou decelerací srdeční frekvence⁸¹⁻⁸³. Přímý elektrofyziologický mechanismus ovlivnění funkce sinoatriálního uzlu supraventrikulárním stahem, který převyší ostatní autonomní komponenty fáze časné akcelerace, je jedním z nabízených fyziologických vysvětlení odlišného chování změny srdeční frekvence po předčasných supraventrikulárních stazích⁸⁴.

1.2.2 Klinický/patofyziologický význam HRT

V posledních letech byl fenomén HRT studován i jako možný prediktor rizika mortality u nemocných po infarktu myokardu. Retrospektivní analýza záznamů 24 hodinového monitorování EKG dle Holtera u pacientů po infarktu myokardu ze studií Multicentre Post-Infarction Program (MPIP)⁸⁵ a European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT)⁸⁶ prokázala signifikantní zvýšení mortality u skupiny nemocných bez přítomného fenoménu HRT, tedy u nemocných s $TO \geq 0\%$ a $TS \leq 2.5$ ms / RR interval⁷⁵. Výsledky potvrdila i retrospektivní analýza dat pacientů v časné fázi po infarktu myokardu (< 28dní) sledovaných ve studii The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction (ATRAMI)⁸⁷ prokazující nezávislý vliv HRT na riziko arytmiické příhody u nízké rizikové populace^{88,89}. Parametr TS u předčasných síňových stahů u pacientů ze studie EMIAT se systolickou dysfunkcí levé komory s ejekční frakcí levé komory (EF LK) < 40% byl rovněž identifikován jako nezávislý prediktor celkové mortality⁹⁰.

2 Cíle práce a hypotézy

- A. Porovnání změny velikosti QTD u skupin jedinců s předpokládaným různým mechanismem zvýšení QTD – pacientů s předpokládanou změnou konfigurace elektrického pole srdečního oproti povrchu hrudníku a u nemocných s kardiotoxickou medikací. Srovnání velikosti stanovené QTD ve standardním svodovém systému a u mnohasvodového systému.

Hypotéza:

1. Mechanizmy podílející se na velikosti QTD jsou dány rozdílným trváním elektrické aktivity myokardiálních buněk v různých oblastech myokardu.
- B. Stanovení vlastností a vzájemné porovnání parametrů HRT a elektrokardiografických parametrů – šíře QRS komplexu, délky QT intervalů, velikosti QT disperze hodnocené při programované stimulaci komor v závislosti na systolické funkci myokardu, pozitivě programované stimulace komor a u podskupin nemocných definovaných dle přítomnosti doprovázejících onemocnění.

Hypotézy:

2. HRT je přítomna a je stanovitelná po komorových trainech při programované stimulaci komor.
3. Existuje vztah mezi parametry HRT a systolickou funkcí levé komory srdeční.
4. Existují rozdíly v elektrokardiografických parametrech – šíři QRS komplexu, délce QT intervalu, velikosti QT disperze mezi sinusovým rytmem a stimulací z různých míst pravé komory.
5. Existuje vztah mezi elektrokardiografickými parametry – šíří QRS komplexů, délkách QT intervalů, velikostmi QT disperze v sinusovém rytmu, při komorové stimulaci a parametry charakterizující turbulenci srdeční frekvence při programované stimulaci komor.

3 Pacienti a metody

3.1 Stanovení QTD a parametrů vektorkardiografické smyčky vlny T u těhotných žen

Elektrokardiografická data k analýze QTD a jejího vztahu k vektorkardiografické smyčce vlny T byla získána od třiceti sedmi zdravých žen ve věku mezi 19 a 36 lety ve 36. – 40. týdnu fyziologicky probíhající gravidity a následně 2. - 6. den po spontánním fyziologickém nekomplikovaném porodu. Stejná měření byla provedena i u kontrolní skupiny čítající 18 zdravých netěhotných dobrovolnic ve věku 20 - 36 let. Z analýzy byly vyloučeny ženy s pozitivní kardiologickou rodinnou anamnézou, abnormálním krevním tlakem, poruchou metabolismu glukózy a lipidů, přítomnými nefyziologickými změnami na EKG, anamnézou kuřáctví, obezity, pozitivní neurologickou či endokrinologickou anamnézou a současnou kardiologickou medikací.

Vlastní sběr dat probíhal za standardních podmínek s cílem zajištění plné reproducibility a kompatibility získaných dat. Vyšetření probíhala vždy dopoledne k vyloučení vlivu cirkadiánního rytmu na měřená data^{91,92}, po několikaminutové fázi klidu a po vyrovnání tepové frekvence vyšetřované pacientky. K minimalizaci technických artefaktů byly pacientky požádány o maximální svalovou relaxaci s vyloučením pohybů. K záznamu bylo použito 80 hrudních elektrod rozprostřených v šestnácti sloupcích a pěti řadách po povrchu hrudníku (obrázek 3.1.1) a 4 končetinových elektrod uspořádaných a umístěných stejně jako při získávání standardního EKG na zápěstí a kotníky končetin. Hrudní elektrody v pěti pásech byly nakládány na povrch hrudníku horizontálně. Jeden pás obsahoval jednu řadu elektrod. Pásky byly naloženy tak, aby elektrody s číslem 01 ležely v pravé střední axilární čáře, s číslem 05 v přední střední čáře, s číslem 09 v levé střední axilární čáře a číslem 13 v zadní střední čáře.

K dosažení optimálního kontaktu elektrod s pokožkou a snížení impedance přechodu elektroda povrch pokožky byl povrch hrudníku před naložením elektrod zvlhčen fyziologickým roztokem. Kvalita záznamu a úroveň šumu byly hodnoceny automaticky záznamovým systémem s možností následného ovlivnění kvality signálu úpravou kontaktu elektrody v jednotlivých svodech.

Elektrokardiografické a vektorkardiografické záznamy byly pořízeny na záznamovém zařízení Cardiac 112.2⁹³. Software zařízení tohoto Cardiac 112.2 je naprogramován pro analýzu elektrokardiografických a vektorkardiografických dat a je zároveň vybaven algoritmy pro určení začátků a konců vln nebo kmitů pro všech 95 svodů z jednoho

reprezentativního stahu. Přítomné svody zahrnují: 12 standardních EKG svodů (3 bipolární končetinové I, II, III, 3 končetinové unipolární aVR, aVL, aVF a 6 hrudních unipolárních svodů V1-V6), 3 ortogonální Frankovy vektorkardiografické svody (x, y, z) a 80 pravidelně umístěných unipolárních hrudních svodů pro povrchové potenciálové mapování srdečního elektrického pole (s čísly 101-116, 201-216, 301-316, 401-416, 501-516) určených pro body surface potential mapping – povrchové mapování elektrického pole (BSPM).

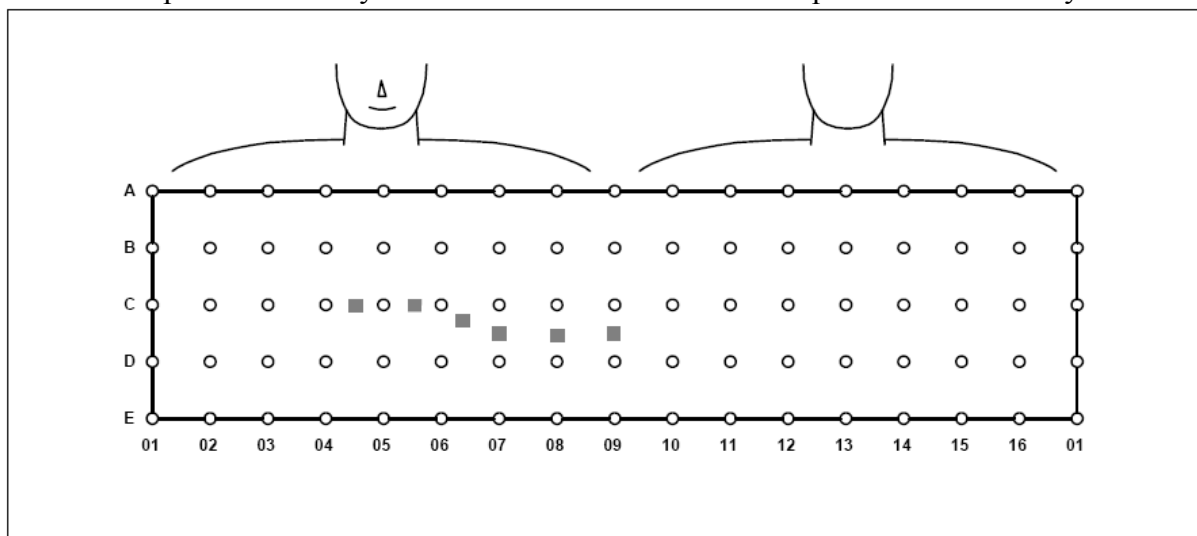
QT_i byly měřeny z 80 unipolárních hrudních svodů určených k BSPM. Měření probíhalo manuálním odečtením časového intervalu mezi zastavenými kurzory na počátku kmitu Q a konci vlny T na obrazovce v každém EKG svodu separátně. Rychlost a amplituda záznamů zobrazených na obrazovce odpovídaly posunu papíru 50 mm/s a zvětšení 1 mV/cm. Každý QT_i byl dále korigován podle tepové frekvence použitím Bazettova vzorce⁷⁰ na tzv. korigovaný QT interval (QT_c). QT_D byla vypočítávána dle své definice jako rozdíl v délce trvání nejdelšího a nejkratšího QT_i naměřeného ve svodovém systému u konkrétního pacienta. QT_c disperze (QTCD) pak byla definována jako rozdíl v délce trvání maximálního a minimálního naměřeného QT_c u konkrétního pacienta ve svodovém systému. Ke korekci QT_i byla zaznamenávána a hodnocena základní tepová frekvence v okamžiku vyšetření.

Vektorkardiografické záznamy byly získány z Frankových ortogonálních svodů x, y, z. Parametry vektorkardiografické smyčky vlny T byly měřeny v třech časových okamžicích: v 1/4, 1/2 a 3/4 celkové doby trvání průběhu vektorkardiografické smyčky vlny T ve třech na sebe kolmých rovinách (frontální, transverzální a levé sagitální). Z naměřených dat byly následně vypočítány parametry: prostorová amplituda - spacial T-loop amplitude (T_a) a prostorový úhel - T-loop width (T_w) vektorkardiografické smyčky vlny T. Parametr T_a byl definován jako naměřená velikost potenciálu v daném časovém okamžiku, měřený v μ V. Parametr T_w byl definován jako prostorový úhel mezi vektory T vlny v časových momentech 1/4 a 3/4 průběhu celé smyčky vlny T. Vlastní měření probíhalo manuálním umístěním kurzoru v konkrétním časovém okamžiku v průběhu smyčky vlny T zobrazené na obrazovce, okamžitá amplituda a úhel byly vypočítány automaticky a zaznamenány manuálně.

Dále byla provedena analýza frekvence lokalizace maximálních a minimálních QT intervalů v jednotlivých oblastech na povrchu hrudníku. Povrch hrudníku byl rozdělen na 4 základní kvadranty: pravý přední, levý přední, levý zadní a pravý zadní kvadrant. Pravý přední kvadrant zahrnoval sloupce elektrod 01-04, levý přední kvadrant sloupce 05-08, levý zadní kvadrant sloupce 09-12 a pravý zadní kvadrant sloupce 13-16.

Statistická analýza byla provedena metodou ANOVA pro opakovaná měření. Hodnota $p < 0.05$ byla považována za statisticky významnou.

Obrázek 3.1.1: Rozložení elektrod na povrchu hrudníku. Znázorněno 16 sloupců elektrod v 5 řadách. Sloupce 01-16. Řady A-E. Šedé čtverce: standardní unipolární hrudní svody V1-V6.



3.2 Stanovení QTD u nemocných léčených dosulepinem

Elektrokardiografická data byla získána od 27 nemocných (7 mužů, průměrný věk 44.1 ± 13.7 let) léčených tricyklickým antidepresivem dosulepinem v udržovací dávce 25 – 125 mg denně pro diagnózu rekurentní depresivní poruchy, kteří v době vyšetření byli ve fázi remise (dle diagnostického a statistického manuálu psychických poruch – DSM-IV). Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression (HAMD – Hamiltonova stupnice deprese) skóre bylo menší než 10. Vylučovacími kritérii bylo jakékoliv kardiologické onemocnění v anamnéze, obezita, nikotinismus, poruchy metabolismu glukózy a lipidů, změny na EKG, jiná pravidelná medikace. Terapie dosulepinem byla před vyšetřením nezměněna 4 – 8 týdnů. Kontrolní skupina čítala 37 zdravých dobrovolníků (27 žen, průměrného věku 39.8 ± 11.2 let).

Vlastní proces měření dat a jejich analýzy byl proveden obdobným způsobem jako u populace těhotných pacientek použitím systému Cardiac 112.2, viz kapitola 3.1.

Měření probíhala za standardních podmínek s cílem zajištění plné reproducibility a kompatibility získaných dat. A to vždy dopoledne (mezi 9.00 a 11.00) po několikaminutové fázi klidu k dosažení relaxace a zklidnění tepové frekvence s vyloučením pohybů k minimalizaci pohybových artefaktů. Záznam byl získán použitím 80 hrudních elektrod

v šestnácti sloupcích a pěti řadách (obrázek 3.1.1) a 4 končetinových elektrod uspořádaných a umístěných stejně jako při získávání standardního EKG.

Byla hodnocena velikost QT_i v 80 hrudních svodech určených pro BSPM a 12 standardních EKG svodech. Vlastní stanovení velikosti QT_i v konkrétním svodu probíhalo manuálně zastavením kurzoru na počátku kmitu Q a na konci vlny T. Rychlost a amplituda záznamů zobrazených na obrazovce odpovídaly posunu papíru 50 mm/s a zvětšení 1 mV/cm. Korekcí dle Bazettova vzorce⁷⁰ byly vypočítány korigované hodnoty QT_i – QT_c. Dle definice byly vypočteny hodnoty QTD a QTCD separátně pro systém 80 unipolárních svodů určených k BSPM a pro systém standardního 12svodového EKG (3 bipolární končetinové svody, 3 unipolární končetinové svody, 6 hrudních unipolárních svodů).

Rovněž obdobným způsobem jako u populace těhotných pacientek byla provedena analýza frekvence lokalizace maximálních a minimálních QT_i. Povrch hrudníku byl rozdělen na 4 základní kvadranty: pravý přední, levý přední, levý zadní a pravý zadní kvadrant. Pravý přední kvadrant představoval sloupce elektrod 01-04, levý přední kvadrant sloupce 05-08, levý zadní kvadrant sloupce 09-12 a pravý zadní kvadrant sloupce 13-16. Byly porovnány frekvence výskytu maximálních a minimálních hodnot velikosti QT_i zachycené systémem 80 unipolárních hrudních svodů a ve standardních 6 unipolárních hrudních svodech standardního EKG.

Vektorkardiografické parametry byly použity k zhodnocení velikosti prostorového QRS-T úhlu⁹⁴. Vyhodnocením BSPM byly stanoveny i frekvence výskytu minimálních a maximálních hodnot na isointegrálových depolarizačních i repolarizačních mapách.

Dále byla hodnocena amplituda vlny T ve všech svodech.

Plasmatické hladiny dosulepinu byly stanovovány chromatograficky (metoda HPLC – vysokotlaká kapalinová chromatografie)⁹⁵.

Ke stanovení významnosti korelací mezi elektrokardiografickými, vektorkardiografickými daty a plasmatickými hladinami dosulepinu byl použit Spearmanův koeficient.

3.3 Reproducibilita stanovení velikosti QTD

Reproducibilita stanovení QTD byla ověřována nejen u skupin pacientek v poslední fázi těhotenství a po porodu a u skupiny nemocných léčených dosulepinem ale i u kontrolních skupin. Zkoumána byla jak interindividuální variabilita mezi hodnotiteli tak intraindividuální variabilita opakovaného měření jedním hodnotitelem.

Stanovení reproducibility manuálního měření QT_i a následného výpočtu QTD probíhalo za standardních podmínek. QTD byla měřena ze srovnatelného svodového systému, který byl použit ke stanovení QTD u těhotných pacientek a u nemocných léčených dosulepinem. QT_i byly měřeny z 80 unipolárních hrudních svodů určených k BSPM. Měření probíhalo manuálním odečtením časového intervalu mezi zastavenými kurzory na počátku kmitu Q a konci vlny T na obrazovce v každém EKG svodu separátně. Rychlost a amplituda záznamů zobrazených na obrazovce odpovídaly posunu papíru 50 mm/s a zvětšení 1 mV/cm.

Ke stanovení intraindividuální variability stanovení QTD v rámci jednoho hodnotitele byly QT_i všech skupin nemocných hodnoceny dvakrát náhodně jedním hodnotitelem při zaslepení identifikace vyšetření.

Ke stanovení interindividuální variability stanovení velikosti QTD mezi dvěma hodnotiteli byly QT_i stanovovány ze stejných záznamů zaslepeně druhým nezávislým hodnotitelem bez znalosti předchozího výsledku.

3.4 HRT při programované stimulaci komor, vztah k intervalu QRS, QT_i/QT_c a QTD/QTCD při sinusovém rytmu a při stimulaci z různých míst pravé komory

3.4.1 Programovaná stimulace komor a HRT

Byla provedena retrospektivní analýza záznamů programovaných stimulací komor u 82 konsekutivních pacientů (57 mužů, 25 žen; průměrného věku 64 ± 12 let) referovaných k elektrofyziologickému vyšetření v rámci diferenciální diagnostiky širokokomplexových tachykardií, synkopy či rizikové stratifikace náhlé srdeční smrti u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, dilatační i hypertrofickou kardiomyopatií. Vylučovacími kritérii byly základní rytmus jiný než sinusový (vyloučení z analýzy byli pacienti s fibrilací, flutterem síní, stimulovaným rytmem), častá komorová či supraventrikulární ektopie, nekvalitní záznam programované stimulace komor.

Transtorakální echokardiografické vyšetření a kontrastní ventrikulografie byly metody použité ke stanovení systolické funkce levé komory hodnocené ejekční frakcí levé komory (EF LK). Mimo ejekční frakci levé komory byly sledovány i parametry měřené v M-mode v parasternální projekci na dlouhou osu: endsystolický (LKs) a enddiastolický (LKd) rozměr levé komory. Významná systolická dysfunkce levé komory byla definována jako $EF\ LK \leq 40\%$.

Klinické údaje pacientů byly získávány z běžné zdravotnické dokumentace.

Všechny záznamy byly pořízeny na systému určeném pro elektrofyziologické laboratoře Prucka Cardiolab 7000 (GE Healthcare) se vzorkovací frekvencí 977 Hz s rozlišením 0,005 mV. Vyšetření byla zaznamenávána na optické disky a v druhé době zpracovávána. Vyšetření probíhala standardním protokolem pro programovanou stimulaci komor. Standardní protokol představoval stimulaci komor ze dvou míst – hrotu pravé komory (RVa) a výtokového traktu pravé komory (RVOT). Vždy byla provedena stimulace základním trainem 8 stimulů s délkou cyklu (CL) mezi dvěma stimuly 600 a 400 ms. Za základní stimulační train byly postupně dodávány 1 – 3 extrastimuly s postupně zkracujícími se vzdálenostmi vazebného intervalu extrastimulů až do refrakterity vedení či do vyvolání komorové tachykardie.

Přítomnost či absence ventrikuloatriálního retrográdního vedení (VA vedení), tedy vedení z komor na síně přes AV uzel, byla ověřena analýzou síňových signálů získaných při komorové stimulaci komor za předpokladu, že byl zaveden katetr do pozice, kdy bylo možné identifikovat aktivitu síní. Přítomnost retrográdního vedení byla definována jako na komorách závislá aktivita síní s pravidelným převodem impulzu mezi komorami a síněmi v poměru 1:1 a stabilním převodním časem při komorové stimulaci s CL 600 ms.

Programovaná stimulace komor byla hodnocena jako pozitivní při vyvolání setrvalé monomorfní komorové tachykardie při jakékoli agresivitě protokolu. Při vyvolání setrvalé polymorfní komorové tachykardie včetně indukce fibrilace komor byla programovaná stimulace považována za pozitivní v případě nižší agresivity protokolu, tedy pouze do stupně dvou extrastimulů. Setrvalý běh tachykardie byl definován jako běh arytmie trvající ≥ 30 sekund nebo vedoucí k hemodynamickým změnám s nutností okamžitého terapeutického zásahu v kratším čase. V opačném případě pro účely této studie byl výsledek považován za negativní.

Z celého elektrofyziologického vyšetření byly následně exportovány sekvence se stimulačními trainy (CL 600 a 400 ms) a následnou vlastní srdeční aktivitou do počátku dalšího stimulačního trainu. QRS komplexy v těchto sekvencích přicházející po komorových trainech byly následně automaticky detekovány za pomoci prahové a derivativní metody.

Sekvence sinusových stahů byly pečlivě vizuálně kontrolovány a manuálně editovány k identifikaci a eliminaci artefaktů, morfologicky změněných QRS komplexů a poruch srdečního rytmu. Všechny série sinusových RR intervalů (RRi) po stimulačních trainech bez přítomnosti ektopických stahů a artefaktů byly průměrovány odděleně po stimulačních

trainech s CL 400 ms a 600 ms separátně u každého pacienta. RRi byl definován jako vzdálenost mezi dvěma kmity R sousedních stahů měřená v jednotkách času.

K analýze HRT byly použity parametry turbulence slope (TS). Parametr TS 2-5 byl definován jako maximální pozitivní směrnice regresní přímky proložené 2-5 konsekutivními RRi v průběhu prvních pěti stahů po ukončení stimulačního trainu. Jednotka TS měla rozměr ms/RRi. Rozdílné profily RRi byly zkonstruovány ke zhodnocení rozdílu dynamiky jejich změn separátně po stimulačních trainech s CL 400 a 600 ms mezi subpopulacemi nemocných s přítomným a nepřítomným VA vedením a u nemocných s porušenou či neporušenou systolickou funkcí levé komory. Párový i nepárový dvouvýběrový t-test byl využit k zhodnocení rozdílů velikostí parametrů TS 2-5 mezi nemocnými s porušenou či neporušenou systolickou funkcí levé komory a mezi subpopulacemi nemocných dle přidružených diagnóz.

