

D - 4764



Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

**Vliv postupného zvyšování stimulačního
napětí na šíři QRS komplexu u nemocných
s trvalou kardiostimulací z pravé komory
srdeční**

Vlastimil Vančura

Praha 2009

Doktorské studijní programy v biomedicině

*Univerzita Karlova v Praze
a Akademie věd České republiky*

Obor: fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Stanislav Trojan,
DrSc.

Školící pracoviště: IKEM

Autor: MUDr. Vlastimil Vančura

Školitel: MUDr. Jan Bytešník, CSc.

Oponenti:

Doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.
Doc. MUDr. Miroslav Novák, CSc.
.....

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne: v hod.
kde
.....

S disertací je možno se seznámit na děkanátě
1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Obsah

Souhrn	2
Summary	3
Úvod	4
Hypotézy a cíle práce	4
Materiál a metodika	4
Výsledky	7
Diskuse	15
Závěr	18
Použitá literatura	20
Práce s IF, které jsou podkladem disertace	22
Práce bez vztahu k tématu disertace, s IF	22
Práce bez vztahu k tématu disertace, bez IF	24

SOUHRN:

Cíl: Ve srovnání s přirozenou elektrickou aktivací komorového myokardu His-Purkyňovým systémem je při pravokomorové stimulaci prodloužen QRS komplex, čímž je porušována synchronie kontrakce komorového myokardu. Při levokomorové stimulaci vede podle publikovaných prací větší stimulační napětí k zúžení stimulovaného QRS. Cílem studie bylo popsat vztah mezi pravokomorovým stimulačním napětím a trváním QRS komplexu.

Metody: 14 pacientů ve věku $73,6 \pm 7,6$ roků s AV blokádou a implantovaným kardiostimulátorem bylo stimulováno frekvencí 100/min. Při každém testovaném stimulačním napětí byla registrována série QRS komplexů získaná z vektokardiografických svodů X, Y a Z. Z nich byl pak spočten průměrný QRS vektor odpovídající danému stimulačnímu napětí. Změny v trvání QRS komplexu byly měřeny jako relativní posuny terminální části QRS (posun konce) či nejvíce prominujícího vrcholu (posun vrcholu) použitím kroskorelační metody.

Výsledky: Při vzrůstu stimulačního napětí docházelo k zužování QRS komplexu. K největším změnám v trvání QRS komplexu docházelo v blízkosti prahového stimulačního napětí. Při stimulaci o čtyřnásobku prahového napětí došlo ke zkrácení QRS komplexu o $3,7 \pm 2,1$ ms (rozsah 0,19-7,76 ms). Podobné změny pro posun konce i posun vrcholu svědčí pro to, že k akceleraci depolarizace dochází v iniciální části QRS komplexu. Starší elektrody mají menší a méně lineární změny v trvání QRS komplexu, než novější elektrody.

Závěr: Při zvyšování stimulačního napětí dochází k prokazatelnému zkrácování QRS komplexu nelineárním způsobem. Největší vliv má zvyšování napětí v oblasti blízko prahových hodnot. Uvedený jev zřejmě není ovlivněn místem stimulace v pravé komoře.

SUMMARY:

Background: Compared to the natural electrical activation of the myocardium through the His-Purkinje system, right ventricular pacing is associated with prolonged QRS complex duration, thereby impeding synchronicity of contractions. In left ventricular pacing, higher pacing voltage decreases QRS complex duration. The aim of our study was to describe the relation between right ventricular pacing voltage and the QRS complex duration.

Methods: 14 patients (73.6 ± 7.6 years) with AV block and implanted pacemakers were paced at a frequency of 100 bpm with various pacing voltages and a surface vectorcardiographic ECG was recorded. A signal-averaged QRS vector length was calculated at each degree of pacing voltage. The changes in the QRS complex duration were measured as a relative shift of the terminal region of the vectorcardiographic QRS complex (end-shift) and its most prominent peak (peak-shift) using the cross-correlation method.