3.4.2 Analýza šíře QRS, QT_i/QT_c, QTD/QTCD a echokardiografických parametrů při sinusovém rytmu a při stimulaci z různých míst pravé komory

Na záznamech programovaných stimulací komor byla dále provedena analýza elektrokardiografických parametrů: šíře QRS komplexů v sinusovém rytmu a za stimulace z pravé komory, velikost maximálního, průměrného a minimálního QT_i a QT_c, QTD a QTCD v sinusovém rytmu a za stimulace z pravé komory.

Do měření byli zahrnuti všichni pacienti, jejichž data byla hodnocena při analýze turbulence srdeční frekvence – viz kapitola 3.4.1.

Vlastní měření probíhala manuálním zastavením kaliperu na obrazovce výše uvedeného systému Prucka Cardiolab 7000 (GE Healthcare) na začátku kmitu Q či R a buď na konci kmitu R či S (při stanovení velikosti šíře QRS komplexu) nebo na konci vlny T (při stanovení délky QT_i). Postupně byly měřeny šíře QRS komplexů a velikosti QT intervalů reprezentativního stahu ve všech 12 standardních EKG svodech. Měření probíhala: 1) při sinusovém rytmu v úvodu elektrofyzilogické studie před zahájením vlastních stimulačních manévřů, 2) při stimulaci z hrotu pravé komory, 3) při stimulaci z výtokového traktu pravé komory. Při hodnocení záznamů stimulace z pravé komory byly měřeny vždy intervaly následující po sedmém stimulu základního trainu (stabilizace stimulačního trainu, absence extrastimulu) s CL 600 ms. Stimulační trainy s CL 400 ms do analýzy nebyly zahrnuty pro nemožnost stanovení konce QT_i vzhledem k frekvenci stimulace. Jako šíře QRS komplexu byla zaznamenávána největší naměřená hodnota u konkrétního nemocného mezi 12 svody

separátně pro sinusový rytmus a pro oba stimulované rytmy. Zaznamenána byla tepová frekvence sinusového rytmu při měření délky QT_i. QTD pak byla definována jako rozdíl v délce trvání nejdelšího a nejkratšího QT_i naměřeného ve standardním 12svodovém EKG systému. Každý QT interval byl dále korigován podle tepové frekvence (QT_c) použitím Bazettova vzorce. QTCD pak byla definována jako rozdíl v délce trvání mezi maximální a minimální hodnotou naměřených QT_c v daném svodovém systému. Všechna měření velikosti intervalů byla prováděna za srovnatelných podmínek jedním hodnotitelem při stabilní rychlosti posunu papíru 100 mm/s s amplitudou záznamu odpovídající zvětšení 1 mV/1 cm.

Naměřené EKG parametry: šíře QRS komplexu, hodnoty průměrného, maximálního a minimálního QT_i/QT_c a velikost QTD/QTCD byly vzájemně porovnávány při sinusovém rytmu, při stimulaci z oblasti RVa a při stimulaci z RVOT. Tyto elektrokardiografické parametry byly poté porovnávány s parametry echokardiografickými: LKs, LKd a EF LK. V druhém kroku byla tato analýza provedena u populace s vyloučením nemocných s širokým QRS komplexem v sinusovém rytmu. Široký komplex byl definován jako QRS \geq 120 ms.

Echokardiografické parametry byly získány ze standardního echokardiografického vyšetření. LKs a LKd byly získány měřením v parasternální projekci na dlouhou osu v M-mode. Ejekční frakce levé komory byla získána výpočtem dle Simpsonova pravidla v apikální čtyřdutinové projekci.

Elektrokardiografické parametry získané v sinusovém rytmu nebo při stimulaci z RVa a RVOT byly vzájemně porovnávány mezi subpopulacemi nemocných s pozitivní a negativní programovanou stimulací komor a mezi subpopulacemi nemocných dle přítomnosti či absence komorbidit, zejména diabetu mellitu, arteriální hypertenze, ICHS. Pozitivita programované stimulace komor byla hodnocena obdobně jako v kapitole 3.4.1. Programovaná stimulace komor byla hodnocena jako pozitivní při vyvolání setrvalé monomorfní komorové tachykardie při jakékoli agresivitě protokolu. Při vyvolání setrvalé polymorfní komorové tachykardie včetně indukce fibrilace komor byla programovaná stimulace považována za pozitivní v případě nižší agresivity protokolu, tedy pouze do stupně dvou estrastimulů. Setrvalý běh byl definován jako běh tachykardie trvající \geq 30 sekund nebo vedoucí k hemodynamickým změnám s nutností okamžitého terapeutického zásahu. V opačném případě pro účely této studie byl výsledek považován za negativní.

Párový i nepárový dvouvýběrový t-test byl využit ke zhodnocení rozdílů velikostí elektrokardiografických parametrů mezi jednotlivými místy stimulace a ke zhodnocení rozdílů elektrokardiografických parametrů mezi nemocnými s pozitivní a negativní programovanou stimulací komor a mezi subpopulacemi nemocných s různými přidruženými

diagnózami. Pearsonův koeficient korelace byl použit ke stanovení významnosti korelací mezi elektrokardiografickými a echokardiografickými parametry. Hodnota $p < 0.05$ byla považována za významnou.

Zjištěné elektrokardiografické parametry šíře QRS, hodnoty průměrného, maximálního, minimálního QT_i/QT_c a velikost QTD/QTCD při sinusovém rytmu nebo při stimulaci z oblasti RVa a při stimulaci z RVOT byly porovnávány s parametry turbulence srdeční frekvence TS 2-5. Ke stanovení korelace mezi jednotlivými parametry byl využit Pearsonův korelační koeficient. Pearsonův korelační koeficient byl poté využit i ke zhodnocení korelace mezi parametry TS 2-5 a echokardiografickými parametry LKs, LKd. Hodnota $p < 0.05$ byla považována za významnou.

4 Výsledky

4.1 QTD u těhotných žen a vztah k vektorkardiografické smyčce vlny T

Průměrné hodnoty QTD (průměr \pm SD) u pacientek v 36. – 40. týdnu těhotenství byly statisticky významně zvýšeny oproti kontrolní skupině netěhotných žen (73 ± 18 ms vs. 34 ± 12 ms; $p < 0.001$). Obdobné výsledky byly zjištěny při porovnání korigovaných hodnot dle tepové frekvence: průměrná QTCD (průměr \pm SD) u pacientek v poslední fázi těhotenství byla významně zvýšena oproti kontrolní skupině (79 ± 21 ms vs. 36 ± 13 ; $p < 0.001$). Ačkoli byla zaznamenána redukce velikosti QTc v 2. - 6. dnu po nekomplikovaném fyziologickém porodu oproti měření v posledních dvou týdnech gravidity, nebyl zaznamenán rozdíl ve velikosti QTD ani QTCD mezi pacientkami v těchto dvou skupinách. Při srovnání měření v poslední fázi těhotenství a po porodu nedošlo zároveň ani k statisticky významné změně tepové frekvence.

Pacientky v pozdní fázi těhotenství zároveň měly statisticky významně ($p < 0.001$) snížený parametr Ta (532.1 ± 98.4 μ V) a zvýšený parametr Tw (21.2 ± 11.5 deg) oproti kontrolní skupině (792.9 ± 104.3 μ V a 7.17 ± 3 deg). Oba parametry nebyly statisticky významně změněny v 2. - 6. dni po porodu (Tabulka 4.1.1).

Byla zaznamenána korelace parametru Tw s hodnotami QTD u pacientek před porodem v poslední fázi těhotenství, v časně fázi po porodu a i u zdravé kontrolní populace. Tato závislost nebyla prokázána u parametru Ta (Tabulka 4.1.2, obrázek 4.1.1).

Frekvence výskytu extrémních hodnot QT_i v jednotlivých kvadrantech hrudníku ve skupině těhotných pacientek měřené v 36. – 40. týdnu gravidity a v kontrolní skupině netěhotných žen je uvedena v tabulce 4.1.3. Maximální hodnoty QT_i se u těhotných a netěhotných žen v pravém předním kvadrantu vyskytovaly v 0% a v 22.7%, v levém předním v 51.9% a v 50.0%, v levém zadním v 19.2% a v 9.1% a v pravém zadním kvadrantu v 28.9% a v 18.2%. Minimální hodnoty QT_i se u těhotných a netěhotných žen v pravém předním kvadrantu vyskytovaly v 40.0% a v 19.0%, v levém předním v 13.0% a v 28.6%, v levém zadním v 34.0% a v 19.0% a v pravém zadním kvadrantu v 12.8% a v 33.4%. Významný rozdíl mezi těhotnými pacientkami a kontrolní skupinou byl zaznamenán u lokalizace minimálních hodnot QT intervalů ($\chi^2 = 1.324$; $p < 0.05$).

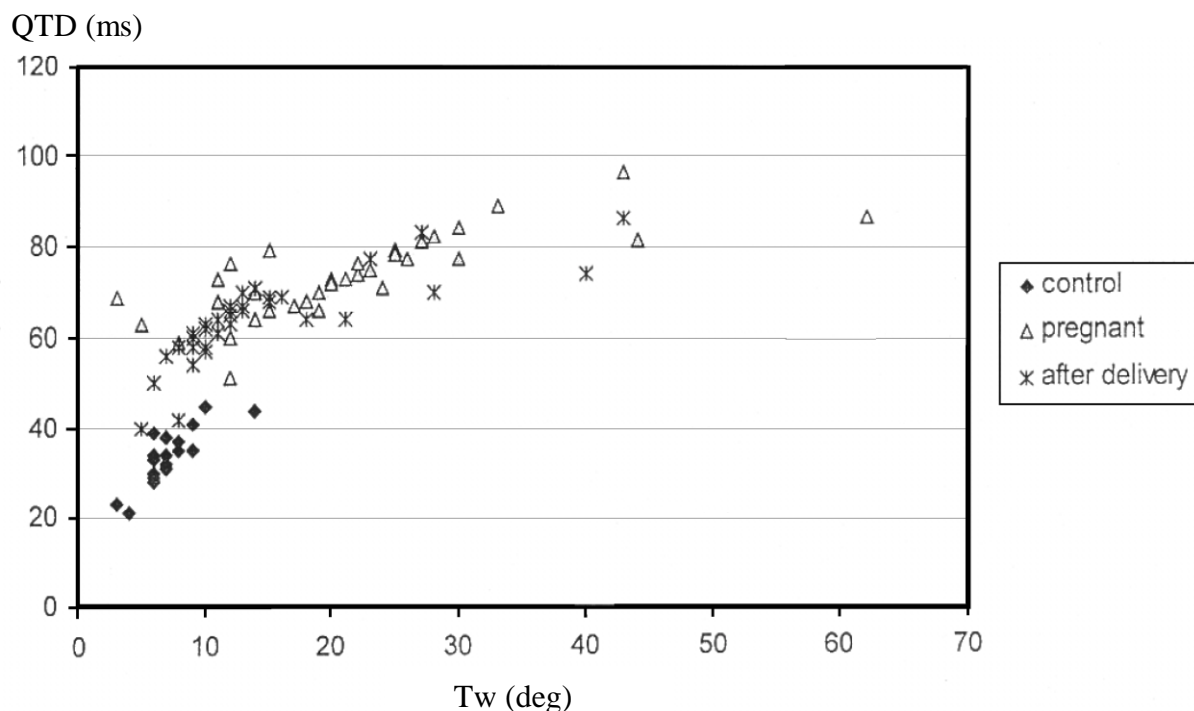
Tabulka 4.1.1: Základní naměřené a vypočítané elektrokardiografické a vektorkardiografické hodnoty u skupiny pacientek před porodem v 36. – 40. týdnu těhotenství; 2. – 6. den po nekomplikovaném fyziologickém porodu a u kontrolní skupiny. Průměr ± SD; * p < 0.001 – srovnání před porodem a kontrolní skupiny; \angle_f frontální rovina.

	Před porodem	Po porodu	Kontrolní skupina
Počet vyšetřených	37	37	18
Srdeční frekvence (min ⁻¹)	102.1±18.2	97.2±16.3	75.2±11.5
QT _i (ms)	323.7±29.3	334.3±19	365.2±30.5
QT _c (ms)	442.3±28.9	418.5±22	405.3±20.7
QTD (ms)	73±18*	64±20	34±12
QTCD (ms)	79±21*	62±23	36±13
Osa _f T vlny (deg)	18.8±9.1	16±11.9	27.6±14.8
QRS-T _f prostorový úhel	37.8±19.7	45.3±34	25.6±20.9
Ta (μV)	532.1±98.4*	561.8±117.2	792.9±104.3
Tw (deg)	21.2±11.5*	14.0±12.3	7.2±3.0

Tabulka 4.1.2: Korelace mezi QTD a Tw u skupiny pacientek před porodem v 36. – 40. týdnu těhotenství, 2. - 6. den po nekomplikovaném fyziologickém porodu a u kontrolní skupiny. * P < 0.001.

	Před porodem	Po porodu	Kontrolní skupina
Pearsonův koeficient	0.752*	0.767*	0.827*
Regresní rovnice	QTD = 60.7+0.6xTw	QTD = 51.6+0.8xTw	QTD = 18+2.2xTw

Obrázek 4.1.1: Korelace mezi QTD a Tw u skupiny pacientek před porodem v 36. – 40. týdnu těhotenství, 2. - 6. den po nekomplikovaném fyziologickém porodu a u kontrolní skupiny.



Tabulka 4.1.3: Frekvence výskytu extrémních hodnot QT_i v jednotlivých kvadrantech hrudníku ve skupině těhotných pacientek měřené v 36. – 40. týdnu gravidity a v kontrolní skupině netěhotných žen.

Maximální QT_i				
	Pravý přední kvadrant	Levý přední kvadrant	Levý zadní kvadrant	Pravý zadní kvadrant
Skupina těhotných	0%	51.9%	19.2%	28.9%
Kontrolní skupina	22.7%	50.0%	9.1%	18.2%
Minimální QT_i				
	Pravý přední kvadrant	Levý přední kvadrant	Levý zadní kvadrant	Pravý zadní kvadrant
Skupina těhotných	40.0%	13.0%	34.0%	12.8%
Kontrolní skupina	19.0%	28.6%	19.0%	33.4%

4.2 QTD u nemocných léčených dosulepinem

Základní demografické charakteristiky souboru nemocných léčených dosulepinem a kontrolní populace jsou uvedeny v tabulce 4.2.1.

Průměrné plasmatické hladiny dosulepinu u pacientů s preventivními dávkami byly 45.8 ± 18.2 ng/ml s rozptylem hodnot od 5 do 164 ng/ml.

Průměrné hodnoty QTD získané analýzou hodnot délek QT_i z 80svodového unipolárního systému u nemocných léčených dosulepinem byly 70 ± 21 ms. Kontrolní populace měla průměrné hodnoty QTD získané měřením ve stejném mapovacím systému 33 ± 14 ms. Rozdíl průměrných hodnot QTD mezi oběma skupinami byl statisticky signifikantní s hodnotou $p < 0.001$. Obdobné výsledky byly získány porovnáním hodnot korigované QTCD (75 ± 18 ms vs. 34 ± 15 ms; $p < 0.001$), viz tabulka 4.2.2.

Hodnoty QTD zjištěné analýzou QT_i měřených ze standardního 12svodového EKG systému ukázaly sice menší rozdíl mezi QTD u nemocných léčených dosulepinem a u kontrolní populace, ale přesto byl stále tento rozdíl statisticky významný (46 ± 18 ms vs. 28 ± 10 ms; $p < 0.05$), viz tabulka 4.2.3. QTD stanovená ze standardního 12svodového EKG systému u kontrolní skupiny byla nižší, než při stanovení z 80svodového unipolárního hrudního systému (28 ± 10 ms a 34 ± 15 ms).

Byla zaznamenána statisticky významná korelace mezi plasmatickými hladinami dosulepinu a hodnotami QTD vypočtených z 80svodového unipolárního hrudního systému s Pearsonovým korelačním koeficientem 0,787; $p < 0.0001$ (Obrázek 4.2.1). Obdobná korelace nebyla zaznamenána u stanovení QTD ze standardního 12svodového EKG systému.

Prostorový QRS-T úhel se statisticky významně lišil mezi skupinou pacientů léčených dosulepinem a kontrolní populací: 71.9 ± 21.3 deg vs. 25.2 ± 21.9 deg; $p < 0.05$ (Tabulka 4.2.2). Nebyla zaznamenána statisticky významná korelace mezi velikostí prostorového QRS-T úhlu a hladinou dosulepinu.

Dále nebyla zachycena statisticky významná korelace ($p=0.08$) mezi velikostí QT_i získané analýzou 80unipolárních hrudních svodů a amplitudou vlny T v celém svodovém systému. Statisticky hraničně významné korelace ($p=0.03$) mezi amplitudou vlny T a velikostí QT_i byly zaznamenány ve svodech s vysokými amplitudami T vlny (v oblasti levého prekordia), nevýznamné byly u svodů s nízkou amplitudou vlny T. Ve svodech s nejvyšší amplitudou vlny T, tj. v levostranných prekordiálních svodech, nebyl zjištěn významný rozdíl ve velikosti amplitudy vlny T mezi nemocnými léčenými dosulepinem a kontrolní populací: 525.7 ± 163.1 vs. 512.9 ± 201.4 μV (Tabulka 4.2.2).

Frekvence výskytu maximálních a minimálních hodnot velikosti QT_i v jednotlivých kvadrantech na povrchu hrudníku se významně nelišily mezi kontrolní a dosulepinovou skupinou. Maximální hodnoty QT_i se u pacientů léčených dosulepinem a kontrolní skupiny v pravém předním kvadrantu vyskytovaly v 20.5% a v 22.7%, v levém předním v 46.2% a v 50.0%, v levém zadním v 20.5% a v 9.1% a v pravém zadním kvadrantu v 12.8% a v 18.2%. Minimální hodnoty QT intervalů se u pacientů léčených dosulepinem a kontrolní skupiny v pravém předním kvadrantu vyskytovaly v 19.0% a v 19.0%, v levém předním v 43.0% a v 28.6%, v levém zadním v 19.0% a v 19.0% a v pravém zadním kvadrantu v 19.0% a v 33.4% (Tabulka 4.2.4). Rovněž nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl v lokalizaci maxima a minima v isointegrovaných depolarizačních a repolarizačních mapách mezi skupinou nemocných léčených dosulepinem a kontrolní skupinou (Tabulka 4.2.5). Maximální QT_i se vyskytoval v oblasti 6 standardních unipolárních EKG svodů umístěných v oblasti levého prekordia v 42%, v ostatních svodech v 58%. Minimální QT_i se v oblasti 6 standardních unipolárních prekordiálních EKG svodů vyskytoval v 30%, v ostatních svodech v 70%. (Tabulka 4.2.6, Obrázek 4.2.2).

Distribuce průměrných velikostí QT_i ve 3. řadě elektrod 80svodového unipolárního hrudního systému je patrná na obrázku 4.2.3. V oblasti 6 standardních prekordiálních unipolárních hrudních svodů odpovídající sloupci 5 - 9 není lokalizována ani maximální ani minimální naměřená hodnota QT_i.

Tabulka 4.2.1: Základní charakteristiky souboru nemocných léčených dosulepinem a kontrolní skupiny. NS – nesignifikantní.

	Dosulepinová skupina	Kontrolní skupina	Signifikantnost rozdílu
Počet vyšetřených	27	37	NS
Průměrný věk (roky)	44.1±13.7	39.8±11.2	NS
Žen ve vzorku	20	27	NS
Kardiovaskulární onemocnění	NE	NE	NS
Kuřáctví	NE	NE	NS
Arteriální hypertenze	NE	NE	NS
Dyslipidémie	NE	NE	NS
Diabetes mellitus	NE	NE	NS

Tabulka 4.2.2: Parametry získané analýzou záznamů z 80svodového unipolárního hrudního systému. r frontální rovina; * $p < 0.001$; ** $p < 0.05$.

80svodový systém		
	Dosulepinová skupina	Kontrolní skupina
QTD (ms)	70±21*	33±14
QTCD (ms)	75±18*	34±15
QRS- T_{r} prostorový úhel (deg)	71.9±21.3**	25.2±21.9
Amplituda vlny T v levých prekordiálních svodech (μV)	525.7±163.1	512.9±201.4

Tabulka 4.2.3: Parametry získané analýzou 12svodového standardního systému. * $p < 0.05$.

12svodový systém		
	Dosulepinová skupina	Kontrolní skupina
QTD z 12 svodů	46±18*	28±10

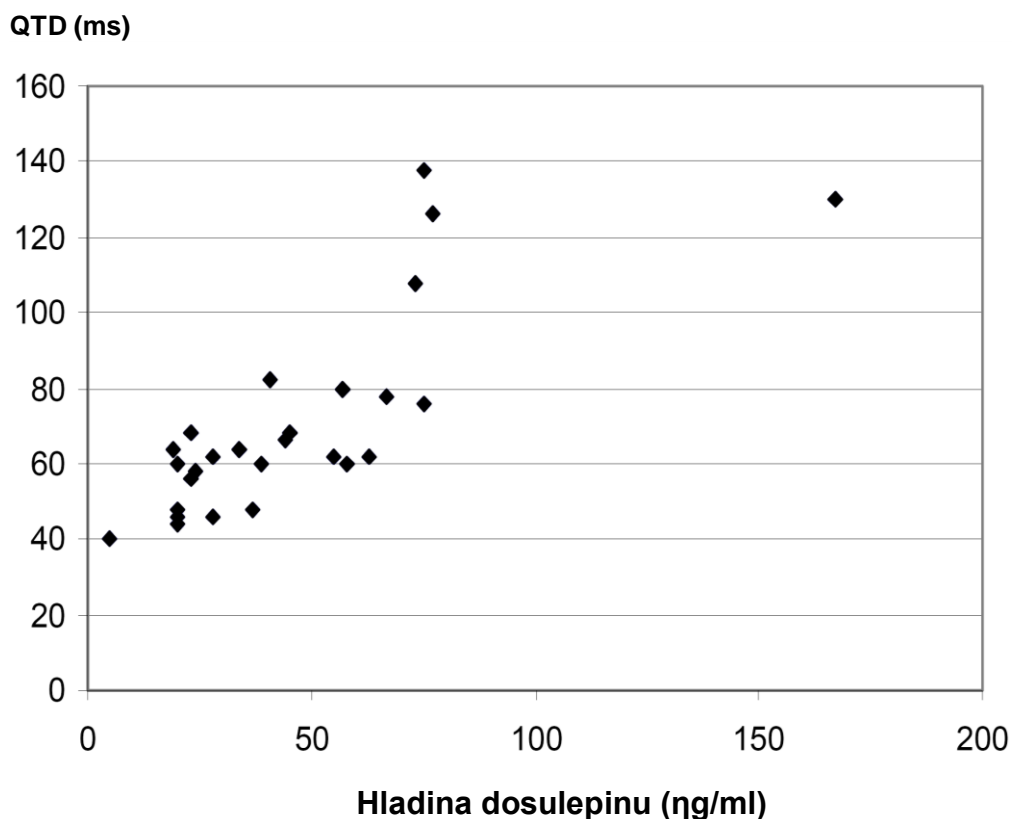
Tabulka 4.2.4: Frekvence výskytu extrémních hodnot QT_i v jednotlivých kvadrantech hrudníku ve skupině nemocných léčených dosulepinem a u kontrolní skupiny.

Maximální QT_i				
	Pravý přední kvadrant	Levý přední kvadrant	Levý zadní kvadrant	Pravý zadní kvadrant
Dosulepinová skupina	20.5%	46.2%	20.5%	12.8%
Kontrolní skupina	22.7%	50.0%	9.1%	18.2%
Minimální QT_i				
	Pravý přední kvadrant	Levý přední kvadrant	Levý zadní kvadrant	Pravý zadní kvadrant
Dosulepinová skupina	19.0%	43.0%	19.0%	19.0%
Kontrolní skupina	19.0%	28.6%	19.0%	33.4%

Tabulka 4.2.5: Lokalizace maxima a minima v isointegrálových depolarizačních a repolarizačních mapách.

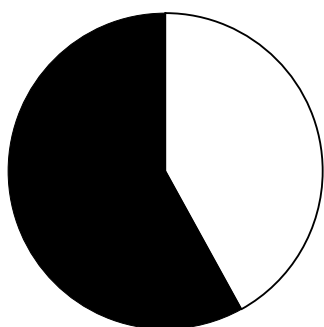
Lokalizace maximální hodnoty na depolarizační isointegrálové mapě				
	Pravý přední kvadrant	Levý přední kvadrant	Levý zadní kvadrant	Pravý zadní kvadrant
Dosulepinová skupina	0%	63.0%	29.6%	7.4%
Kontrolní skupina	0%	45.5%	54.5%	0%
Lokalizace minimální hodnoty na depolarizační isointegrálové mapě				
	Pravý přední kvadrant	Levý přední kvadrant	Levý zadní kvadrant	Pravý zadní kvadrant
Dosulepinová skupina	22.2%	77.8%	0%	0%
Kontrolní skupina	9.1%	77.3%	0%	13.6%
Lokalizace maximální hodnoty na repolarizační isointegrálové mapě				
	Pravý přední kvadrant	Levý přední kvadrant	Levý zadní kvadrant	Pravý zadní kvadrant
Dosulepinová skupina	0%	92.6%	0%	7.4%
Kontrolní skupina	0%	86.4%	9.1%	4.5%
Lokalizace minimální hodnoty na repolarizační isointegrálové mapě				
	Pravý přední kvadrant	Levý přední kvadrant	Levý zadní kvadrant	Pravý zadní kvadrant
Dosulepinová skupina	37.0%	11.1%	7.4%	44.5%
Kontrolní skupina	40.9%	27.3%	0%	31.8%

Obrázek 4.2.1: Korelace velikosti QTD a plasmatických hladin dosulepinu.

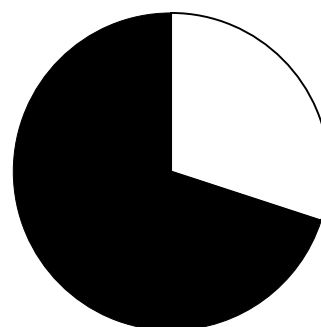


Obrázek 4.2.2: Zastoupení výskytu maximálního a minimálního QT_i ve svodech z levého prekordia a v ostatních svodech.

Maximální QT interval



Minimální QT interval

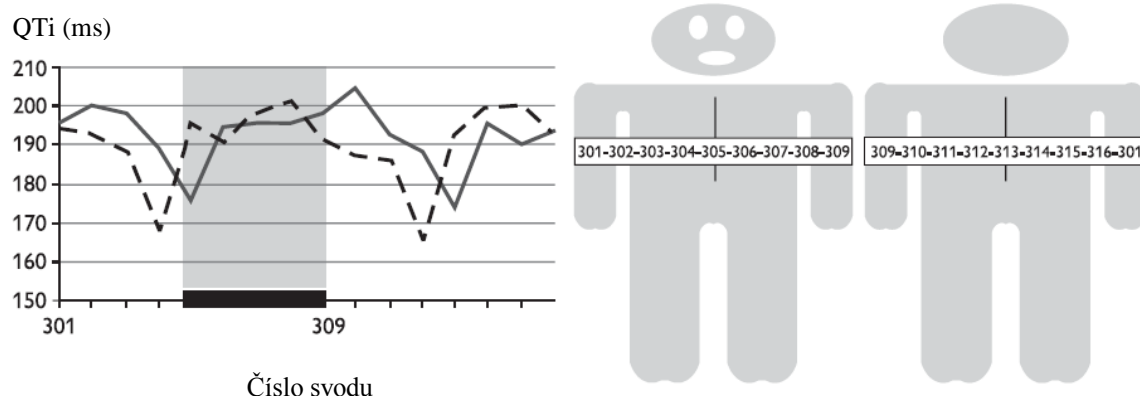


□ Levé prekordiální svody
 ■ Ostatní svody

Tabulka 4.2.6: Zastoupení výskytu maximálního a minimálního QT_i ve svodech z levého prekordia a v ostatních svodech.

	Prekordiální svody	Ostatní svody
Maximální QT _i	42%	58%
Minimální QT _i	30%	70%

Obrázek 4.2.3: Velikosti naměřených QT_i v třetím pásu elektrod. Šedé pásmo vyznačuje oblast odpovídající standardním hrudním elektrodám V1 – V6. Přerušovaná čára u skupiny těhotných pacientek a plná čára u nemocných léčených dosulepinem.



4.3 Reproducibilita stanovení velikosti QTD

Intraindividuální rozptyl (při opakovaných hodnoceních QTD jedním hodnotitelem) ve stanovení velikosti QTD stanovené měřením QT_i v 80svodovém unipolárním hrudním systému ve studii porovnávající QTD u těhotných pacientek se pohyboval od 0 do 18 ms s průměrnými hodnotami 8 ± 3 ms. Interindividuální rozptyl (mezi dvěma hodnotiteli) ve stanovení velikosti QTD téže studie byl 0 až 21 ms s průměrnými hodnotami 9 ± 5 ms. Průměrné hodnoty QTD u skupiny pacientek v 36. - 40. týdnu gravidity, 2. - 6. den po porodu a u kontrolní skupiny byly 73 ± 18 , 64 ± 20 a 34 ± 12 ms.

Ve studii s nemocnými léčenými dosulepinem intraindividuální rozptyl stanovení QTD stanovené měřením QT_i v 80svodovém unipolárním hrudním systému činil 0 až 16 ms, s průměrnými hodnotami 7 ± 4 ms. Interindividuální rozptyl stanovení QTD v téže studii ve stejném svodovém systému byl od 0 do 19 ms, s průměrnými hodnotami 8 ± 5 ms (Tabulka 4.3.1). Průměrné hodnoty QTD u skupiny nemocných léčených dosulepinem a u kontrolní skupiny byly 70 ± 21 a 33 ± 14 ms.

Tabulka 4.3.1: Interindividuální a intraindividuální variabilita stanovení QTD u těhotných pacientek a u nemocných léčených dosulepinem.

Těhotné pacientky a jejich kontroly		
	Intraindividuální variabilita	Interindividuální variabilita
Rozptyl měřených hodnot (ms)	0 – 18	0 – 21
Průměrné hodnoty \pm SD (ms)	8 ± 3	9 ± 5
Dosulepinová populace a její kontroly		
Rozptyl měřených hodnot (ms)	0 – 16	0 – 19
Průměrné hodnoty \pm SD (ms)	7 ± 4	8 ± 5

4.4 HRT při programované stimulaci komor, vztah k intervalu QRS, QT_i/QT_c a QT_D/QT_{CD} při sinusovém rytmu a při stimulaci z různých míst pravé komory

4.4.1 Programovaná stimulace komor a HRT

Z celé populace 82 pacientů bylo 8 nemocných vyřazeno pro absenci vhodných sekvencí konsekutivních RR_i k analýze TS (zejména pro přítomnost supraventrikulární nebo ventrikulární ektopie). Základní demografická data zbylých 74 pacientů (51 mužů) jsou uvedena v tabulce 4.4.1. Základní echokardiografické charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 4.4.2. V celém souboru nemocných průměrná hodnota EF LK činila $47 \pm 15\%$.

Retrográdní vedení bylo přítomno u 20.3% všech nemocných, 56.7% všech vyšetřených nemělo přítomno VA vedení. U zbývajících 23% pacientů z celé populace VA vedení nebylo analyzovatelné vzhledem k pouze jednokatetrové studii, kdy při použití komorového katetru v průběhu elektrofyzilogické studie nebylo možné identifikovat potenciály ze síní (Tabulka 4.4.3).

Dynamika RR_i měla bifázický charakter u nemocných se zachovalým retrográdním VA vedením či monofázický charakter u nemocných bez přítomného retrográdního vedení. Odpověď sinusového uzlu a i následně zaznamenaná dynamika změn RR_i byla u pacientů se zachovalým VA vedením méně intenzivní u trainů s CL 400 ms ve srovnání s trainy s CL 600 ms jak je patrné z obrázku 4.4.1, statisticky však rozdíly mezi parametry nebyly významné. U nemocných s nepřítomným VA vedením byla dynamika změn RR_i intenzivnější u trainů s CL 400 ms než u trainů s CL 600 ms (Obrázek 4.4.1, Tabulka 4.4.4).

Parametry TS 2-5 po 400ms stimulačních tranech byly významně sniženy u nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory (EF LK < 40%) ve srovnání s nemocnými se zachovalou systolickou funkcí levé komory. (Obrázek 4.4.2, Tabulka 4.4.5). Parametr TS 4 se jevil jako optimální diskriminátor mezi oběma skupinami (6.8 ± 8.6 vs. 19.6 ± 26.0 ms/RR_i, $p=0.018$). Tato statisticky významná redukce parametrů TS 2-5 nebyla pozorována po tranech s CL 600 ms.

Tabulka 4.4.1: Základní demografické ukazatele sledované populace nemocných.
n = 74

Průměrný věk (roky)	64±12	
Zastoupení mužů	51	68,9%
Ischemická choroba srdeční	42	56,7%
Stav po aortokoronárním bypassu	18	24,3%
Anamnéza akutního infarktu myokardu	39	52,7%
Arteriální hypertenze	54	64,3%
Diabetes mellitus	27	32,1%
Systolická dysfunkce levé komory (EF LK < 0,4)	35	41,6%
Hypertrofická kardiomyopatie	3	4,1%
Dilatační neischemická kardiomyopatie	3	4,1%
Myokarditida	1	1,4%
Anamnéza arytmií		
Synkopa nejasné etiologie	9	12,2%
Sick sinus syndrom	6	8,1%
Supraventrikulární arytmie	2	2,8%
Brugada syndrom	1	1,4%
Resuscitace v anamnéze	5	6,8%
Medikace		
β-blokátory	59	82,6%
Amiodaron	21	29,4%
Sotalol	2	2,8%
Verapamil	3	4,2%
Blokátory Ca kanálu - dihydropyridinový typ	12	16,8%
ACE inhibitory	51	71,4%
AT1 blokátory	3	4,2%
Digoxin	2	2,8%
Kličková diuretika	41	57,4%

Rozdíly v dynamice změn RRI byly zaznamenány i mezi pacienty s a bez diagnózy diabetu mellitu. Tyto rozdíly byly patrné po stimulačních trainech s CL jak 400 tak 600 ms (tabulka 4.4.6, obrázek 4.4.3). Dále byly zaznamenány rozdíly v dynamice změn RRI po trainu s CL 400 ms mezi nemocnými s arteriální hypertenzí a nemocnými bez arteriální hypertenze. Tento fenomén nebyl statisticky významný v případě změn RRI po stimulačním trainu s CL 400ms (tabulka 4.4.7, obrázek 4.4.4).

Dále nebyl zaznamenán vztah mezi pozitivitou programované stimulace komor a hodnotami parametrů TS 2-5 pro obě CL stimulačních trainů (obrázky 4.4.5).

Tabulka 4.4.2: Základní hodnocené echokardiografické parametry.

Parametr	Průměr ± SD
EF LV (%)	47 ± 15
LKd (mm)	58 ± 10
LKs (mm)	42 ± 13
EDV (mm)	159 ± 68
PK (mm)	36 ± 6

Tabulka 4.4.3: Přítomnost retrográdního, VA vedení.

VA vedení	Absolutní počet	Relativní počet
Přítomno	15	20.3%
Nepřítomno	42	56.7%
Nezjistitelné	17	23.0%

Tabulka 4.4.4: Srovnání parametru TS 2-5 u trainů s CL 400 ms a 600 ms v závislosti na přítomném či nepřítomném retrográdním vedení.

Retrográdní vedení		Ano	Ne
600ms stimulační train	TS2	17.9 ± 14.0	22.1 ± 19.4
	TS3	9.3 ± 15.2	15.1 ± 15.2
	TS4	6.1 ± 13.5	12.2 ± 13.5
	TS5	2.3 ± 11.5	9.8 ± 11.5
400ms stimulační train	TS2	23.7 ± 30.8	30.8 ± 36.6
	TS3	14.2 ± 15.4	21.5 ± 25.2
	TS4	9.7 ± 12.5	16.5 ± 20.8
	TS5	6.4 ± 10.2	13.2 ± 17.9

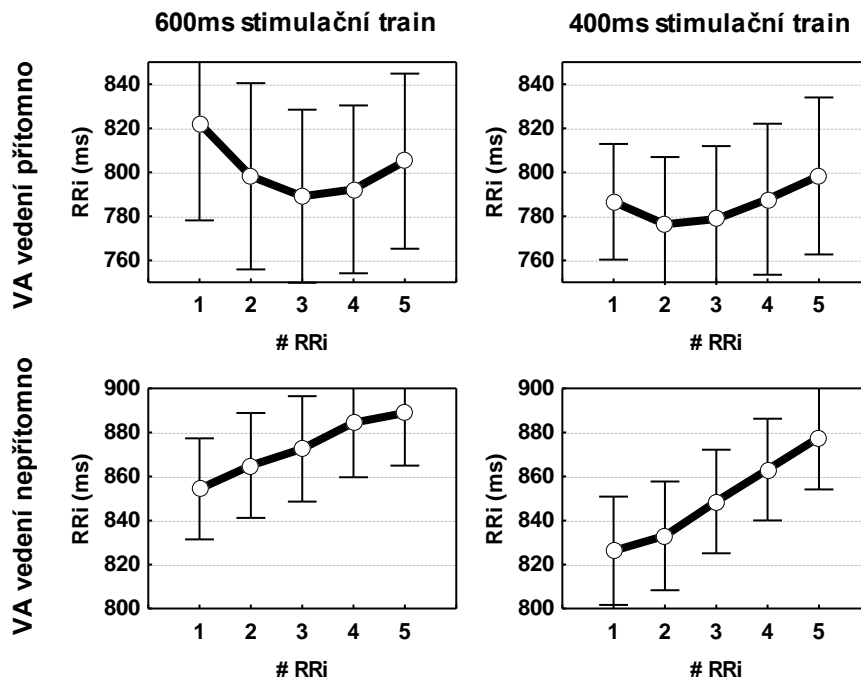
Tabulka 4.4.5: Srovnání parametru TS 2-5 u trainů s CL 400 a 600 ms v závislosti na přítomné či nepřítomné systolické dysfunkci levé komory.

*p, nepárový t-test (EF>40% vs. EF≤40%).

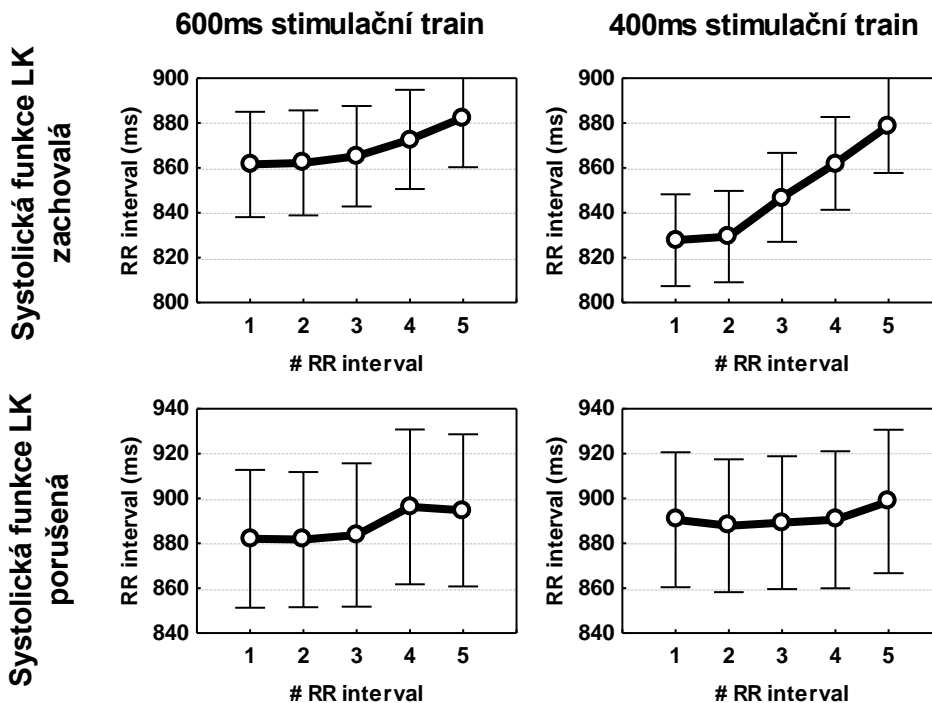
**p<0.05, párový t-test (600ms vs. 400ms stimulační train).

Systolická funkce levé komory		EF > 40%	EF ≤ 40%	p *
600ms stimulační train	TS2	20.7 ± 17.1	20.9 ± 22.4	0.97
	TS3	13.7 ± 14.2	13.0 ± 17.3	0.85
	TS4	10.4 ± 12.7	9.7 ± 14.1	0.81
	TS5	7.9 ± 11.3	6.8 ± 9.9	0.68
400ms stimulační train	TS2	38.4 ± 44.9 **	17.9 ± 18.1	0.03
	TS3	25.2 ± 31.5 **	11.5 ± 12.3	0.04
	TS4	19.6 ± 26.0	6.7 ± 8.6	0.017
	TS5	15.7 ± 22.8	4.7 ± 6.8	0.02

Obrázek 4.4.1: Srovnání parametru TS 2-5 u trainů s CL 400 ms a 600 ms v závislosti na přítomné či nepřítomné systolické dysfunkci levé komory.



Obrázek 4.4.2: Srovnání parametru TS 2-5 u trainů s CL 400 a 600 ms v závislosti na přítomné či nepřítomné systolické dysfunkci levé komory.



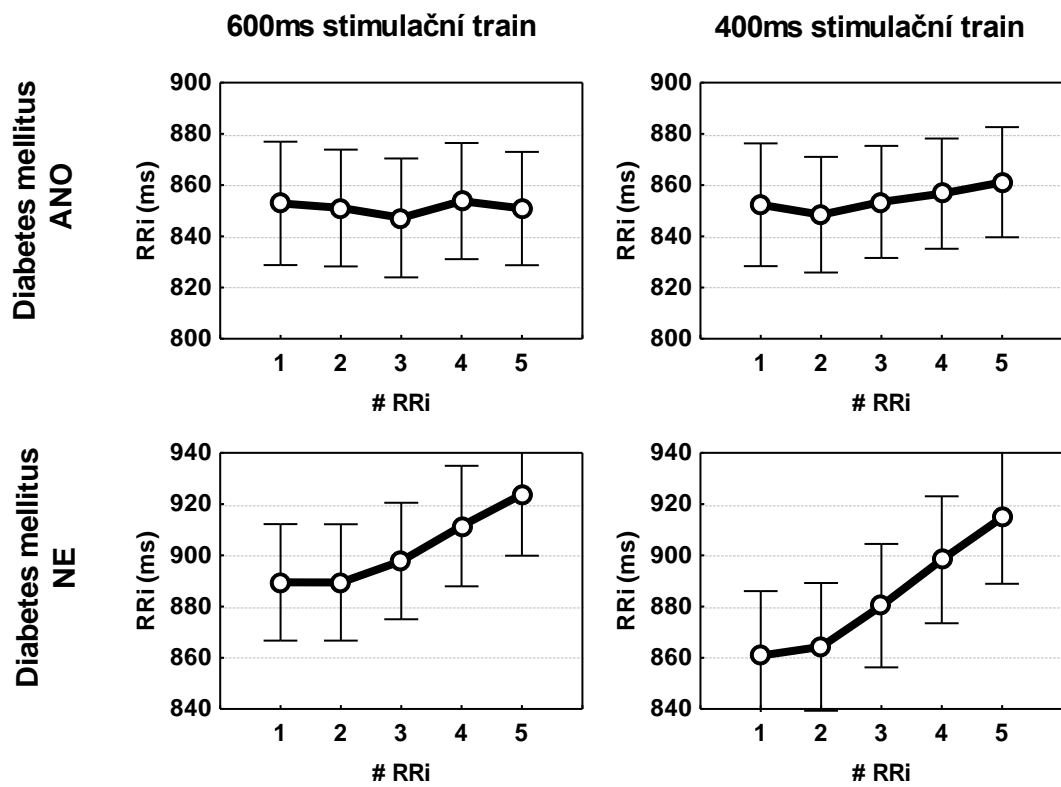
Tabulka 4.4.6: Hodnoty parametrů TS 2-5 v závislosti na přítomnosti diabetu mellitu.