Results: The nonlinear relationship between stimulation voltage and QRS duration was observed with the highest impact of stimulation voltage changes near the threshold value. The 4-fold increase in the stimulation voltage above the threshold caused a QRS complex shortening by 3.7 ± 2.1 ms (range 0.19-7.76 ms). Similar peak- and end-shift responses to altered stimulation energy demonstrated that the acceleration of depolarization occurred in the initial portion of the QRS complex. Older electrodes exhibited smaller and more linear changes in the QRS complex duration than newer electrodes.

Conclusions: The QRS complex duration decreases with an increase in right ventricular stimulation voltage in a nonlinear fashion with a higher influence of increase in stimulation voltage just above the threshold.

Úvod

Pravokomorová stimulace zvyšuje incidenci fibrilace síní a podporuje vznik či progresi symptomů srdečního selhání¹⁻². Tento nepříznivý efekt může být způsoben prodloužením QRS komplexu, který odráží zpomalenou elektrickou aktivaci komorového myokardu. Zpoždění v aktivaci různých segmentů komorového myokardu může zhoršit efektivitu kontrakce indukci mechanické dyssynchronie. Ačkoli studie s biventrikulární stimulací demonstrovala, že zvýšení stimulační energie levokomorové stimulace zkracuje QRS trvání, vliv změn stimulačního napětí pravokomorové stimulace nebyl dosud analyzován. Studie s levokomorovou stimulací byly navíc omezeny na změny mezi prahem a maximální stimulační energií³⁻⁴.

Hypotézy a cíle práce

Cílem studie bylo posoudit exaktní metodou vliv změn ve stimulačním napětí při pravokomorové stimulaci u nemocných s implantovaným kardiostimulátorem na šíři QRS komplexu.

Materiál a metodika

Soubor pacientů:

Soubor byl tvořen 14 náhodně vybranými osobami (3 ženy, 11 mužů) s implantovaným kardiostimulátorem, kteří byli sledováni v našem implantačním centru. Výběrová kritéria byla: jednodutinový či dvoudutinový kardiostimulátor s jednou elektrodou se stabilní polohou v pravé komoře, AV blokáda s dependencí na stimulaci či s pomalým náhradním rytmem o frekvenci pod 40/min. bez ohledu na základní rytmus (sinusový rytmus či fibrilaci síní), dlouhodobá hemodynamická stabilita, absence klinicky významných známek ischemie myokardu. Všichni pacienti podepsali

informovaný souhlas. Studie byla schválena lokální etickou komisí a prováděna v souladu s Helsinskou deklarací.

Požizování dat:

Na přístroji CardioLab® (GE Medical Systems) byly mimo standardního 12-svodového EKG nahrávány vektokardiografické svody X, Y a Z podle Franka. Vzorkovací frekvence byla 3906 Hz a nastavení filtrů 0,05-1000 Hz. Všechna měření byla prováděna při unipolární stimulaci, délce cyklu 600 ms a šíři impulsu tak, jak byla u pacienta nastavena trvale. Série stimulací v délce 30-45 sec. za použití různé stimulační voltáže byly nahrávány v náhodném pořadí. Počet jednotlivých sérií aplikace stejného stimulačního napětí se u jednotlivých pacientů pohyboval v rozmezí 15-27. U všech nemocných bylo stimulováno až do 4 V při kroku mezi jednotlivými hodnotami použitého napětí 0,3-0,5 V podle modelu kardiostimulátoru. Při napětí nad 4 V byl volen krok 1 – 1,5 V, a to až do hranice klinicky užitečného rozmezí (podle typu kardiostimulátoru). Série stimulací s prahovým napětím a některými vyššími hodnotami napětí byly opakovány k posouzení aktuální reproducibility. Digitalizované nahrávky byly importovány do prostředí Microsoft Excel 2007 a zpracovány programem, který byl vytvořen pro tento účel v prostředí Microsoft Visual Basic for Applications. Délka vektoru pro každý okamžik byla kalkulována z bipolárních X, Y a Z svodů podle vzorce:

$$\text{délka vektoru} = \sqrt{x_t^2 + y_t^2 + z_t^2}$$

kde x_t , y_t a z_t jsou amplitudy vektoru v čase t . Stimulační artefakty byly automaticky detekovány jako náhlé změny v délce vektoru. Přesnost této detekce byla vizuálně kontrolována s cílem předejít chybné detekci počátku

stimulačního artefaktu při změnách stimulačního napětí. Signálově zprůměrovaná délka vektoru (SA-QRS) jako funkce času byla zkonstruována pro jednotlivé série stimulace o konkrétním stimulačním napětí. SA-QRS pak byly použity pro všechny další kalkulace. SA-QRS získané při stimulaci o prahovém napětí sloužilo jako templát. Na tomto templátu byl určen přibližný konec depolarizace. Posuny konce depolarizace při nadprahové stimulaci vzhledem ke konci depolarizace na templátu pak byly analyzovány metodou kroskorelace. Metoda spočívala v tom, že byl vybrán segment o 201 bodech z templátu se středem kolem konce depolarizace a obdobný úsek na křivce srovnávané s templátem. Mezi oběma úseky byl spočten Pearsonův korelační koeficient. Poté se úsek 201 bodů na křivce srovnávané s templátem posunul o 1 bod doleva a znovu byla spočtena korelace. Takto byl úsek celkově posunut doleva i doprava po 1 bodu až do ± 60 bodů oproti templátu a korelační koeficient byl spočten pro každou vzájemnou polohu. Posun odpovídající maximální korelaci popisoval diferenci v pozici konce QRS oproti prahovému („posun konce“) a tím i zkrácení QRS komplexu oproti stimulačnímu artefaktu (maximum kroskorelační funkce). Analogický přístup byl volen pro určení posunu či nejvíce prominujícího vrcholu („posun vrcholu“) SA-QRS. Kalkulovaná zkrácení SA-QRS ze sérií se stejným stimulačním napětím byla zprůměrována.

Aby mohly být srovnány výsledky mezi nemocnými, bylo stimulační napětí vyděleno prahovým napětím, takže změny v šíři QRS byly analyzovány jako násobky prahového napětí. Některé analýzy byly prováděny pro celistvé násobky prahů. V ojedinělých případech, kdy nebyla hodnota zkrácení pro celistvý násobek prahu získána měřením, byla spočtena lineární interpolací z hodnot nejbližších požadovanému násobku prahu. Nelineární modelování bylo provedeno

s naměřenými hodnotami bez jakékoli interpolace. Dále byla vizuálně změřena šíře QRS komplexu při prahové stimulaci. 12-svodové EKG bylo prohlédnuto k vyloučení možných morfologických změn QRS komplexu při změnách stimulačního napětí.

Statistická analýza:

Pro hodnocení efektu zvýšení stimulační voltáže byl použit párový t-test. Pearsonovým korelačním koeficientem byl analyzován vztah posunu konce a posunu vrcholu při změnách stimulačního napětí u jednotlivých pacientů. Regresní analýza byla provedena aplikací nelineárního smíšeného modelu (NLME)⁵⁻⁶. K vlastním výpočtům byla užita NLME knihovna programu S-plus verze 7.0. Hodnota $p \leq 0,05$ byla považována za významnou.

Výsledky

Klinická charakteristika nemocných je v tabulce 1. Většina stimulačních elektrod byla implantována do oblasti hrotu pravé komory.