Diabetes mellitus		ANO	NE	p
600ms stimulační train	TS2	14.4 ± 13.0	24.7 ± 21.8	0.06
	TS3	7.6 ± 7.3	16.9 ± 17.9	0.03
	TS4	5.1 ± 5.0	13.5 ± 15.4	0.02
	TS5	3.8 ± 4.3	9.8 ± 12.6	0.05
400ms stimulační train	TS2	17.9 ± 26.4	38.7 ± 42.9	0.05
	TS3	8.8 ± 9.2	27.0 ± 31.6	0.01
	TS4	6.0 ± 6.8	20.5 ± 26.2	0.02
	TS5	4.3 ± 5.7	16.4 ± 22.9	0.02

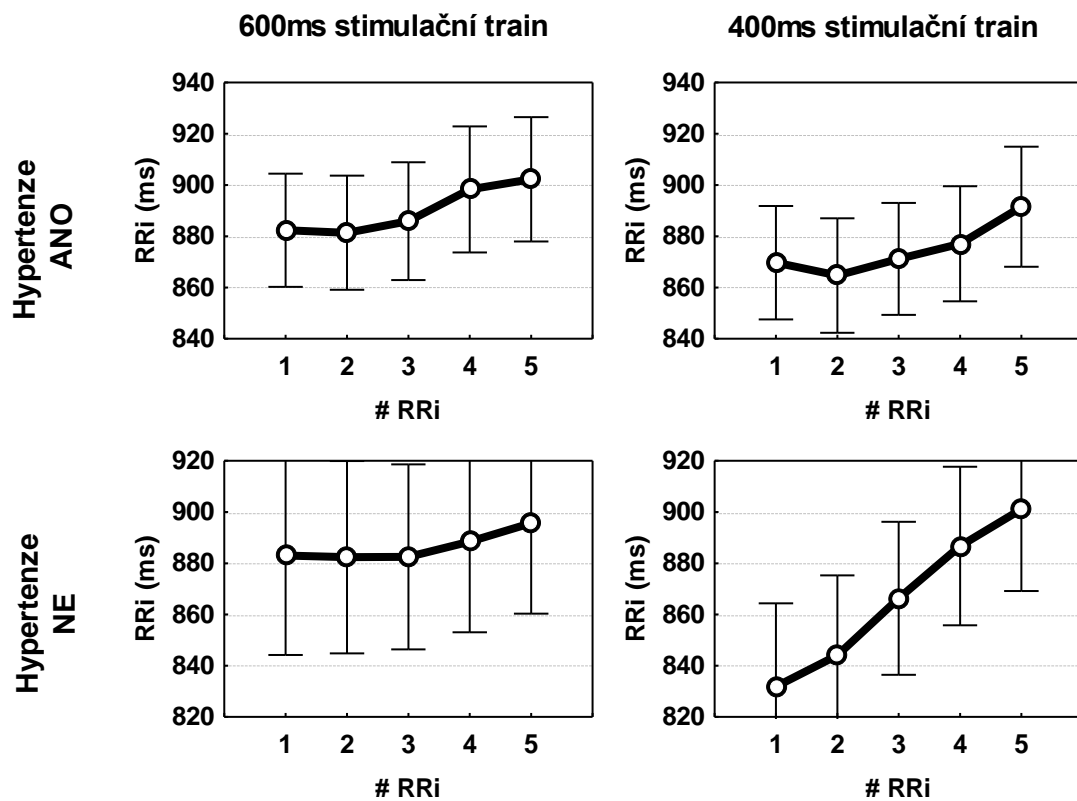
Tabulka 4.4.7: Hodnoty parametrů TS 2-5 v závislosti na přítomnosti arteriální hypertenze.

Arteriální hypertenze		ANO	NE	p
600ms stimulační train	TS2	23.1 ± 23.2	18.4 ± 11.1	NS
	TS3	14.8 ± 18.2	12.4 ± 10.41	NS
	TS4	11.5 ± 15.3	9.5 ± 9.8	NS
	TS5	8.2 ± 12.2	7.3 ± 8.7	NS
400ms stimulační train	TS2	22.4 ± 26.0	47.9 ± 52.9	0.015
	TS3	14.3 ± 16.8	32.1 ± 38.4	0.015
	TS4	10.5 ± 14.3	24.3 ± 31.3	0.025
	TS5	8.0 ± 13.2	19.8 ± 26.7	0.025

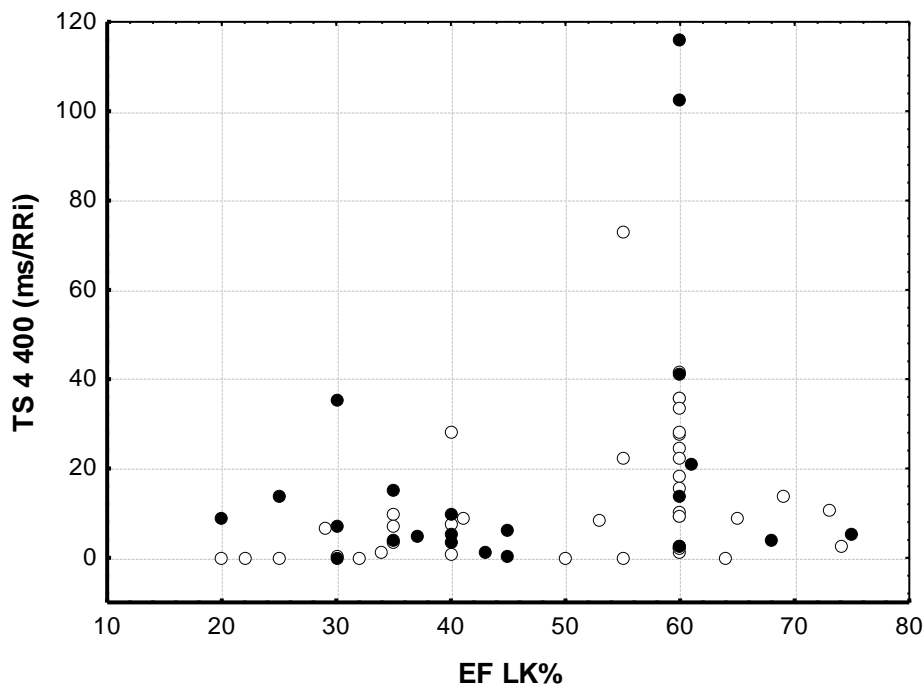
Obrázek 4.4.3: Dynamika změn RRi u nemocných s a bez diabetu mellitu.



Obrázek 4.4.4: Dynamika změn RRi v závislosti na přítomnosti arteriální hypertenze.



Obrázek 4.4.5: TS 4 po 400ms stimulačních trainech v závislosti na velikosti EF LK kategorizovaný podle positivity programované stimulace komor. Plná kolečka: pacienti s inducibilní arytmií, prázdná kolečka: nemocní u kterých nebyla vyvolána arytmie.



4.4.2 Analýza šíře QRS, QT_i/QT_c, QTD/QTCD a echokardiografických parametrů při sinusovém rytmu a při stimulaci z různých míst pravé komory

Analýza velikosti intervalů QRS, QT_i/QT_c a QTD/QTCD byla provedena celkem u 74 nemocných s dostupnými záznamy elektrofyziologického vyšetření, kteří byli zároveň zahrnuti do analýzy HRT. Měření QT_i při stimulaci z RVa nebylo provedeno z technických důvodů (poškození disku) u jednoho nemocného. Měření QT_i při stimulaci z RVOT bylo provedeno pouze u 58 pacientů, jelikož u části nemocných nebyla stimulace z RVOT dostupná buď vzhledem k dosažení cíle vyšetření při předcházející stimulaci z RVa či u jednoho nemocného z technických důvodů. Základní naměřené hodnoty v sinusovém rytmu, při stimulaci z oblasti RVa a při stimulaci z oblasti RVOT jsou uvedeny v tabulce 4.4.8. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly ve velikosti průměrné QTD a QTCD při porovnání jejich hodnot získaných měřeními v sinusovém rytmu a při stimulaci z RVa a RVOT. Byly zjištěny významné rozdíly v šíři QRS komplexu a délce QT intervalů mezi měřeními při sinusovém rytmu a mezi měřeními při nitrokomorové stimulaci. Při porovnání parametrů mezi dvěma místy stimulace bylo zjištěno, že délky QRS komplexů a velikosti QT_i měřené

při stimulaci z RVOT dosahovaly v průměru nižších hodnot než při stimulaci z RVa s hraniční statistickou významností, nejvýznamnější rozdíl byl patrný při porovnání maximálních zjištěných velikostí QT_i (485 ± 43 vs. 470 ± 41; p = 0.047). Při porovnávání průměrných hodnot minimálních QT_i při stimulaci z oblasti RVOT a RVa nebyly zjištěny významné rozdíly.

Pomocí Pearsonova korelačního koeficientu byly porovnávány vztahy mezi velikostí QRS komplexu, QT_i/QT_c a QTD/QTCD při sinusovém rytmu, při stimulaci z oblasti RVa, z oblasti RVOT a morfologickými parametry levé komory měřenými echokardiograficky. Hodnoty korelačních koeficientů a jejich významnost jsou uvedeny v tabulce 4.4.9. Nejsilněji koreloval parametr šíře QRS komplexu s LKd a EF LK (R = 0.75; p < 0.0001) při stimulaci z RVa, kdy hodnota R byla statisticky významně vyšší oproti hodnotám R v sinusovém rytmu a při stimulaci z RVOT. Koeficienty korelace parametrů QT_i/QT_c s echokardiografickými parametry, jejichž hodnoty byly také vždy statisticky významné, byly při jejich vzájemném porovnání mezi jednotlivými rytmy a stimulacemi statisticky srovnatelné.

Tabulka 4.4.8: Hodnoty QRS, QT a QT_c intervalů, QT a QTCD při sinusovém rytmu a při stimulaci z jednotlivých míst pravé komory.

				Porovnání stimulace z RVa a RVOT
Místo stimulace	Sinusový rytmus	Stimulace: RVa	Stimulace: RVOT	p
Počet hodnocených pacientů	74	73	58	
Šíře QRS (ms)	111 ± 29	189 ± 27	180 ± 26	0.06
Průměrné QT _i (ms)	415 ± 50	459 ± 38	446 ± 40	0.06
Průměrné QT _c (ms)	441 ± 55	597 ± 50	578 ± 51	0.06
Maximální QT _i (ms)	443 ± 57	485 ± 43	470 ± 41	0.047
Maximální QT _c (ms)	471 ± 63	630 ± 56	610 ± 52	0.047
Minimální QT _i (ms)	387 ± 47	434 ± 37	423 ± 41	0.09
Minimální QT _c (ms)	411 ± 51	563 ± 48	549 ± 53	0.09
QTD (ms)	56 ± 31	51 ± 22	47 ± 22	NS
QTCD (ms)	59 ± 34	66 ± 28	61 ± 28	NS

Parametry QTD a QTCD v sinusovém rytmu vykazovaly pouze hraniční hodnoty korelačních koeficientů s echokardiografickými parametry. Statisticky významné hodnoty i přes nižší hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu byly přítomny pro měření pouze u sinusového rytmu, nejsilněji při porovnání parametru QTCD s parametrem LKs ($R = 0.51$, $p < 0.05$). U stimulace z RVa a RVOT tyto závislosti chyběly. Výsledky jsou rovněž uvedeny v bodových grafech – obrázek 4.4.6, 4.4.7 a 4.4.8.

Tabulka 4.4.9: Pearsonovy korelační koeficienty při korelaci mezi LKs, LKd stanoveném v M-mode, EF LK a hodnotami QRS, QT_i a hodnotami parametru QTD při sinusovém rytmu, stimulaci z RVa a stimulaci z RVOT. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$.

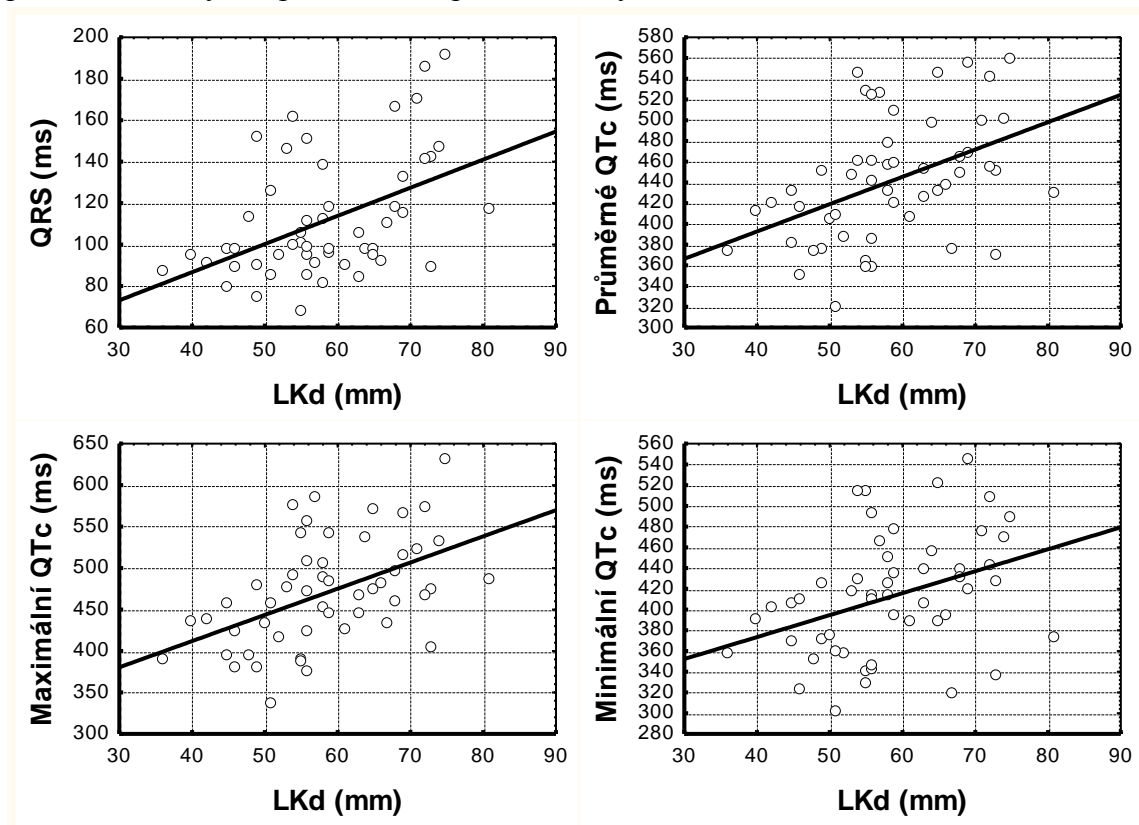
	Sinusový rytmus			Stimulace z RVa			Stimulace z RVOT		
	LKs	LKd	EF	LKs	LKd	EF	LKs	LKd	EF
QRS	0.46*	0.49*	-0.51*	0.68**	0.75**	-0.75**	0.47*	0.54*	-0.66**
Prům. QTc	0.54*	0.58*	-0.60**	0.46*	0.66**	-0.62**	0.39	0.54*	-0.52*
Max QTc	0.62**	0.65**	-0.68**	0.45*	0.64**	-0.64**	0.38	0.49*	-0.51*
Min QTc	0.42*	0.47*	-0.49*	0.44*	0.64**	-0.55*	0.38	0.57*	-0.49*
QTD	0.45*	0.44*	-0.43*	0.02	0.06	-0.20	0.02	0.23	-0.04
QTCD	0.51*	0.48*	-0.49*	0.02	0.06	-0.20	0.02	0.23	-0.04

V tabulce 4.4.10 jsou uvedeny Pearsonovy korelační koeficienty při porovnávání echokardiografických parametrů (zde uvedena jen EF LK, obdobné závislosti jsou přítomny i pro ostatní parametry týkající se rozměrů levé komory) a elektrokardiografických parametrů po vyloučení nemocných s širokým QRS komplexem, definovaným jako QRS v sinusovém rytmu ≥ 120 ms. Významné rozdíly mezi Pearsonovými korelačními koeficienty při porovnání celé skupiny nemocných a skupiny s širokým QRS byly zaznamenány u korelace mezi velikostí EF LK a šíře QRS, kde se koeficienty staly minimálními při porovnávání v sinusovém rytmu a při stimulaci z RVOT. Hodnota korelačního koeficientu pro šíři QRS při stimulaci z RVa byla srovnatelná s celou populací. Hraničně významná korelace mezi EF LK a QTD či QTCD u skupiny nemocných bez širokého QRS komplexu byla zjištěna při stimulaci z RVa ($R = -0,35$, $p < 0.05$).

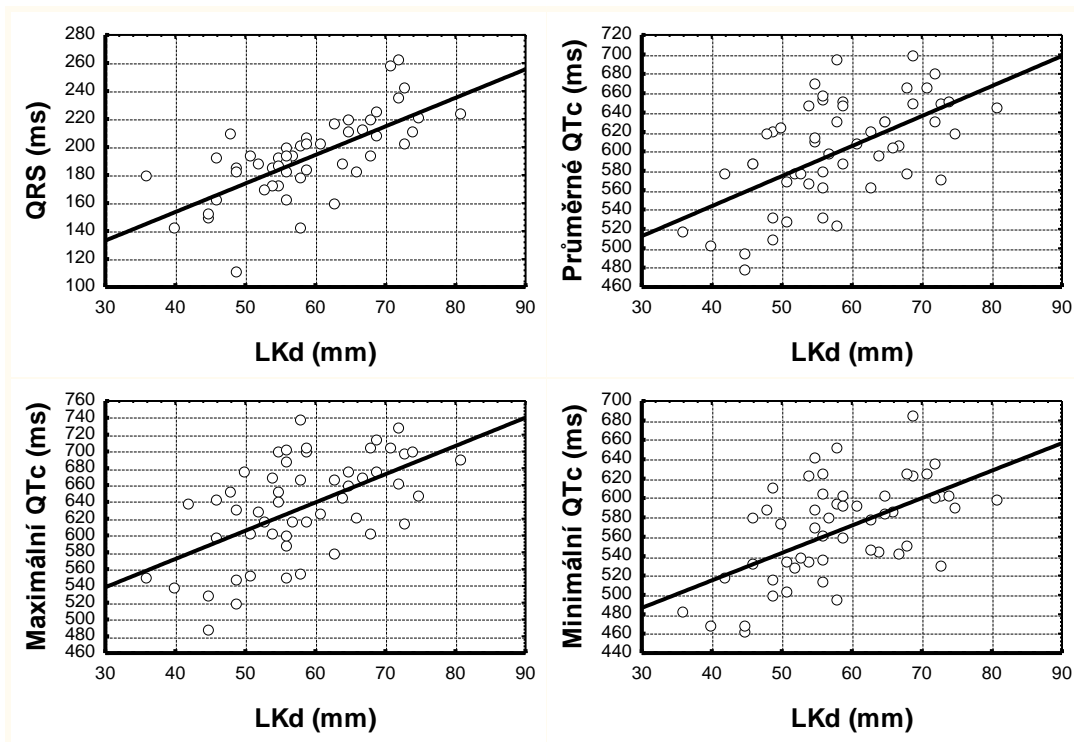
Tabulka 4. 4. 10: Pearsonovy korelační koeficienty při korelaci EF LK a hodnotami QRS, QT_i a hodnotami parametru QTD při sinusovém rytmu, stimulaci z RVa a stimulaci z RVOT po vyoučení pacientů s širokým QRS komplexem, * p < 0.05, ** p < 0.001.

EF LK	Sinusový rytmus (54)	Stimulace z RVa (52)	Stimulace z RVOT (40)
QRS	-0.13	-0.55*	-0.37*
Prům. QTc	-0.44*	-0.49*	-0.36*
Max QTc	-0.55*	-0.53*	-0.42*
Min QTc	-0.24	-0.39*	-0.27
QTD	-0.62*	-0.35*	-0.21
QTCD	-0.62*	-0.35*	-0.21

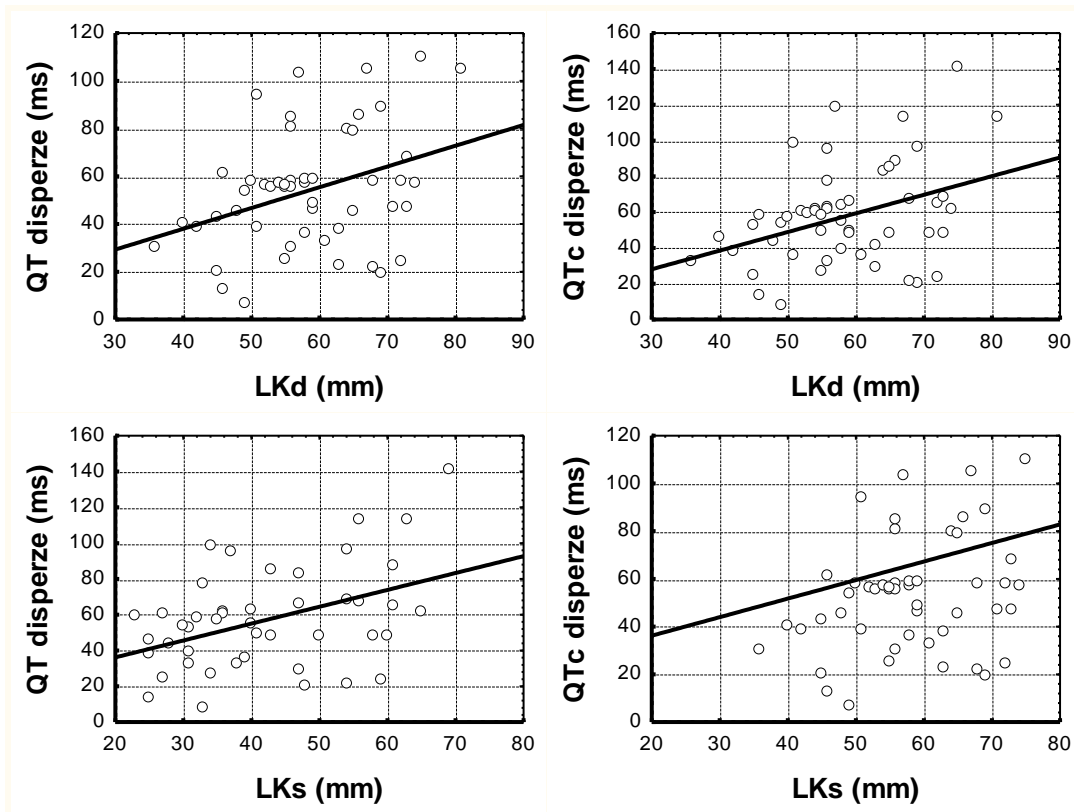
Obrázek 4.4.6: Bodové grafy ukazující vztah mezi šíří QRS komplexu, délkami QT_i a LKd při sinusovém rytmu pro celou skupinu nemocných.



Obrázek 4.4.7: Bodové grafy ukazující vztah mezi šíří QRS komplexu, QT_i a LKd pro stimulovaný rytmus z RVa pro celou skupinu nemocných.



Obrázek 4.4.8: QTD a QTCD při sinusovém rytmu a enddiastolický a endsystolický rozměr levé komory měřené v M-mode pro celou skupinu nemocných.



Při porovnání výsledků měřených elektrokardiografických parametrů mezi podskupinami nemocných dělených podle inducibility nebo neinducibility setrvalé monomorfní komorové tachykardie či fibrilace komor málo agresivním protokolem byly zjištěny významné rozdíly mezi průměrnými hodnotami velikostí QRS komplexů a velikostí měřených QT_i obou skupin pro měření pouze při stimulaci z RVa. Jako nejsilnější diskriminátor se jevila velikost maximálního QT_i a QT_c. Při tomto rozdělení bylo dosaženo pouze hraničních rozdílů mezi průměrnými hodnotami QTD a QTCD mezi inducibilní a neinducibilní skupinou (p=0.06). Pro měření v sinusovém rytmu a pro měření při stimulaci z oblasti RVOT nebyly rozdíly v elektrokardiografických parametrech statisticky významné, viz. tabulka 4. 4. 10.

Tabulka 4.4.10: T-test pro elektrokardiografické parametry při stimulaci z RVa pro inducibilitu komorové setrvalé monomorfní tachykardie či fibrilace neagresivním protokolem.

		Inducibilita		
		Ano	Ne	p
Sinusový rytmus	QRS	112 ± 30	110 ± 57	NS
	Prům. QT _c	446 ± 53	437 ± 57	NS
	Max QT _c	474 ± 69	467 ± 69	NS
	Min QT _c	418 ± 49	418 ± 49	NS
	QTD	52 ± 24	58 ± 35	NS
	QTCD	55 ± 26	62 ± 39	NS
Stimulace z RVa	QRS	198 ± 30	184 ± 24	0.03
	Prům. QT _c	618 ± 53	582 ± 43	0.002
	Max QT _c	655 ± 60	613 ± 50	0.001
	Min QT _c	582 ± 50	552 ± 44	0.01
	QTD	57 ± 22	47 ± 21	0.06
	QTCD	74 ± 27	61 ± 28	0.06
Stimulace z RVOT	QRS	182 ± 18	180 ± 29	NS
	Prům. QT _c	559 ± 48	546 ± 56	NS
	Max QT _c	622 ± 56	607 ± 52	NS
	Min QT _c	455 ± 39	444 ± 40	NS
	QTD	49 ± 19	47 ± 31	NS
	QTCD	63 ± 26	61 ± 39	NS

Nebyly ale pozorovány významné rozdíly v elektrokardiografických parametrech mezi podskupinami nemocných definovaných v závislosti na výskytu či absenci jednotlivých diagnóz jak v sinusovém tak při stimulovaném rytmu.

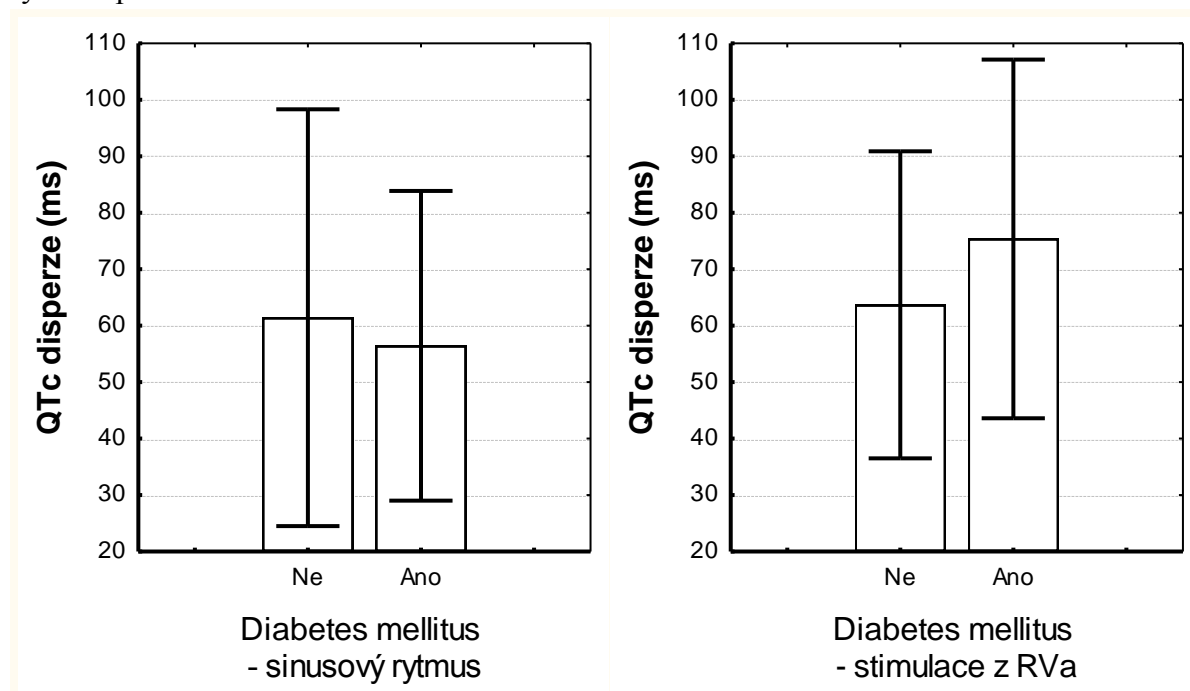
U nemocných s pozitivní programovanou stimulací komor a u nemocných s diagnózou diabetu mellitu byly ale identifikovány významné změny ve velikosti QTCD mezi sinusovým rytmem a stimulací z RVa (Tabulka 4.4.11). Tyto významné změny nebyly prokázány při srovnání mezi sinusovým rytmem a stimulací z RVOT a mezi stimulací z RVa a RVOT.

Nemocní s diagnózou diabetu mellitu a bez této diagnózy však měli na rozdíl od inducibilních nemocných statisticky srovnatelné hodnoty velikosti elektrokardiografických parametrů v sinusovém rytmu i při stimulaci z RVa a RVOT, tedy nebyl patrný významný rozdíl mezi hodnotami parametrů při srovnávání mezi skupinami v rámci jednoho rytmu. Obrázek 4.4.9 srovnává hodnoty QTCD mezi pacienty s diabetem mellitem a bez diabetu mellitu v sinusovém rytmu (56 ± 27 vs. 61 ± 37 , $p = 0,57$) a při stimulaci z RVa (75 ± 32 vs 64 ± 27 , $p=0,12$).

Tabulka 4.4.11: QTCD u nemocných s inducibilní komorovou tachykardií a nemocní s diabetem mellitem při sinusovém rytmu a při stimulaci z RVa.

QTCD (ms) Mean \pm SD	Sinusový rytmus	Stimulace RVa	P
Inducibilní tachykardie	57 ± 26	74 ± 27	0.02
Diabetes mellitus	56 ± 27	75 ± 32	0.04

Obrázek 4.4.9: Vztah velikosti QTCD a přítomnosti diabetu mellitu při měření v sinusovém rytmu a při stimulaci z RVa.



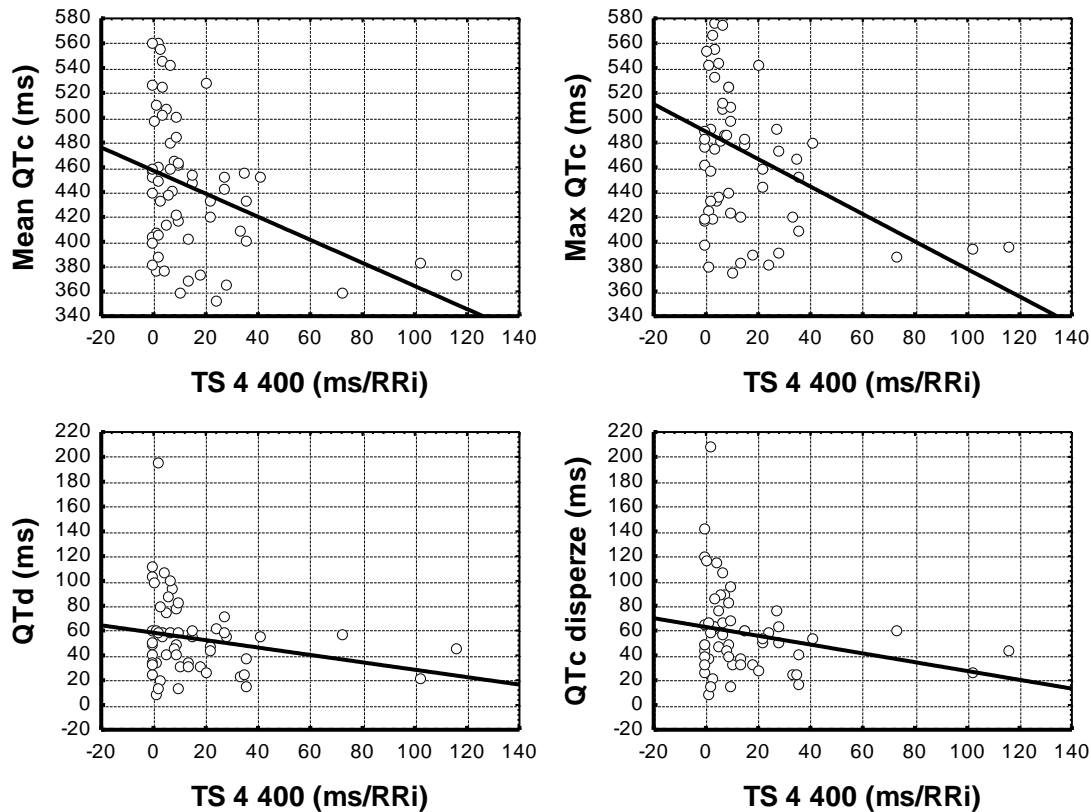
4.4.3 Srovnání parametrů HRT a elektrokardiografických parametrů QT_i/QT_c, QTD/QTCD

Slabé vazby byly zjištěny mezi elektrokardiografickými parametry a parametry HRT. Nejsilnější vazbu se podařilo prokázat mezi parametrem TS 4 po stimulačním trainu s CL 400 ms a maximální velikostí QT_c měřenému při sinusovém rytmu. Nebyly zjištěny žádné významné vztahy při porovnávání parametrů TS 2-5 a elektrokardiografických parametrů při stimulaci z oblastí pravé komory, tabulka 4. 4. 12 a obrázek 4. 4. 10.

Tabulka 4.4.12: Vztah parametru TS 2-5 po stimulačním trainu se základní délkou cyklu 400 ms a velikostí elektrokardiografických parametrů získaných v sinusovém rytmu. *p < 0.05.

R	TS 2	TS 3	TS 4	TS 5
QRS	-0.08	-0.1	-0.11	-0.11
Prům. QT_i	-0.25	-0.30	-0.31	-0.29
Prům. QT_c	-0.34*	-0.37*	-0.37*	-0.34*
Max QT_i	-0.27	-0.31	-0.33	-0.31
Max QT_c	-0.34*	-0.37*	-0.38*	-0.35*
Min QT_i	-0.22	-0.26	-0.26	-0.25
Min QT_c	-0.31*	-0.34*	-0.34*	-0.30
QTD	-0.15	-0.18	-0.20	-0.19
QTCD	-0.17	-0.19	-0.21	-0.19

Obrázek 4. 4. 10: Bodové grafy ukazující na vztah parametru TS 4 po stimulačním trainu s CL 400 ms a QT_i/QT_c, QT_d/QT_{CD}.

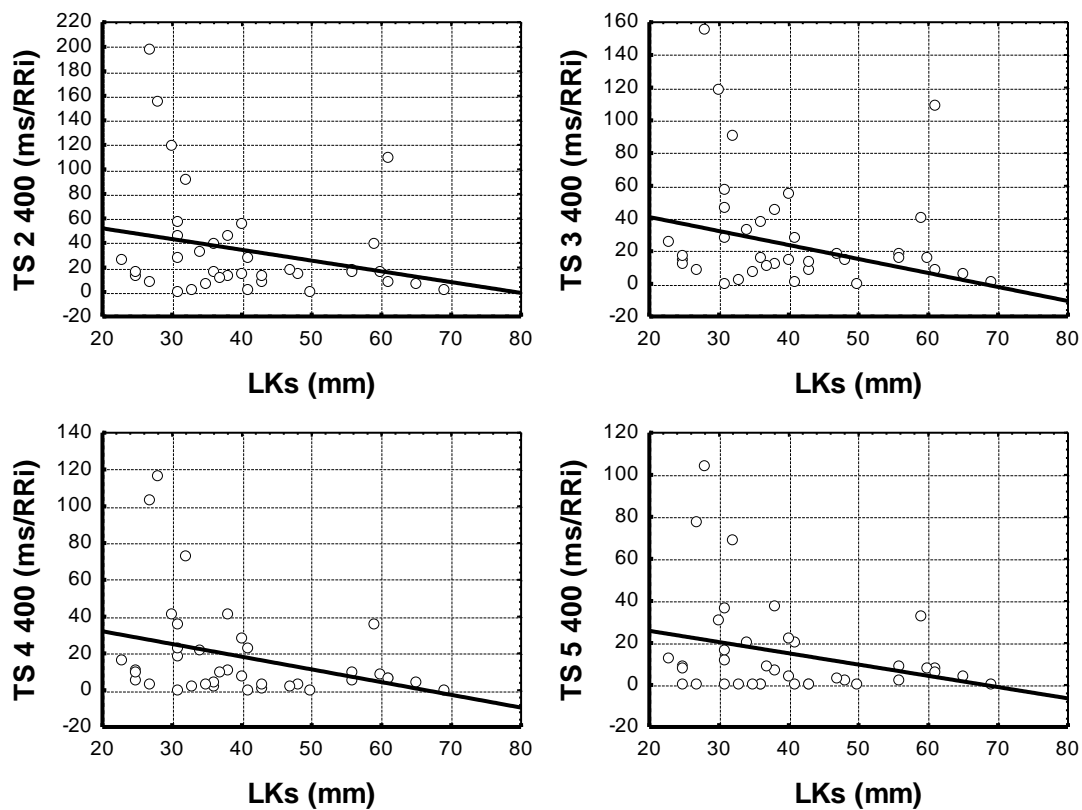


Velice slabých hodnot Pearsonova korelačního koeficientu bylo dosaženo při porovnávání echokardiografických parametrů s parametry TS 2-5. Některé hodnoty byly ale významné pro zamítnutí nulové hypotézy nezávislosti porovnávaných parametrů hodnocené dle testového kritéria $p < 0.05$, byť jejich vzájemná vazba je slabá. Nejsilnější vazbu vykazoval parametr TS 4 po stimulačním trainu s CL 400 ms a parametr LKs ($r = -0,37$, $p < 0.05$), viz tabulka 4. 4. 13, obrázek 4. 4. 11.

Tabulka 4. 4. 13: Parametr TS 2-5 po stimulačním trainu s CL 400 ms a echokardiografické parametry. * $p < 0.05$.

	Sinusový rytmus		
	LKs	LKd	EF
TS2	-0.27	-0.3*	0.26*
TS3	-0.36*	-0.35*	0.25*
TS4	-0.37*	-0.32*	0.28*
TS5	-0.24	-0.16	0.26*

Obrázek 4. 4. 11: Bodové grafy: vztah parametru TS 4 po stimulačním trainu s CL 400 ms a LKs .



5 Diskuze

5.1 QTD u těhotných pacientek a u nemocných léčených dosulepinem

U obou výše prezentovaných studií (studie s těhotnými pacientkami a s nemocnými léčenými dosulepinem) byly zaznamenány změny velikosti QTD a QTCD oproti zdravé kontrolní populaci při stanovení QT_i z 80svodového unipolárního systému určenému k BSPM. Zvýšení QTD u obou odlišných vyšetřovaných skupin pacientů – u skupiny zdravých těhotných dobrovolnic a u skupiny pacientů s depresivní poruchou léčených kardiotoxickou medikací – má tak jak již bylo dříve publikováno, pravděpodobně více příčin, které se v různé míře na zvýšení parametrů podílí. Výsledky dříve publikovaných prací o QTD a výsledky námi prezentovaných prací naznačují nutnost přehodnocení možného klinického významu QTD. Ačkoli regionální změny v délce trvání akčního potenciálu a změny ve vodivosti tkáně dané nárůstem heterogenity myokardu jsou brány jako základní faktory ovlivňující průběh repolarizace a v konečném důsledku i velikost QTD, další faktory vycházející buď ze srdeční tkáně jako takové nebo z tkání ležících mezi komorovým myokardem a měřicími elektrodami na povrchu hrudníku mohou hrát podstatnou roli v alteraci velikosti QTD. Dále je třeba vzít v úvahu vlivy matematické a technické, týkající se vlastní analýzy získaného signálu. Již dříve byla publikována data, která ukazují že elektrokardiograficky naměřený QT_i na povrchu hrudníku odráží souhrn faktorů: elektrofyziologické děje v myokardu, srdeční geometrii, tvar hrudníku (tzv. torza), elektrické vlastnosti tkáně obklopujících myokard a zpracování biosignálu⁹⁶.

Ve studii s těhotnými pacientkami je testován vliv fyziologických změn geometrického uspořádání hrudníku a nitrohručních orgánů jako možné determinanty ovlivňující velikost stanovení QTD zejména ve vztahu k vektorkardiografické smyčce vlny T. Modelem fyziologických změn vzájemného prostorového uspořádání hrudníku a nitrohručních orgánů je zvolena situace přirozeně fyziologicky probíhající gravidity, tedy nepatologická situace. Změna prostorového uspořádání abdominálních orgánů v průběhu těhotenství, daná zejména několikanásobným zvětšením gravidní dělohy v průběhu těhotenství, svým tlakem přes bránici způsobí změnu uložení nitrohručních orgánů, včetně změny prostorového uložení srdce vůči povrchu hrudníku, následně asociované se změnou prostorové konfigurace elektrického pole srdečního. Umístění elektrod svodových systémů, jak standardního 12svodového EKG systému, tak systému 80 hrudních elektrod na tělesném povrchu se řídí přesnými pravidly, které referují konkrétní elektrody svodového systému

k přesně definovaným místům na povrchu hrudníku. Změna geometrického uspořádání elektrického pole srdečního a jeho vztahu k povrchu hrudníku pak nutně zahrnuje i změnu vzájemného prostorového uspořádání soustavy: elektrické pole - svodový systém. Změna v ose vektorkardiografické smyčky vlny T z průměrných hodnot u těhotných v poslední fázi gravidity počítané ve frontální rovině naznačuje horizontálnější polohu srdce u žen v 36. – 40. týdnu gravidity. Tato změna ale není asociována se změnou směru osy QRS komplexu ve frontální rovině. Tento rozdíl se pak projevuje ve změně velikosti QRS-T prostorového úhlu ve frontální rovině. Prezentované výsledky u skupiny těhotných pacientek ukazují prodloužení průměrných hodnot QTc se zvětšením hodnot QTD a QTCD v 36. – 40. týdnu těhotenství oproti kontrolní skupině. V 2. – 6. dni po fyziologickém nekomplikovaném porodu pak dochází ke zkrácení průměrných hodnot QTc oproti hodnotám před porodem. Toto zkrácení QTc ale není provázeno poklesem QTD a QTCD. Po porodu nedochází ani k významné změně tepové frekvence. Tyto výsledky jsou obdobné předchozím zjištěním u studie s obézními nemocnými před a po dietní terapii, kde nebyl přítomen rozdíl ve velikosti QTD a QTCD před a po dietní terapii (dle autorů studie nejspíše při pouhé 8% redukci celkové hmotnosti, kterou považovali za nedostatečnou)⁹⁷.

U pacientek v 36. – 40. týdnu gravidity jsou hodnoty parametrů Tw a Ta odlišné od kontrolní populace. Parametr Ta je oproti zdravým kontrolám u těhotných pacientek snížen, vektorkardiografické smyčky T vlny mají tedy u těhotných žen průměrně nižší amplitudu. Parametr Tw je u těhotných žen naopak zvýšen, vektorkardiografické smyčky vlny T jsou tedy v průměru „širší“ než u netěhotných dobrovolnic. Nalezená pozitivní korelace mezi QTD a parametrem Tw je v souladu s původní hypotézou vyslovenou Korsem⁶¹ o vztahu vektorkardiografické smyčky vlny T charakterizované parametry Tw a Ta a velikostí QTD. V elektrokardiografii platí geometrické vztahy mezi amplitudou záznamu a polohou okamžité osy srdečního dipólu. Amplituda záznamu je nulová vždy v momentu kolmého směru okamžité osy srdečního dipólu k ose svodu. Pravděpodobnost takového kolmého směru vzrůstá s nárůstem šířky vektorkardiografické smyčky vlny T. Vyšší pravděpodobnost kolmého směru pak dává vyšší pravděpodobnost naměření kratšího QT_i, sekundárně pak zvětšení QTD, aniž došlo k reálnému ukončení repolarizační fáze v buňkách myokardu. Ani jedna z prací ale neprokazuje příčinný vztah mezi morfologií vektorkardiografické smyčky vlny T a velikostí QTD. QTD je nepřímým odrazem komplexního procesu repolarizace myokardu, který se projikuje i do morfologie vektorkardiografické smyčky vlny T. Jak již bylo dříve uveřejněno jedním z kritických momentů stanovení velikosti QTD je stanovení konce vlny T^{17,65}. Pokles prostorové amplitudy vektorkardiografické smyčky vlny T

hodnocené parametrem T_a je provázen poklesem amplitudy vlny T. Pokles amplitudy vlny T je dále provázen nárůstem nejistoty v určení přesného konce vlny T, který může být příčinou arteficiálního zvýšení QTD^{74,98}. Ačkoli je přítomno ve zde prezentované práci zvýšení QTD a snížení parametru T_a u pacientek v poslední fázi gravidity oproti kontrolní populaci, není prokázána korelace mezi oběma parametry.