Tabulka 1: Charakteristika souboru

Pacient č.	Věk (roků)	Kardio-stimulátor	Elektroda	Stáří elektrody	Místo stimulace	Prah	Základní rytmus	Šíře SA-QRS při prahové stimulaci (ms)
1	71	Medtronic EnPulse DR	Medtronic 5076	8 měsíců	septum	0,5 V/0,4 ms	SR	179
2	56	Guidant Discovery DR	Medtronic 4092	6,5 roků	hrot	0,6 V/0,4 ms	SR	179
3	82	Guidant Meridian SR	Biotronik TIR 60-BP	8 měsíců	hrot	0,7 V/0,4 ms	FiS	191
4	81	Biotronik Philos SR	Vitatron Crystalline	5,9 roků	hrot	1,2 V/0,4	FiS	164

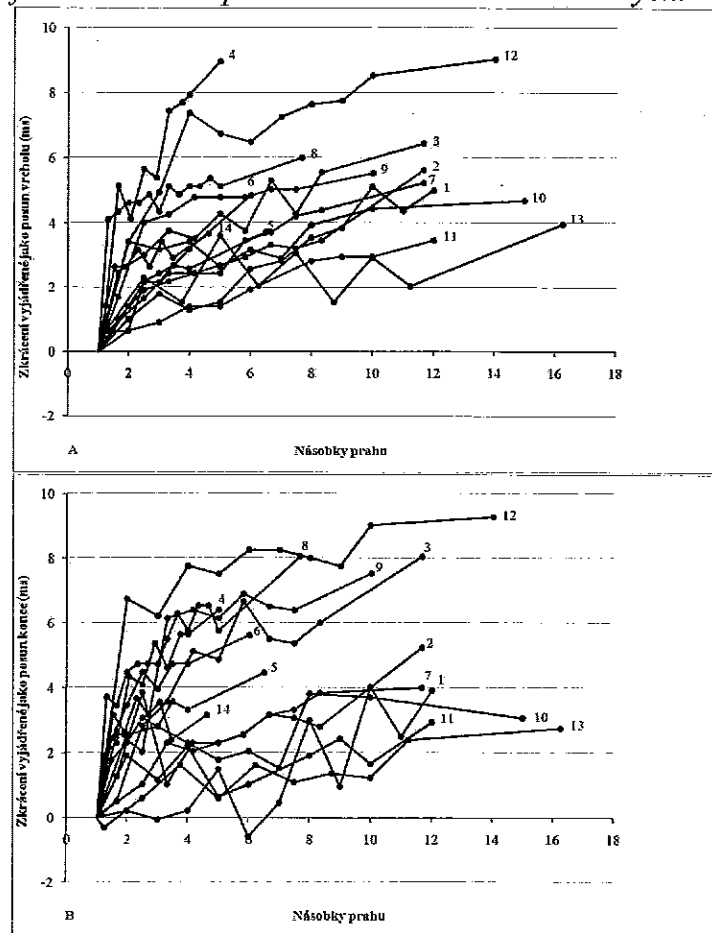
			Actifix ICF 09			ms		
5	74	Guidant Insignia I AVT DR	Medtronic 5024M	5,5 roků	hrot	1 V/0,4 ms	SR	209
6	65	Biotronik Philos DR	Pacesetter Tendril DX 1388T	6,4 roků	hrot	1 V/0,4 ms	FiS	207
7	71	Guidant Meridian SR	Medtronic 4092	4,8 roků	hrot	0,6 V/0,4 ms	FiS	193
8	76	St Jude Pacesetter Regency SR+	Pacesetter Tendril DX 1388T	5,9 roků	hrot	0,9 V/0,37 ms	FiS	174
9	84	Biotronik Axios SR	Medtronic 5076	4 roků	septum	0,6 V/0,4 ms	FiS	192
10	65	Medtronic Sigma SSR03	Medtronic 5076	3,8 roků	septum	0,5 V/0,4 ms	FiS	173
11	74	St Jude Integrity ADx DR 5360	Medtronic 5076	7 týdnů	septum	0,5 V/0,4 ms	SR	194
12	69	Guidant Meridian DR	Medtronic 4092	5,4 roků	hrot	0,5 V/0,4 ms	SR	181
13	85	Guidant Insignia I AVT DR	Medtronic 5076	1 den	septum	0,4 V/0,4 ms	SR	179
14	77	Biotronik Kairos SR	Biotronik DN 60-A Unip	17 roků	hrot	1,3 V/0,4 ms	AFib	176

FiS – fibrilace síní. SR – sinusový rytmus. Věk elektrody byl měřen od doby implantace do doby provádění studie.