Elektrody unipolárního 80svodového hrudního systému pro BSPM jsou umístěny cirkulárně po celém povrchu hrudníku. Každý svod je umístěn na jiném místě a v odlišné konfiguraci proti zdroji elektrického pole srdečního. Osy všech 80 unipolárních hrudních svodů jsou tedy distribuovány v 80 odlišných směrech od zdroje elektrického pole. Tím dochází k rozdílným projekcím vektorkardiografické smyčky vlny T do různých svodů. Směr terminální části vektoru smyčky vlny T určuje podle prezentované hypotézy, které svody zaznamenají nejkratší a které naopak nejdelší QT interval. Pokud dojde ke změně orientace vektorkardiografické smyčky vlny T bez změny jejího tvaru, změní se lokalizace projekce nejkratšího a nejdelšího QT intervalu, ale neměl by se změnit jejich vzájemný rozdíl – QTD. Při změně prostorového úhlu vektorkardiografické smyčky vlny T charakterizující její šířku dojde ke zkrácení měřeného QT intervalu v korespondujících svodech s následnou změnou velikosti QTD. Tato teoretická hypotéza je prakticky podporovaná velmi dobrou korelací mezi parametry T_w a QTD. Nicméně by bylo asi velkým zjednodušením říci, že tyto prokázané závislosti mezi změnami T_w a QTD jsou kauzálním vztahem mezi oběma parametry. Tyto parametry představují velkou simplifikaci elektrického pole srdečního, které je inhomogenní a je velice obtížně popsitelné parametry měřenými pomocí rozprostřených elektrod v prostoru (viz problémy tzv. inverzní úlohy v elektrokardiografii). Obě skupiny parametrů QTD a morfologie vektorkardiografické smyčky vlny T mohou zaznamenávat obdobné změny repolarizace myokardu. Kromě již zmíněné změny geometrického uspořádání srdečního pole v průběhu těhotenství a v časné fázi po porodu mohou hrát roli v rozvoji elektrokardiografických změn další faktory v tomto období. Změny elektrofyziologických vlastností myokardu mohou být ovlivněny změnami sympatické a hormonální modulace (adrenalin a progesteron), změna QTD odpovídá dle této teorie změnám ve fázi repolarizace myokardu. A dále jsou přítomné změny impedance tkání ležících mezi myokardem komor a měřícími povrchovými elektrodami. Změna impedance je daná akumulací sodíku a celkové tělesné vody, zejména v extracelulárním prostoru. Většina hemodynamických změn způsobených těhotenstvím se upravuje do 4. dne po porodu s výjimkou přetrvávání zvýšené srdeční frekvence a zvýšeného volumu tekutin v hrudníku dané vyšším minutovým výdejem

jednak při přetrvávající vyšší tepové frekvenci a přetrvávajícím zvýšení celkové tělesné vody⁹⁷.

Výsledky měření velikosti QTD u nemocných léčených dosulepinem ukazují statisticky významný nárůst QTD těchto pacientů. Jak bylo zmíněno, na rozvoji změn se zde podílí pravděpodobně odlišný mechanismus, než který jsme předpokládali u těhotných žen. Nabízí se mechanismus kardiotoxického působení dosulepinu i v nízkých udržovacích dávkách na nárůst QTD jako nespecifického markeru repolarizace.

Rozdílný mechanismus změny velikosti QTD je podpořen odlišnou distribucí naměřených maximálních a minimálních QT_i v různých svodech mezi dosulepinovou skupinou a skupinou těhotných žen (viz Tabulky 4.1.3 a 4.2.4). Prostorová distribuce maximálních a minimálních QT_i na povrchu hrudníku u dosulepinové skupiny se zásadně neliší od společné kontrolní skupiny. Statisticky významný rozdíl v distribuci QT_i byl ale zaznamenán v případě minimálních hodnot QT_i u skupiny těhotných žen v porovnání s kontrolní skupinou. QT_i s minimální hodnotou jsou lokalizovány u těhotných pacientek převážně v pravém předním kvadrantu hrudníku.

Pro různou etiologii změn velikosti QTD svědčí i rozdílné chování úhlů QRS-STT u obou populací pacientů. Nebyla zaznamenána závislost mezi plasmatickými hladinami dosulepinu a celkovým prostorovým úhlem QRS-STT u psychiatrických nemocných. Plasmatické hladiny dosulepinu ale korelovaly s hodnotami úhlu QRS-STT počítaným separátně v transverzální a levé sagitální rovině a hodnotami osy QRS ve frontální rovině⁹⁹. U těhotných pacientek naopak nejsou přítomné změny v ose komplexu QRS ve frontální rovině, ale je přítomna ve frontální rovině změna velikosti úhlu QRS-STT provázející změnu osy vektorkardiografické smyčky vlny T. Kromě uvedené situace byly změny ve velikostech prostorového úhlu QRS-STT pozorovány i dříve při respiračním cyklu (nárůst při maximálním inspiriu)¹⁰⁰, u hypertenzních nemocných¹⁰¹ a při zvýšeném adrenergním tonu¹⁰².

Korelace mezi naměřenou délkou QT_i a velikostí amplitudy T vlny v levostranných prekordiálních svodech ukazuje na nízkou specifitu parametru QTD jako markeru porušené repolarizace. Jak bylo diskutováno výše, vztah mezi velikostí QTD a amplitudou vlny T je pravděpodobně odrazem působení stejného vlivu změny elektrofyziologických vlastností elektrického pole na oba parametry – amplitudu vlny T a velikost QTD. Změny morfologie vlny T však mohou být odrazem porušené repolarizace myokardu. Změny velikosti QTD při změně amplitudy vlny T jsou pak dány nejspíše nejistotou měření QT_i a podhodnocením konce vlny T při nízké amplitudě (viz výše). Ačkoli existuje korelace mezi amplitudami vln T a velikostí naměřeného QT_i, není přítomna korelace mezi amplitudami vln T a velikostí QTD.

U těhotných pacientek obdobná korelace mezi QTD a parametrem T_a vektorkardiografické smyčky vlny T nebyla zaznamenána. Jedním z možných vysvětlení je rozdílná nepřesnost měření extrémních hodnot QT_i určujících konečnou velikost QTD u jednotlivců s nízkou amplitudou T vlny v některých svodech projevující se různou změnou velikosti QTD. Absence korelace pak podporuje teorii o nárůstu nejistoty stanovení QTD vlivem nízké amplitudy vlny T.

U pacientů léčených dosulepinem byl prokázán rovněž rozdíl ve velikosti QTD při jejím stanovení pomocí QT_i naměřených ve standardním 12svodovém EKG systému. Rozdíl takto stanovené QTD mezi pacienty užívajícími dosulepin a kontrolní skupinou má nižší statistickou významnost. Vypočítané hodnoty QTD užitím standardního 12svodového systému dosahují nižších hodnot jak u kontrolní populace, tak u pacientů léčených dosulepinem oproti QTD stanovené u stejných skupin z unipolárního 80svodového EKG systému. Rozdíl mezi výsledky získanými z 80svodového systému a získanými analýzou standardních EKG svodů může být vysvětlitelný nižší senzitivitou a přesností standardních EKG svodů díky podhodnocování skutečné délky QTD. Analýza frekvence lokalizace maximálních a minimálních délek QT_i ukazuje distribuci těchto extrémních hodnot v oblastech mimo levé prekordium, tedy mimo oblast umístění standardních hrudních unipolárních EKG svodů. Proto při hodnocení velikosti QTD ze standardních prekordiálních EKG svodů dochází k podhodnocování skutečné velikosti QTD právě vyloučením extrémních hodnot QT_i , které QTD definují.

Byla zaznamenána statisticky významná korelace mezi velikostí QTD stanovené z 80svodového systému a plasmatickými hladinami dosulepinu. Tato korelace nebyla prokázána u hodnot QTD stanovených z 12svodového standardního systému. Příčinou této diskrepance bude opět pravděpodobně podhodnocení skutečné velikosti QTD u 12svodového EKG systému.

V minulosti byl sledován vztah změn elektrického pole srdečního a dávek tricyklických antidepresiv u nemocných s rekurentní depresivní poruchou¹⁰³. Plasmatické hladiny tricyklických antidepresiv nemusí nutně korespondovat s dávkami užívanými k profylaxi či terapii. 6-10% pacientů má přítomen pomalý metabolismus a 6% nemocných jsou rychlími metabolizéry tricyklických antidepresiv. Katabolismus tricyklických antidepresiv je dán genetickým polymorfizmem cytochromu P450¹⁰⁴. Ačkoliv dávky tricyklických antidepresiv jsou stejné, mohou být přítomny různé plasmatické hladiny¹⁰⁵. Tyto rozdíly dávají teoreticky význam monitoraci QTD jako markeru zvýšené hladiny QTD u nemocných léčených dosulepinem.

5.1.1 Reprodukovatelnost stanovení QT disperze a počet svodů

Jak u analýzy QTD u těhotných pacientek tak u pacientů léčených dosulepinem byla ověřena jak intraindividuální tak interindividuální variabilita při opakovaných měřeních. Zjištěné hodnoty interindividuální i intraindividuální variability QT_i a QTD umožňují užití zvolené metodiky stanovení změn QTD při měření QT_i v hrudním 80svodovém unipolárním systému. Zjištěné hodnoty QTD se číselně pohybují dostatečně vysoko nad zjištěnými chybami. Variabilita stanovení QTD nebyla ověřena u standardního 12svodového systému. Zde byla reproducibilita stanovení QTD opakovaně v minulosti hodnocena a diskutována. Nízké množství svodů užitých k analýze QTD bylo identifikováno jako jedna z příčin opakovaně prokázané nízké reproducibility stanovení velikosti QTD^{44,74}. Na druhou stranu bylo dokumentováno zvýšení přesnosti stanovení velikosti QTD získané měřením QT_i z 12svodového systému oproti pouhým 6 standardním prekordiálním EKG svodům^{70,96}. Pro minimalizaci vzniku chyby stanovením QTD z 12svodového standardního systému byly zvoleny k analýze jednak všechny standardní svody včetně končetinových a jednak parametry křivky k hodnocení QT_i s posunem papíru 50mm/s.

Některé svody mohou být díky velmi nízké amplitudě vlny T či vlivem přítomnosti technických artefaktů či šumu nehodnotitelné. Ačkoliv existují důkazy o zvýšení přesnosti stanovení konce vlny T při její vyšší amplitudě, nevede nutně zvýšení amplitudy záznamu (zvětšením rozlišení již uložených naměřených záznamů) k zvýšení přesnosti určení konce vlny T. Čím vyšší rozlišení/amplituda záznamu tím později se zobrazuje konec vlny T, velikost QTD jako rozdíl extrémních hodnot QT_i se následně měnit nemusí. Proporcionálně k zvýšení amplitudy vlny T dochází dále k zvýšení amplitudy již zaznamenaného šumu, který nedovolí opětovně přesnou identifikaci konce vlny T. Při nižším počtu svodů (např. použití pouze 6 standardních prekordiálních svodů) se pak při nehodnotitelnosti jednoho svodu zvyšuje pravděpodobnost podhodnocení QTD při náhodném vynechání svodu s extrémními hodnotami QT_i.

5.2 HRT při programované stimulaci komor, vztah k intervalu QRS, QT_i/QT_c a QTD/QTCD při sinusovém rytmu a při stimulaci z různých míst pravé komory

5.2.1 Programovaná stimulace komor a HRT

Výsledky stanovení přítomnosti turbulence srdeční frekvence ukazují, že lze autonomní modulaci srdečního rytmu posuzovat i v průběhu programované stimulace komor. Jako v případě turbulence srdeční frekvence vyskytující se po izolovaných komorových extrasystolách, způsobuje hypotenze indukovaná stimulačními trainy dočasnou ztrátu vagové eferentní aktivity asociované s typickou dynamikou změny chování sinusového uzlu. Jak lze očekávat, více prominentní baroreflexní odpověď byla pozorována po stimulačních trainech se základní délkou cyklu 400 ms, které jsou provázeny větší změnou hemodynamických poměrů ve smyslu poklesu krevního tlaku, než po stimulačních trainech s délkou cyklu 600 ms. Tato pozorování jsou konkordantní se závislostí turbulence srdeční frekvence na vazebném intervalu komorové extrasystoly⁸¹.

V naší prezentované studii je VA vedení prokazatelné jen u 20% nemocných, u 23% nebylo VA vedení hodnotitelné. VA vedení je dle literárních údajů přítomno u 40 - 90% vyšetřovaných osob. Výsledky se různí v závislosti na složení studijní populace. Pravděpodobnost přítomnosti VA vedení je vyšší u osob s normálním antegrádním vedením. U většiny pacientů je AV vedení (atrioventrikulární vedení) při použití stejných stimulačních protokolů lepší než vedení retrográdní¹⁰⁶. Mezi parametry ovlivňující dále přítomnost a stupeň VA vedení patří: věk, CL komorové stimulace, strukturální onemocnění a tonus parasympatiku¹⁰⁷. Nízký výskyt VA vedení v naší studijní populaci je pravděpodobně dán jednak nemožností diagnostikovat VA vedení u části populace a jednak jejím složením – převažují pacienti se strukturálním srdečním onemocněním. U pacientů se zachovalým retrográdním VA vedením je v prezentované studii přítomna bifázická dynamika vývoje RR intervalů po předcházejícím stimulačním trainu odpovídající dynamice změn po izolované supraventrikulární extrasystole. Tato dynamika změn je odrazem kombinovaného působení dočasné ztráty vagové eferentace a přímé suprese sinusového uzlu retrográdně impulzy převedenými na síně. Bifázická dynamika změn u nemocných se zachovalým retrográdním vedením je výraznější u stimulačních trainů 600 než 400 ms. Vysvětlením jsou nejspíše dva mechanismy. Při stimulačních trainech 400 ms nemusí být za všech okolností retrográdní VA vedení konstantní, při vyšších stimulačních frekvencích je vyšší pravděpodobnost nepřevedení některých komorových stimulů na síně a sinusový uzel je následně suprimován paradoxně nižší frekvencí impulsů. Dále se může uplatnit vliv snížené schopnosti penetrace

všech impulzů do sinusového uzlu perinodální tkáni. Obdobný fenomén je často pozorován v elektrofyziologické laboratoři při stanovování parametru sinus node recovery time. Parametry TS 2-5 měřené po stimulačních trainech s CL 400 ms jsou významně redukovány u nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory. Parametr TS 4 je identifikován jako nejlepší diskriminátor maximální poststimulační decelerace tepové frekvence mezi nemocnými se zachovalou a porušenou systolickou funkcí levé komory. Odpověď srdeční frekvence po stimulačních trainech se základní délkou cyklu 600 ms mezi pacienty se zachovalou a porušenou systolickou funkcí levé komory je obdobná, pravděpodobně pro svůj nedostatečný hemodynamický efekt.

Nebyla identifikována závislost mezi výsledkem programované stimulace komor a turbulence srdeční frekvence. U HRT v minulosti byl prokázán prediktivní potenciál pro stanovení rizika nemocných. Absence korelace mezi těmito dvěma prediktory na malé populační skupině ukazují, že HRT a inducibilita arytmií při programované stimulaci komor představují rozdílné aspekty rizikové stratifikace nemocných. Dále je třeba si uvědomit, že inducibilita komorové tachykardie jako výsledek programované stimulace komor je předurčen senzitivitou a specificitou užitého stimulačního protokolu. Senzitivita a specificita protokolu programované stimulace komor je ovlivněna dále několika faktory zahrnujícími typ arytmie (patofyziologický mechanismus), její anatomický substrát a užitý protokol studie. Protokol studie zahrnuje počet extrastimulů, CL základního stimulačního trainu, místo stimulace a vlastnosti elektrických impulzů (voltáž a šířka). Vyšší počet extrastimulů užitých k indukci komorové tachykardie a snižování vazebného intervalu extrastimulů je asociován s poklesem specificity¹⁰⁸.

Oslabení dynamiky změn RRi u nemocných s diabetem mellitem je vysvětlitelné pravděpodobnou přítomností diabetické autonomní neuropatie u těchto nemocných. Autonomní neuropatie srdečního nervstva je relativně časnou komplikací diabetu mellitu¹⁰⁹⁻¹¹¹. V minulosti byl již prokázán vztah mezi přítomností autonomní neuropatie u nemocných s diabetem mellitem 2. typu a změnami hodnot parametru TS vypočteným z 24hodinového monitorování EKG dle Holtera¹¹². Rozdíly v dynamice změn RRi po stimulačních trainech u pacientů se známou diagnózou arteriální hypertenze oproti nemocným bez arteriální hypertenze lze přičíst autonomní dysbalanci u hypertenzních pacientů, která má význam v patofyziologii arteriální hypertenze¹¹³⁻¹¹⁶.

5.2.2 Analýza šíře QRS, QT_i/QT_c, QTD/QTCD a echokardiografických parametrů při sinusovém rytmu a při stimulaci z různých míst pravé komory

Porovnání výsledků naměřených šíří komplexů QRS, velikostí QT_i a QT_c ukazuje významné prodloužení všech intervalů u komorové stimulace oproti sinusovému rytmu. Prodloužení QRS komplexu při komorové stimulaci je všeobecně známý fenomén daný změnou postupu depolarizace myokardu komor oproti sinusovému rytmu obdobný poruše nitrokomorového vedení. Konečná délka QT_i popř. QT_c je však ovlivněna i šířkou QRS komplexu, proto srovnání QT_i a QT_c mezi sinusovým rytmem a stimulací z pravé komory, kdy dochází při stimulaci k rozšíření QRS komplexu, je problematické a v této práci nebylo statisticky hodnoceno. Pro změnu postupu nejen depolarizace ale i repolarizace při komorové stimulaci, stejně jako při významných změnách nitrokomorového vedení, svědčí přítomnost změn morfologie úseků ST a vlny T na standardním EKG záznamu. Srovnávání vlastních převodních intervalů jako QT_i, QT_c popřípadě tzv. JT intervalu (interval mezi koncem komplexu QRS a koncem vlny T) u nemocných s různě širokým QRS komplexem je nepřesné. Byly navrženy způsoby korekce délky QT_i a JT podle tepové frekvence, šíře QRS a pohlaví¹¹⁷⁻¹²⁰. Vzhledem k cíli sledování – zhodnocení QTD jako rozdílu extrémních hodnot QT_i – tyto korekce provedeny nebyly. Část analýzy však byla provedena i pro populaci nemocných po vyřazení pacientů s širokým QRS komplexem.

Ve skupině vyšetřených pacientů se průměrné hodnoty QTD a QTCD získané měřením při sinusovém rytmu a při nitrokomorové stimulaci na rozdíl od velikostí QRS a QT_i či QT_c významně neliší. Tato pozorování příliš nekorrespondují s prací Daye a Kulakovského, kteří v minulosti prokázali rozdíl ve velikosti QTD mezi sinusovým rytmem a komorovou extrasystolou vyvolanou nitrokomorovou stimulací^{18,55}. Důvodů může být několik: Day et al v této citované práci použili parametr QTD korigovaný na počet použitých svodů k jeho stanovení (snaha o eliminaci vlivu nehodnotitelných svodů), populace naší studie sice zahrnuje více pacientů, ale je heterogennější a zahrnuje oproti dříve citované práci i pacienty vyšetřené pro závažnější diagnózy a symptomy a i se změnami na vstupním 12svodovém EKG. Rozdíl v nemocnosti obou populací doplňuje i změna ve velikosti QTD v sinusovém rytmu. V práci Daye et al. se Hodnoty QTD sinusového rytmu pohybují okolo 20 ms, v naší analýze jsou průměrně 56 ms – tato hodnota je vlastně již patologická. Pro srovnání: QTD stanovená u kontrolní zdravé skupiny z 12svodového EKG v práci o nemocných léčených dosulepinem byla průměrně 28 ms. V práci Kulakovského byla analyzována populace

nemocných sice více srovnatelná s našimi pacienty, ale k analýze QTD byly použity komorové stimuly s výrazně kratším vazebným intervalem (320 ms oproti zde použitým 600 ms). Kontrolní skupina nemocných u programované stimulace komor nebyla vytvořena pro invazivnost vyšetření. Proto byly prováděny v naší práci analýzy u podskupin nemocných dle dobré/snížené systolické funkce levé komory a dle inducibility/neinducibility komorových arytmií a dle přítomnosti či absence jednotlivých komorbidit.

Hodnoty šíře QRS a velikosti QT_i a QT_c jsou s hraniční statistickou významností zkráceny při stimulaci z RVOT oproti stimulaci z RVa. Srovnání stimulace z RVa a RVOT je v současné době diskutovaný fenomén u zavádění trvalé kardiostimulace. Některá data ukazují výhodnější hemodynamické poměry při zavedení stimulační elektrody do tzv. alternativních míst stimulace včetně výtokového traktu pravé komory. K vysvětlení se nabízí možnost fyziologičtější propagace depolarizace a následně i repolarizace myokardu při menší vzdálenosti místa stimulace od proximální části převodního systému, která nejspíše zajistí zmenšení anizotropie vedení vzruchu v komorovém myokardu a „normalizaci“ osy komplexu QRS a vlny T porovnatelné se sinusovým rytmem¹²¹⁻¹²⁶. Mezi průměrnými velikostmi QTD a QTCD stanovenými při stimulaci z RVa a RVOT významný rozdíl zaznamenán nebyl.

Hodnoty QT_i a QT_c u stimulace z RVOT a RVa ukazují při srovnávání statisticky stejnou významnost při stejné frekvenci základního stimulačního trainu. V sinusovém rytmu díky rozdílné tepové frekvenci při stanovení QT_i, vykazuje QT_c jinou statistickou významnost. V minulosti byla rozebírána problematika významu stanovení QTD z korigovaných QT_c (zde označena jako QTCD), kdy byl aditivní význam QTCD zpochybněn¹²⁷⁻¹³⁰. Porovnání i zde prezentovaných výsledků QTD a QTCD stanovených při sinusovém rytmu dává srovnatelné výsledky při statistickém testování, tedy prakticky srovnatelné korelační koeficienty a hodnoty p.

Korelační koeficienty vyjadřující vztahy mezi echokardiografickými parametry levé komory: LKs, LKd, EF LK a parametry elektrokardiografickými poukazují na určitý stupeň závislosti mezi velikostí levé komory, její systolickou funkcí, šíří QRS a velikostí QT_i/QT_c, jak při sinusovém rytmu, tak i při stimulaci z RVa a RVOT. Hodnoty QRS získané měřením při stimulaci z RVa vykazují silnější stupeň závislosti oproti sinusovému rytmu a stimulaci z RVOT, které jsou pak mezi sebou srovnatelné. Jako důvod srovnatelné síly korelace u parametrů v sinusovém rytmu a u stimulace z RVOT se opět nabízí fyziologičtější propagace akčního potenciálu, viz výše. Korelační koeficienty hodnot QT_i popř. QT_c a echokardiografických parametrů jsou vzhledem k rozdílnému množství pacientů zahrnutých do analýzy v sinusovém rytmu a při stimulaci z RVa a RVOT vzájemně statisticky

srovnatelné. Vzhledem k podílu šíře QRS komplexu na celkovou velikost QT intervalů, viz výše, byly stanoveny korelace mezi EF LK a QTc i při vyloučení nemocných s širokým QRS komplexem ($QRS \geq 120$ ms). Získané korelační koeficienty se statisticky významně nelišily od korelačních koeficientů stanovených pro celou populaci, vyjma korelace velikosti QRS, která při vyloučení širokých QRS komplexů ztratila svou sílu. Nález negativní korelace mezi velikostí EF LK a šíří komplexu QRS (analýza pro celou skupinu) odpovídá v minulosti publikovaným sdělením. Rozšíření komplexu QRS v sinusovém rytmu (buď při poruše nitrokomorového vedení či při kompletní raménkové blokádě) byla již v minulosti identifikována jako marker přítomnosti strukturálního srdečního onemocnění a popř. jeho špatné prognózy¹³¹⁻¹³⁷. Obdobným způsobem byla prokázána závislost mezi horší prognózou nemocných s prodloužením QT_i resp. QT_c v sinusovém rytmu¹³⁸⁻¹⁴³. Prognostická významnost QT_c pravděpodobně odráží strukturální abnormality svaloviny komor, redukovanou systolickou funkci levé komory a nárůst objemu srdeční svaloviny. Námi získaná data potvrzují dříve prokázanou prognostickou hodnotu QT_c, která se nemění i při vyřazení pacientů s blokádou levého raménka Tawarova^{119,144}. V souboru nemocných podrobených elektrofyziologickému testování je však stupeň korelace mezi šíří QRS a echokardiografickými parametry v celém souboru při stimulaci z RVa silnější než v sinusovém rytmu. Při vyřazení nemocných s širokým komplexem QRS z analýzy je korelace QRS s echokardiografickými parametry přítomna alespoň minimálně při analýze stimulovaných komplexů z RVa. Jedním z vysvětlení proč šíře QRS komplexů silněji koreluje s velikostí a funkcí levé komory při stimulovaném rytmu může být vlastní akcentace poruchy postupu depolarizace. Vzhledem k zachování alespoň částečné korelace velikosti QRS při stimulaci z RVa i při vyřazení širokých QRS je tento mechanismus možný při částečné poruše vedení – např. při inkompletní blokádě ramének Tawarových či předního nebo zadního snopečku. V sinusovém rytmu byla zjištěna korelace mezi velikostí levé komory a její systolickou funkcí a velikostí QTD a zejména QTCD. Toto zjištění by mohlo odpovídat teorii o významu QTD jako markeru nepříznivé prognózy nemocných. Při stimulaci z obou oblastí pravé komory ale podobné souvislosti mezi velikostí a funkcí levé komory a QTD či QTCD pro celou skupinu nemocných zjištěny nebyly. Jak již bylo dříve uvedeno, průměrná velikost QTD v celé skupině nemocných se významně neliší při stanovení za stimulace z pravé komory oproti stanovení v sinusovém rytmu. Není-li zachována korelace mezi velikostí QTD při stimulovaném rytmu s nezměněnými parametry funkce a velikosti levé komory ale při nezměněné průměrné velikosti QTD, nabízí se hypotéza, že existují skupiny pacientů u kterých QTD při stimulaci mění různým směrem s různě velkou změnou své velikosti.

Nemocní s inducibilní komorovou tachyarytmií a nemocní s diabetem mellitem byli pak identifikováni jako podskupiny nemocných se statisticky významným zvýšením průměrných hodnot QTCD zjištěných při stimulaci z RVa oproti sinusovému rytmu. Tato významná změna velikosti QTCD platí i při vyloučení těch pacientů, kteří patří do obou subpopulací. U nemocných s diabetem mellitem a autonomní dysfunkcí byla již v minulosti nalezena asociace mezi dlouhým QT_i a rizikem náhlé smrti¹⁴⁵. Též byly zjištěny i změny velikosti QTD u nemocných s diabetem mellitem oproti zdravé kontrolní populaci. Příčina změny QTD byla dávana do souvislosti s makroangiopatickými i mikroangiopatickými změnami a autonomní dysfunkcí¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. Na rozdíl od pacientů s diabetem mellitem byla u nemocných s inducibilní arytmií přítomna statisticky významná změna v šíři komplexu QRS, délce QT_i a QT_c a hraniční ve velikosti QTD při stimulaci z RVa oproti ostatní populaci. Zde prezentované výsledky odpovídají zjištěním Kulakowského et al, že QTD měřená z komorových extrastimulů při stimulaci z oblasti pravé komory je silnějším diskriminátorem mezi inducibilními a neinducibilními pacienty, kdy vysvětlením tohoto rozdílu je změna postupu depolarizace a následně repolarizace umocňující regionální heterogenitu myokardu⁵⁵. Obdobné rozdíly ve velikosti QRS, QT_i, QT_c či QTD nebyly přítomny u stimulace z RVOT oproti sinusovému rytmu ani oproti stimulaci z RVa. Kromě pravděpodobně opět fyziologičtější propagace akčního potenciálu při stimulaci z RVOT může mít vliv i významně nižší počet pacientů s inducibilní tachyarytmií s provedenou stimulací z RVOT (27 inducibilních nemocných mělo provedenou stimulaci z RVa, jen 14 inducibilních nemocných bylo stimulováno z RVOT).

Při porovnávání velikosti QTD u nemocných léčených dosulepinem a u těhotných pacientek byly diskutovány odlišné mechanismy podílející se na změnách naměřených velikostí QTD. Na QTD je pohlíženo jako na nespecifický parametr. Lze předpokládat, že i u populace pacientů vyšetřených programovanou stimulací komor, jsou rozdíly v měřených elektrokardiografických parametrech mezi sinusovým rytmem, stimulovanými komplexy a mezi jednotlivými nemocnými výsledkem kombinace různých faktorů. Rozdíly v šíři komplexu QRS a v délce naměřených extrémních hodnot QT_i, popř. QT_c jsou z části jistě dány rozdíly v postupu depolarizace a následně i repolarizace komor, anizotropií vedení myokardem při stimulaci z různých míst pravé komory a u přirozeného sinusového rytmu, viz výše. Rozdílný postup depolarizace a repolarizace myokardu při stimulaci z RVa a RVOT se projevuje odlišným směrem osy komplexu QRS a vlny T. Zároveň lze očekávat i změnu v průběhu vektorkardiografické smyčky vlny T a změny morfologie vlastní T vlny na EKG při stimulovaném rytmu¹⁴⁹. Nelze vyloučit, že zaznamenané změny ve velikosti QT_i a absence

změn ve velikosti QTD mezi sinusovým rytmem a stimulací z pravé komory je dána i změnou lokalizace extrémních hodnot QT_i při sinusovém rytmu, při stimulaci z RVa a při stimulaci z RVOT. Změny ve velikosti QT_i a naopak absence změn ve velikosti QTD mohou být podmíněny v různé míře nadhodnocením minimálního QT_i či podhodnocením maximálního QT_i, které vede k podhodnocení skutečné velikosti QTD při stanovení parametrů ze standardního 12svodového EKG. Podobný fenomén podhodnocení velikosti QTD byl zaznamenán při jejím stanovení ze standardního 12svodového EKG u dosulepinové skupiny. U dysfunkčního a dilatovaného srdce může jistě nárůst heterogenity repolarizace při patologických změnách struktury myokardu mít vliv na velikost naměřených velikostí intervalů na EKG. Ale nelze opominout i fakt, že dysfunkční a dilatovaná levá komora může velikost naměřených elektrokardiografických parametrů ovlivnit i změnou morfologie svého srdečního pole při změně jejího prostorového vztahu k povrchu hrudníku. Při stimulaci je rozdíl oproti sinusovému rytmu standardním 12svodovým EKG nezachytitelný.

Limitací stanovení parametrů QTD z 12svodového EKG v této práci je předpokládaná nižší reproducibilita jejího stanovení. K zmírnění této očekávané limitace bylo stanovení velikosti QT_i prováděno za co nejstandardnějších podmínek a s co nejoptimálnějšími nastavením parametrů analyzované EKG křivky. Stanovení QTD z měření QT_i bylo provedeno i z končetinových svodů, v minulosti byla prokázána vyšší přesnost stanovení QTD při použití 12svodového systému oproti pouhým 6 hrudním elektrodám, viz výše.

5.2.3 Porovnání parametrů HRT a elektrokardiografických parametrů QT_i/QT_c, QTD/QTDC

Parametry HRT vykazují pouze velmi slabý nevýznamný stupeň korelace s QTD v sinusovém rytmu i při stimulaci z pravé komory. Absence korelace mezi velikostmi TS 2 – 5 a QTD v sinusovém rytmu odpovídá zjištěním Jerona et al¹⁵⁰. Slabých korelací bylo dosaženo při porovnávání velikostí QT_c a parametrů HRT. I přes velmi nízké hodnoty korelačního koeficientu mezi oběma skupinami parametrů, je přítomna statistická významnost, tedy na hladině $p < 0.05$ je zamítnuta nulová hypotéza o nezávislosti obou parametrů, což neznamená velkou souvislost posuzovaných parametrů. Absence významné korelace mezi TS 2 – 5 a QTD, QTCD však nevypovídá o významu obou parametrů při popisu elektrofyzilogických změn myokardu. Každá skupina sledovaných parametrů ukazuje odlišné aspekty změn vlastností myokardu. Absence korelace může být ale i odrazem rozdílné specifity a senzitivity či chybovosti při stanovování porovnávaných parametrů. U nemocných léčených dosulepinem byla přítomna dobrá korelace mezi plasmatickými hodnotami dosulepinu a

hodnotami QTD při stanovení z 80svodového EKG, ale nebyla přítomna při stanovení z 12svodového EKG. Absence významnější korelace u nemocných vyšetřených programovanou stimulací komor, kde QTD (jak při sinusovém rytmu tak při stimulaci) byla stanovena z 12svodového EKG, může být zároveň zapříčiněna i obdobným fenoménem podhodnocení skutečné velikosti QTD jako u pacientů léčených dosulepinem.

Obě skupiny parametrů vykazují změnu své hodnoty při porovnávání se systolickou funkcí a velikostí levé komory. Parametry TS 2 – 5 po stimulačním trainu s CL 400 ms mají statisticky významně sníženou hodnotu u nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory. Dále byla prokázána korelace mezi velikostí EF LK a hodnotami QTD v sinusovém rytmu. Tyto nepřímo naznačené vlastnosti hovoří proti absolutní nesouvislosti obou parametrů. Hodnoty parametrů TS 2 – 5 nesouvisí s výsledkem programované stimulace komor. Hraniční rozdíly mezi hodnotami QTD při stimulaci z RVa byly zjištěny u nemocných s pozitivním a negativním výsledkem programované stimulace komor. Jak parametry TS 2 – 5 tak QTD při stimulaci z RVa ukazují změny u nemocných s diabetem mellitem oproti nemocným bez diabetu mellitu.

6 Závěry

1. Hypotéza nepotvrzena. Mechanizmy podílející se na konečné velikosti QTD jsou multifaktoriální včetně významného vlivu extrakardiálních a technických faktorů.

Zaznamenané změny QTD u různých skupin vyšetřovaných pacientů, u kterých lze očekávat odlišné dominující příčiny rozvoje změn QTD, ukazují na nízkou specifickou parametru QTD jako markeru repolarizace myokardu. Prokázané korelace mezi amplitudou vln T a velikostí QT_i a mezi parametry vektorkardiografické smyčky vlny T a velikostí QTD naznačují možnou závislost sledovaných parametrů, neprokazují však kauzalitu. Sledované parametry mohou být odrazem stejných změn (fyziologických či patologických) ve fázi repolarizace.

Distribuce maximálních a minimálních hodnot měřených délek QT_i a svodový systém daný především množstvím použitých svodů jsou faktory, které se významně podílí na přesnosti stanovení reálné velikosti QTD a výpovědní hodnotě jejího stanovení.

2. Hypotéza potvrzena. Turbulence srdeční frekvence je přítomna po stimulačních trainech při programované stimulaci komor.
3. Hypotéza potvrzena. Různá dynamika změn tepové frekvence je přítomna v závislosti na systolické funkci levé komory. Dynamika změn RR intervalů je rovněž závislá na přítomnosti retrográdního vedení AV uzlem.
4. Hypotéza částečně potvrzena. Jsou přítomny rozdíly v šíři QRS komplexů a délce QT intervalů při sinusovém rytmu a při stimulaci z dvou míst pravé komory. Nebyly prokázány významné změny velikostí QTD při sinusovém rytmu, při stimulaci z RVa a RVOT při programované stimulaci komor pro celou studovanou populaci. Stanovení velikosti QTD při stimulaci z pravé komory nezlepšuje specifickou parametru QTD.
5. Hypotéza nepotvrzena. Nebyla prokázána přímá závislost mezi velikostí parametrů turbulence srdeční frekvence a velikostí QTD, které představují odlišné projevy změn elektrofyziologických vlastností myokardu. Absence korelace může být ovlivněna i nízkou specificitou a senzitivitou použitých parametrů. Obě skupiny parametrů však vykazují nepřímou obdobnou vlastnost vzhledem k systolické funkci a rozměrům levé komory.

7 Použité zkratky

AV – atrioventrikulární

BSPM – povrchové mapování elektrického pole

CL – délka cyklu

DSM-IV – Diagnostický a statistický manuál psychických poruch

HAMD – Hamiltonova stupnice deprese

EDV – enddiastolický objem levé komory

EF LK – ejekční frakce levé komory

EKG – elektrokardiogram

HPLC – vysokotlaká kapalinová chromatografie

HRT – turbulence srdeční frekvence

ICD – implantabilní kardioverter defibrilátor

ICHS – ischemická choroba srdeční

LK – levá komora

LKd – enddiastolický rozměr levé komory

LKs – endsystolický rozměr levé komory

NS – nesignifikantní

PK – pravá komora

QRS – komplex QRS

QTc – korigovaný QT interval

QTCD – disperze korigovaných QT intervalů

QTD – QT disperze

QTi – QT interval

RRi – RR interval

RVa – hrot pravé komory

RVOT – výtokový trakt pravé komory

T – vlna T

Ta – amplituda vektorkardiografické smyčky vlny T

TO – turbulence onset

TS – turbulence slope

Tw – prostorový úhel vektorkardiografické smyčky vlny T

VA – ventrikuloatriální vedení

VPB – komorová extrasystola

Zkratky citovaných klinických studií a registrů:

ATRAMI – The Automatic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction

ELITE – Evaluation of Losartan in the Elderely

ELITE II – Evaluation of Losartan in the Elderely - II

EMIAT – European Myocardial Infarction Trial

MADIT II – Multicentre Automatic Defibrillator Implantation Trial - II

MPIP – Multicentre Post-Infarction Program

8 Reference

1. Fisch C. Centennial of the string galvanometer and the electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2000;26:1737-1745
2. Fye WB. A history of the origin, evolution, and impact of electrocardiography. *Am J Cardiol* 1994;73:937-949
3. Štovíček P, Kolář J. Elektrokardiografie. In Aschermann M (ed.): *Kardiologie*. Praha, Galén, 2004, s181
4. Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. In Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E (eds.): *Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Eighth edition. Philadelphia, W.B.Saunders, 2008, s150
5. Saffitz JE, Davis LM, Darrow BJ, et al. The molecular basis of anisotropy: role of gap junction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:498-510
6. Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. *Circ Res* 1986;58:356-371
7. Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. In Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E (eds.): *Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Eighth edition. Philadelphia, W.B.Saunders, 2008, s151
8. Štovíček P, Kolář J. Elektrokardiografie. In Aschermann M (ed.): *Kardiologie*. Praha, Galén, 2004, s186
9. Zabel M, Klingenhöben T, Franz MR, et al. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: Results of a prospective long-term follow-up study. *Circulation* 1998;97:2543-2550
10. Zoni-Berisso M, Molini D, Mela GS, et al. Value of programmed ventricular stimulation in predicting sudden death and sustained ventricular tachyarrhythmia in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77:673-680
11. Hohnloser SH, Klingenhöben T, Zabel M, et al. Heart rate variability used as an arrhythmia risk stratifier after myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2594-2601
12. Fei L, Copie X, Malik M, et al. Short and long term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction. Results of two year follow-up study. *Am J Cardiol* 1996;77:681-684
13. Copie X, Hnatkova K, Staunton A, et al. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of two year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:270-276

14. Simson MB. Noninvasive identification of patients at high risk for sudden cardiac death. Signal-averaged electrocardiography. *Circulation* 1992;85(Suppl I):I145-I151
15. Klingenheben T, Credner S, Gronefeld G, et al. Cardiac autonomic tone in risk stratification after myocardial infarction: Results of a prospective long-term study of 411 consecutive patients. *Z Kardiol* 1999;88:400-409
16. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883
17. Malik M, Batchvarov V. Measurement, Interpretation and Clinical Potential of QT Dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1749-1766
18. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion in sinus beats and ventricular extrasystoles in normal hearts. *Br Heart J* 1992;67:39-41
19. Zabel M, Portnoy S, Franz MR. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: An isolated heart validation study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:746-752
20. Zabel M, Lichtlen PR, Haverich A, Franz MR. Comparison of ECG variables of dispersion of ventricular repolarization with direct myocardial repolarization measurements in the human heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1279-1284
21. Han J, Moe GK. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res* 1964;14:44-60
22. Merx W, Yoon MS, Han J. The role of local disparity in conduction and recovery time on ventricular vulnerability to fibrillation. *Am Heart J* 1977;94:603-610
23. Kuo CS, Munakata K, Reddy P, Surawicz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation* 1983;67:1356-1367
24. Staněk V, Bultas J, Škvařilová M, Ascherman M. Chronická ischemická choroba srdeční. In: Aschermann M (ed.): *Kardiologie*, Galén, Praha 2004, s597
25. Sporton SC, Taggart P, Sutton PM, Walker MJ, Hardman SM. Acute ischemia: A dynamic influence on QT dispersion. *Lancet* 1997;349:306-309
26. Yi G, Crook R, Guo H, Staunton A, Camm AJ, Malik M. Exercise-induced changes in the QT interval duration and dispersion in patients with sudden cardiac death after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1998;63:271-279
27. Staněk V, Bultas J, Škvařilová M, Aschermann M. Chronická ischemická choroba srdeční. In: Aschermann M (ed.): *Kardiologie*. Praha, Galén, 2004, s603-604
28. Ravens V. Mechano-electric feedback and arrhythmias. *Prog Biophys Mol Biol* 2003;82:255-266

29. Janse MJ, Cornel R. Mechanical effects on arrhythmogenesis: from pipette to patient. *Prog Biophys Mol Biol* 2003;82:187-195
30. Higham PD, Furniss SS, Campbell RWF. QT dispersion and components of the QT interval in ischemia and infarction. *Br Heart J* 1995;73:32-36
31. Puljevic D, Smalcelj A, Durakovic Z, Goldner V. Effects of postmyocardial infarction scar size, cardiac function, and severity of coronary artery disease on QT interval dispersion as a risk factor for complex ventricular arrhythmia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1508-1516
32. Zareba W, Moss AJ, Le Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994;74:550-553
33. Shulan Z, Yin'An S, Huixian H. Prediction value of ventricular arrhythmia of patients with acute myocardial infarction by QT dispersion. *J Xi'An Med Univ* 1998;19:616-617
34. Zabel M, Klingenhoben T, Franz MR, Hohnloser SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2543-2550
35. Špinar J, Hradec J, Meluzín J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006. *Cor Vasa* 2007;49:K5-K34
36. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Strudhers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994;343:327-329
37. Fu GS, Meissner A, Simon R. Repolarization dispersion and sudden cardiac death in patients with impaired left ventricular function. *Eur Heart J* 1997;18:281-289
38. Galinier M, Vialette JC, Fourcade J, et al. QT interval dispersion as a predictor of arrhythmic events in congestive heart failure. Importance of aetiology. *Eur Heart J* 1998;19:1054-1062
39. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997;349:747-752
40. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. On behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-1587
41. Camm AJ, Janse MJ, Roden DM et al. Congenital and acquired long QT syndrome. *Eur Heart J* 2000;21:1232-1237
42. Ackerman MJ. The long QT syndrome: ion channel diseases of the heart. *Mayo Clin Proc* 1998;73:250-269

43. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;63:342-344
44. Day CP, McComb JM, Mathews J, Campbell RWF. Reduction in QT dispersion by sotalol following myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991;12:423-427
45. Hohnloser SH, van de Loo A, Kalusche D, Arendts W, Quart B. Does sotalol-induced alteration of QT-dispersion predict drug effectiveness or proarrhythmic hazards? (abstract). *Circulation* 1993;88(Suppl I):397
46. Hii JTY, Wyse GD, Gillis AM, et al. Precordial QT Interval Dispersion as a Marker of Torsade de Pointes. *Circulation* 1992;86:1376-1382
47. Kautzner J. Komorové arytmie. In Aschermann M (ed.): *Kardiologie*, Praha, Galén, 2004, s1167
48. Warrington SJ, Pacham C, Lader M. The Cardiovascular effect of antidepressants. *Psychol Med* 1989;16(Suppl):1-40
49. Švestka J. Third-, fourth- and five- generation antidepressants (in Czech). *Čs psych* 1994;90:3-19
50. Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety and effectiveness. *J Clin Psych* 1991;52(Suppl):23-33
51. Singh N, Singh KH, Khan AI. Serial Electrocardiographic Changes as a Predictor of cardiovascular toxicity in acute tricyclic antidepressants overdose. *Am J Ther* 2002;9:75-79
52. Kuo CS, Amlie JP, Munakata K, Reddy CP, Surawitz B: Dispersion of monophasic action potential durations and activation times during atrial pacing, ventricular pacing, and ventricular premature stimulation in canine ventricles. *Cardiovascular Res* 1983;17:152-61
53. Lee KW, Okin PM, Kligfield P, Stein KM, Lerman BB. Precordial QT dispersion and inducible ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1997;134:1005-1013
54. Berul CI, Michaud GF, Lee VC, Hill SL, Estes M III, Wang PJ. A comparison of T-wave alternans and QT dispersion as noninvasive predictors of ventricular arrhythmias. *Ann Noninvas Electrocardiol* 1999;4:274-280
55. Kulakowski P, Karczmarewicz S, Czepiel A, Makowska E, Sozysnska M, Ceremuzynski L. QT Interval Dispersion in Ventricular Beats. A Noninvasive Marker of Susceptibility to Sustained Ventricular Arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:352-357
56. Aroundas AA, Osaka M, Mela T, et al. T-Wave alternans and dispersion of the QT interval as risk stratification markers in patients susceptible to sustained ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1998; 82:1127-1129

57. De Sutter J, Tavernier R, van de Wiele C, et al. QT dispersion is not related to infarct size or inducibility in patients with coronary artery disease and life threatening ventricular arrhythmias. *Heart* 1999;81:533-538
58. Mirvis DM. Spatial variation of QT intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:625-631
59. Batchvarov V, Malik M. Measurement and interpretation of QT dispersion. *Prog Cardiovasc Dis* 2000;42:325-344
60. Burger HC. The zero of potential: a persistent error. *Am Heart J* 1955;49:581-586
61. Kors J, van Herpen G, van Bommel J. QT dispersion as an attribute of T-loop morphology. *Circulation* 1999;99:1458-1463
62. Hofman A, Grobbee DE, De Jong PTVM, Van de Ouweland FA. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam elderly study. *Eur J Epidemiol* 1991;7:403-422
63. Kors J, Bruyne MC, Hoes AW, van Harpen G, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. T axis as an indicator of risk of cardiac events in elderly people. *Lancet* 1998; 352:601-605
64. Zabel M, Acar B, Klingenhöben T, Franz MR, Hohnloser SH, Malik M. Analysis of 12-lead T-wave morphology for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 2000;102:1252-1257
65. Murray A, McLaughlin NB, Bourke JP, Doig JC, Furniss SS, Campbell RWF. Errors in manual measurement of QT intervals. *Br Heart J* 1994;71:386-390
66. McLaughlin NB, Campbell RWF, Murray A. Influence of T-wave amplitude on automatic QT measurement. *Computers in Cardiology* 1995;777-780
67. Kors JA, van Herpen G. Measurement error as a source of QT dispersion: a computerised analysis. *Heart* 1998;80:453-458
68. Kautzner J, Yi G, Kishore R, et al. Interobserver reproducibility of QT interval measurement and QT dispersion in patients after acute myocardial infarction. *Ann Noninvas Electrocardiol* 1996;1:363-374
69. Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram. *Circulation* 1952;VI:378-388
70. Van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:1113-1118
71. McLaughlin NB, Campbell RWF, Murray A. Accuracy of four automatic QT measurement techniques of cardiac patients and healthy subjects. *Heart* 1996;76:422-426

72. Hnatkova K, Malik M, Yi G, Camm AJ. Adjustment of QT dispersion assessed from 12 lead electrocardiograms for different number of analysed electrocardiographic leads: comparison of stability of different methods. *Br Heart J* 1994;72:390-396
73. Hnatkova K, Malik M, Kautzner J, Gang Yi, Camm J. Adjustment of QT dispersion assessed from 12 lead electrocardiographic Leads: comparison of stability of different methods. *Br Heart J* 1994;72:390-396
74. Kautzner J, Yi G, Camm AJ, Malik M. Short- and long-term reproducibility of QT, QTc, and QT dispersion measurement in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:928-937
75. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, et al. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999;353:1390-1396
76. Davies LC, Francis DP, Ponikowski P, Piepoli MF, Coats AJ. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2001;87:737-742
77. Schmidt G. Heart rate turbulence. In Malik M (ed.): *Risk of Arrhythmia and Sudden Death*. London, BMJ Books, 2001, s242-248
78. Malik M, Wichterle D, Schmidt G. Heart rate turbulence. *G Ital Cardiol* 1999;29(Suppl 5):65-69
79. Mrowka R, Persson PB, Theres H, Patzak A. Blunted arterial baroreflex cause „pathological“ heart rate turbulence. *Am J Physiol* 2000;279:R1171-R1175
80. Raj SR, Sheldon RS, Kosman M, Roach DE. Role of hypotension in heart rate turbulence physiology. *Heart Rhythm* 2005;2:820-827
81. Savelieva I, Wichterle D, Harries M, Meara M, Camm AJ, Malik M. Heart rate turbulence after atrial and ventricular premature beats: relation to left ventricular function and coupling intervals. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:401-405
82. Lindgren KS, Makikallio TH, Seppanen T, Raatikainen MJ, Castellanos A, Myerburg RJ, Huikuri HV. Heart rate turbulence after ventricular and atrial premature beats in subjects without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:447-452
83. Wichterle et al. Turbulence slope After Atrial Premature Complexes. *J Cardiovasc Electroph* 2004;15:1350-1356
84. Heddle WF, Jones ME, Tonkin AM. Sinus node sequences after atrial stimulation: Similarities of effects of different methods. *Br Heart J* 1985;54:568-576

85. Multicenter Postinfarctions Research Group. Risk Stratifikation And Survival After Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1983;309:331-306
86. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect af amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997;349:667-674
87. Le Rovere MT, Bigger JT Jr., Marcus FI, Mortata A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI Investigators. *Lancet* 1998;351:478-484
88. Ghuran A, Reid F, LaRovere MT, Schmidt G, Bigger JT, Camm AJ, Schwartz PJ, et al. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). *Am J Cardiol* 2002;89:184-190
89. Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schomig A, Schmidt G. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003;108:1221-1226
90. Wichterle D, Camm AJ, Malik M. Turbulence slope after atrial premature complexes is an independent predictor of mortality in survivors of acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1350-1356
91. Svorc P, Wilk P, Murar P, Podlubny I, Kujanik S, Bracokova I, Murin M. Circadian rhythm of the ventricular fibrillation treshold in female Wistar rats. *Physiol Res* 1994;43:355-358
92. Svorc P, Bracokova I, Podlubny I. Relation of ventricular fibrillation in female Wistar rats: a chronophysiological study. *Physiol Res* 2000;49:711-719
93. Kittnar O, Stovicek P. Contemporary body surface potential mapping in electrocardiology and its perspectives. *Physiol res* 1993;42:141-143
94. Ruttkay-Nedecky I. Electric Field of the Heart (In Slovak), Veda 1983;261
95. Balikova M. Selective system of identification and determination of antidepressants and neuroleptics in serum or plasma by solid – phase extraction followed by high – performance liquid chromatography with photodiode – array detection in analytical toxicology. *J Chromatogr* 1992;581:75-81
96. Higham PD, Campbell RWF. QT dispersion. *Br Heart J* 1994;71:508-510
97. Mshui ME, Saikawa T, Ito K, Hara M, Sakata T. QT interval and QT dispersion before and after diet therapy in patients with simple obesity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;220:133-138
98. Murray A, McLaughlin NB, Campbell RWF. Measuring QT dispersion: man versus machine. *Heart* 1997;77:539-542

99. Kitzlerová E, Slavíček J, Pišvejcová K, Anders M, Dohnalová A, Balíková M. Plasma Levels of Dosulepine and Heart Electric Field. *Phys Research* 2003;52:319-325
100. Beswick FW, Jordan RC. Effect of expiratory and inspiratory breath holding on the lead-field spatial vectorcardiogram. *Am Heart J* 1961;62:379-390
101. Dern PL, Pryor R, Walker SH, Searls DT. Serial electrocardiographic ganges in treated hypertensive patients with reference to voltage kriteria, mean QRS vectors, the QRS-ST angle. *Circulation* 1967;36:823-829
102. Andrásyová D, Regecová V, Čižmárová E, Ruttkay-Nedecký I. The spatial angle between integral vectors QRS and STT as an indicator of adrenergic tonization of the working myocardium. *Physiol Res* 1998;47:1P
103. Slavíček J, Paclt I, Hamplová J, Kittnar O, Trefný Z, Horáček BM. Antidepressant Drugs and Heart Electrical Field. *Physiol Res* 1998;47:297-300
104. Glassman AH, Roose SP, Rivelli SK, et al. Cardiovascular effects of antidepressant drugs. *Nord J Psychiatry* 1993;30(Suppl):41-47
105. Leonard BE. *Fundamentals of Psychopharmacology*. West Sussex, John Wiley&sons, 1994, s267
106. Josephson ME. *Clinical Cardiac Electrophysiology*. Third edition. Baltimore, Williams & Wilkins, 2002, s36
107. Josephson ME. *Clinical Cardiac Electrophysiology*. Third edition. Baltimore, Williams & Wilkins, 2002, s38
108. Avitalli, B, McKinnie, J, Jazayeri M, et al. Induction of ventricular fibrillation versus monomorphic ventricular tachycardia during programmed stimulation. role of premature beat conduction delay. *Circulation* 1992;85:1271-1278
109. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-1579
110. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestation, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5896-5903
111. Valensi P, Paries J, Attali JR, for the Franch Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity and microangiopathic complications. The Franch Multicenter Study. *Metabolism* 2003;52:815-820
112. Balcioglu S, Arslan U, Turkoglu S, Ozdemir M, Cengel A. Heart Rate Variability and Heart Rate Turbulence in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus With versus Without Cardiac Autonomic Neuropathy. *Am J Cardiol* 2007;100:890-893

113. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Furlan R, Guzzeti S, Cerutti S. Spectral analysis to assess increased sympathetic tone in arterial hypertension. *Hypertension* 1991;17:III36-III42
114. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000;13:112S-122S
115. Mancia G. The sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens* 1997;15:1553-1565
116. Pagani M, Somers V, Furlan R, Dell'Orto S, Conway J, Baselli G, Cerutti S, Sleight P, Malliani A. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 1988;12:600-610
117. Piotrowitz K, Zareba W, McNitt S, Moss AJ. Repolarization Duration in Patients With Conduction Disturbances After Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2007;99:163-168
118. Rautaharju PM, Zhang ZM, Prineas R, Heiss G. Assessment of Prolonged QT and JT Intervals in Ventricular Conduction Defects. *Am J Cardiol* 2004;93:1017-1021
119. Banker J, Dizon J, Reiffel J. Effects of the ventricular activation sequence on the JT interval. *Am J Cardiol* 1997;79:816-819
120. Das G. QT interval and Repolarization Time in Patients With Intraventricular Conduction Delay. *J of Electrocardiol* 1990;23:49-52
121. DeCock CC, Meyer A, Kamp O. Assessment of left ventricular outflow pacing (abstract). *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:511
122. Giudici MC, Thorenburg GA, Buck DL, et al. Comparison of right ventricular outflow tract and apical lead permanent pacing on cardiac output. *Am J Cardiol* 1997;79:209-212
123. Kaprawich PP, Mital S. Comparative left ventricular function following atrial, septal, and apical single chamber heart pacing in the young. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:1983-1988
124. Buckingham TA, Candinas R, Attenhofer C, et al. Systolic and diastolic function with alternate and combined site pacing in the right ventricle. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1077-1084
125. Ishikawa T, Sumita S, Kibuchi MM, et al. Hemodynamic effects of right ventricular outflow pacing. *Japanese J Cardiol* 1997;30:125-130
126. Alboni P, Scarfo S, Fuca G, et al. Short term hemodynamic effects of DDD pacing from ventricular apex, right ventricular outflow tract and proximal septum. *G Ital Cardiol* 1998;28:237-241

127. Macfarlane PW. Measurement of QT dispersion. *Heart* 1998;80:421-423
128. Malik M, Camm AJ. Mystery of QTc interval dispersion. *Am J Cardiol* 1997;79:785-787
129. Hodges M, Salerno D, Erlinen D. Bazett's QT correction reviewed. Evidence that a linear QT correction for heart rate is better (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1983;1:694
130. Zabel M, Wolfgang J. Rate dependence of the QT interval and of QT dispersion: comparison of atrial pacing and exercise testing (abstract). *Circulation* 1997;96:I-325
131. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999;70:171-178
132. Newby KH, Pisano E, Krucoff MW, et al. Incidence and clinical prevalence of the occurrence of bundle branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation* 1996;94:2424-2428
133. Parharidis G, Nouskas J, Efthimiadis G, et al. Complete left bundle branch block with left QRS axis deviation: define its clinical importance. *Acta Cardiol* 1997;52:295-303
134. Nikolic G, Marriott HJ. Left bundle branch block with left QRS axis deviation: define its clinical importance. *Acta Cardiol* 1997;52:295-303
135. Nikolic G, Marriott HJ. Left bundle branch block with right axis deviation: a marker of congestive cardiomyopathy. *J Electrocardiol* 1985;18:395-404
136. Bauer A, Watanebe MA, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Schmidt G. QRS duration and late mortality in unselected post-infarction patients of the revascularization era. *Eur Heart J* 2006;27:427-433
137. Kashani A, Bartold S. Significance of QRS complex duration in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2183-2192
138. Goldberg RJ, Bengtson J, Cheng ZY, Anderson KM, Locati E, Levy D. Duration of the QT interval and total and cardiovascular mortality in healthy persons (The Framingham Heart Study Experience). *Am J Cardiol* 1991;67:55-58
139. Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, Camm AJ, Ruskin JN. The QT interval. *Prog Cardiovascular Dis* 2001;43:1-45
140. Dekker JM, Crow RS, Hannan PJ, Schouten EG, Folsom AR. Heart rate corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle aged men and women: The ARIC Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:565-571

141. Okin PM. QT interval prolongation and prognosis: further validation of the quantitative approach to electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:572-575
142. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* 1993;72 (Suppl):23B-25B
143. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:368-369
144. Nilsson G, Hedberg P, Jonasson T, Lonneberg I, Ohrvik J. QTc interval and survival in 75-year-old men and women from the general population. *Europace* 2006;8:233-240
145. Ewing DJ, Neilsson Jm. QT interval length and diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1990;7:23-26
146. Ždárská D, Pelíšková P, Charvát J, Slaviček J, Mlček M, Medová E, Kittnar O. ECG Body surface Mapping (BSPM) in Type 1 Diabetic Patients. *Physiol Res* 2007;57:403-410
147. Sakabe K, Fukuda N, Fukuda Y, Wakayama K, Nada T, Morishita S, Shinohara H, Tamura Y. QT-interval dispersion in type 2 diabetic and non-diabetic patients with post-myocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; Article in Press
148. Cardoso C, Salles G, Bloch K, Deccache W, Siquiera-Filho AG. Clinical Determinants of increased QT dispersion in patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2001;79:253-262
149. Wecke L, Rubulis A, Lundahl G, Rosen MR, Bergfeldt L. Right ventricular pacing-induced electrophysiological remodeling in the human heart and its relationship to cardiac memory. *Heart Rhythm* 2007;4:1477-86
150. Jeron A, Kaiser T, Hengstenberg C, Lowel H, Riegger GA, Holmer S. Association of the Heart Rate Turbulence with Classic Risk Stratification Parameters in Postmyocardial Infarction Patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8:296-301

9 Seznam publikací autora

A. Publikace v impaktovaných časopisech

Lechmanová M, Kittnar O, Mlček M, Slavíček J, Dohnalová A, **Havránek Š**, Kolařík J, Pařízek A. QT dispersion and T loop Morphology in Late Pregnancy and after Delivery. *Physiol Res* 2002;51:121-129 IF=0,986

Kittnar O, Paclt I, Mlček M, Slavíček J, Dohnalová A, **Havránek Š**, Brizman E, Kitzlerová E, Pišvejcová K. QT Dispersion and Electrical Heart Field Morphology in Patients Treated with Dosulepin. *Physiol Res* 2004;53:379-386 IF=1,140

Havránek Š, Šťovíček P, Pšenička M, Wichterle D, Linhart A. Heart rate turbulence after ventricular pacing trains during programmed ventricular stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(suppl 1):S170-S173 IF=1.095

Wichterle D, Bulková V, Fikar M, **Havránek Š**, Šťovíček P. Heart rate turbulence after atrial premature complexes depends on coupling interval and atrioventricular nodal conduction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(supl 1):S174-S177 IF=1.095

B. Publikace v recenzovaných časopisech

Havránek Š, Mlček M, Paclt I, Slavíček J, Kittnar O, Dohnalová A, Brizman E, Hála P, Pišvejcová K. QT Dispersion Estimated from 80 Body Surface Potential Map Leads and from Standard 12 - Leads ECG in Psychiatric Patients Treated with Dosulepin. *Prague Medical Report* 2004;105:53-63

Havránek Š, Bělohávek J, Škulec R, Dytrych V, Urban T, Linhart A. Pozdní manifestace perforace pravé komory stimulační elektrodou. Late manifestation of right ventricle perforation by external cardiac pacing. *Intervenční a akutní kardiologie* 2006;5:259-260

C. Abstrakta

Havránek Š, Bělohávek J, Škulec R, Dytrych V, Urban T, Linhart A. Pozdní manifestace komplikace externí srdeční stimulace. *Intervenční a Akutní Kardiologie* 2005;suppl A:11

Havránek Š, Šťovíček P, Pšenička M, Wichterle D. Turbulent behavior of sinus nodal discharge after ventricular train drives during programmed electrical stimulation. *Europace* 2006;8(suppl 1):99PW/9

Wichterle D, Bulková V, Fikar M, **Havránek Š**, Šťovíček P, Savelieva I, Malik M. Heart rate turbulence and the retrograde ventriculoatrial conduction. *Europace* 2006;8(suppl 1):59PW/1

Wichterle D, Bulková V, Fikar M, **Havránek Š**, Šťovíček P. Heart rate turbulence after atrial premature complexes depends on coupling interval and atrioventricular nodal conduction. *Europace* 2006;8(suppl 1):59PW/2

Wichterle D, **Havránek Š**, Šimek J, Bulková V, Šťovíček P. Ventriculophasic modulation of intraatrial conduction in typical atrial flutter. *Circulation* 2006;114 (suppl 18):II520

Havránek Š, Škulec R, Bělohávek J, Kovárník T, Dytrych V, Aschermann M, Linhart A. Vztah hyponatremie a akutního infarktu myokardu. *Cor et Vasa* 2006;48(supl 4):30-31

Wichterle D, Bulková V, Fikar M, **Havránek Š**, Šťovíček P, Savelieva I, Malik M. Heart rate turbulence in the presence and absence of retrograde ventriculoatrial conduction. *Intervenční a akutní kardiologie* 2006;5(suppl A):35

Havránek Š, Šťovíček, Pšenička M, Wichterle D. Turbulent Behavior of Sinus Nodal Discharge After Ventricular Train Drives During Programmed Electrical Stimulation. *Intervenční a Akutní Kardiologie* 2006;5(supl A):19

Havránek Š, Bělohlávek J, Kovárník T, Dytrych V, Škulec R, Linhart A. Vztah hyponatremie a akutního infarktu myokardu. *Cor et Vasa-Kardio* 2007;49:K183-K184

Havránek Š, Šimek J, Bulková V, Šťovíček P, Wichterle D, Linhart A. Ventriculophasic modulation of intraatrial conduction in typical atrial flutter. *Cor et Vasa-Kardio* 2007;49:K122

Havránek Š, Šimek J, Bulková V, Šťovíček P, Wichterle D, Linhart A. Ventriculophasic modulation of intraatrial conduction in typical atrial flutter. *Cor et Vasa - Kardio* 2007;49(supl 4):28

Havránek Š, Šimek J, Bulková V, Šťovíček P, Wichterle D, Linhart A. Ventriculophasic modulation of intraatrial conduction in typical atrial flutter. *Cor et Vasa-Kardio* 2007;49:K28-K29

Havránek Š, Škulec R, Bělohlávek J, Kovárník T, Dytrych V, Linhart A. Hyponatremie a akutní infarkt myokardu. *Cor et Vasa* 2007;49(supl 4):28

Kuchynka P, Paleček T, Vilikus Z, Táborská K, **Havránek Š**, Linhart A. LV structural and functional changes in regular amateur cyclists. *European Journal of Echocardiography* 2007;8:S12

Kuchynka P, Paleček T, Vilikus Z, **Havránek Š**, Táborská K, Hlubocká Z, Golář L, Linhart A. Systolická a diastolická funkce levé komory u amatérsky sportujících cyklistů ve srovnání se sedentární kontrolní populací. *Cor et Vasa* 2007;49:K275

Kuchynka P, Paleček T, Šimek S, Hulínská D, Magage SA, Dostálová G, **Havránek Š**, Linhart A. Zánětlivá kardiomyopatie na podkladě borreliové infekce, bez systémové sérologické odezvy. Inflammatory cardiomyopathy secondary to borrelia infection, without a systemic serologic response. *Cor et Vasa* 2007;49:426-430

Kuchynka P, Vilikus Z, Paleček T, Táborská K, **Havránek Š**, Linhart A. LV structural and functional changes in regular amateur cyclists. *Cor et Vasa-Kardio* 2007;49:K186

Magage SA, Jáchymová M, Dostálová G, Kuchynka P, **Havránek Š**, Paleček T, Linhart A. Genetický screening mutací genů zodpovědných za hypertrofickou kardiomyopatii. *Cor et Vasa* 2007;49(suppl 4):64

Magage SA, Jáchymová M, Kuchynka P, **Havránek Š**, Dostálová G, Paleček T, Zima T, Linhart A. Genetický screening mutací genů zodpovědných za hypertrofickou kardiomyopatii: pilotní zkušenosti. *Vnitřní lékařství* 2007;53:P36-P37

10 Přílohy, klíčové publikace

1. Lechmanová M, Kittnar O, Mlček M, Slaviček J, Dohnalová A, **Havránek Š**, Kolařík J, Pařízek A. QT dispersion and T loop Morphology in Late Pregnancy and after Delivery. *Physiol Res* 2002;51:121-129 IF=0,986
2. Kittnar O, Paclt I, Mlček M, Slaviček J, Dohnalová A, **Havránek Š**, Brizman E, Kitzlerová E, Pišvejcová K. QT Dispersion and Electrical Heart Field Morphology in Patients Treated with Dosulepin. *Physiol Res* 2004;53:379-386 IF=1,140
3. **Havránek Š**, Šťovíček P, Pšenička M, Wichterle D. Turbulent Behavior of Sinus Nodal Discharge After Ventricular Train Drives During Programmed Electrical Stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(Supl 1):S170-173 IF=1,095
4. **Havránek Š**, Mlček M, Paclt I, Slaviček J, Kittnar O, Dohnalová A, Brizman E, Hála P, Pišvejcová K. QT Dispersion Estimated from 80 Body Surface Potential Map Leads and from Standard 12 - Leads ECG in Psychiatric Patients Treated with Dosulepin. *Prague Medical Report* 2004;105:53-63
5. Wichterle D, Bulková V, Fikar M, **Havránek Š**, Šťovíček P. Heart rate turbulence after atrial premature complexes depends on coupling interval and atrioventricular nodal conduction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(supl 1):S174-S177 IF=1.095