U všech nemocných vedl vzestup stimulačního napětí nad prahové hodnoty k posunu konce i posun vrcholu doleva (obrázek 1). Žádné změny v morfologii QRS komplexu se změnami stimulačního napětí, které by mohly svědčit pro přímou stimulaci His-Purkyňova systému, nebyly pozorovány. Byla signifikantní korelace mezi posunem konce a posunem

vrcholu u všech nemocných vyjma nemocného č. 13 (tabulka 2).

Obrázek 1: Vliv vzestupu stimulační voltáže vyjádřený jako funkce násobku prahu u individuálních nemocných.



Na panelu A) pro posun vrcholu, na panelu B) pro posun konce. Čísla na konci každé křivky odpovídají číslům individuálních nemocných v tabulce 1.

Tabulka 2: Korelace mezi posunem vrcholu a posunem konce při změnách stimulačního napětí.

Pacient č.	R	P
1	0,802	0,0017
2	0,858	0,0074
3	0,882	0,0033
4	0,905	0,0032
5	0,931	0,0078
6	0,900	0,0023
7	0,983	< 0,0001
8	0,924	< 0,0001
9	0,899	0,0040
10	0,912	0,0024
11	0,712	0,0209
12	0,928	0,0004
13	0,549	0,0805
14	0,948	0,0010
Průměr	0,867	
Směrodat. odchylka	0,113	

Párová analýza srovnávající rozdíly v trvání SA-QRS pro celistvé násobky prahového napětí ukázala větší změny při vzestupu těsně nad prahové hodnoty, při dalším vzestupu však byly již změny v šíři SA-QRS menší (tabulka 3).

Tabulka 3: Průměrné změny v posunu vrcholu a konce.

Násobek prahu	posun hrotu			posun konce		
	Změny vzhledem k prahové stimulaci (ms)	Změny vzhledem k předchozímu násobku prahu (ms)	Hodnoty p pro změny v trvání pro sobě jdoucí násobky prahových hodnot	Změny vzhledem k prahové stimulaci (ms)	Změny vzhledem k předchozímu násobku prahu (ms)	Hodnoty p pro změny v trvání pro sobě jdoucí násobky prahových hodnot
2	2,27 ± 1,27	2,27 ± 1,32	< 0,001	2,54 ± 1,70	2,54 ± 1,76	< 0,001
3	3,04 ± 1,32	0,78 ± 0,64	< 0,001	3,08 ± 1,70	0,54 ± 0,84	0,032
4	3,61 ± 1,95	0,57 ± 0,82	0,023	3,67 ± 2,10	0,59 ± 0,76	0,002
5	3,94 ± 2,04	0,30 ± 0,65	0,121	3,75 ± 2,27	0,01 ± 0,72	0,957
6	3,77 ± 1,36	0,24 ± 0,76	0,286	4,00 ± 2,65	0,44 ± 0,87	0,108
7	4,28 ± 1,49	0,40 ± 0,35	0,009	4,15 ± 2,70	0,07 ± 0,69	0,763
8	4,25 ± 1,48	0,39 ± 0,41	0,047	4,11 ± 2,08	0,67 ± 1,06	0,152
9	4,49 ± 1,71	0,18 ± 0,39	0,192	4,21 ± 2,12	0,01 ± 0,88	0,974
10	4,99 ± 1,59	0,56 ± 0,43	0,010	4,69 ± 2,49	0,57 ± 1,07	0,144

Změny vzhledem k prahové stimulaci jsou změny mezi stimulací o konkrétním stimulačním napětí a prahovým napětím. Změny vzhledem k předchozímu násobku prahu jsou změny mezi individuálním násobkem prahu a předchozím násobkem prahu, tj. např. mezi trojnásobkem a dvojnásobkem, mezi čtyřnásobkem a trojnásobkem atd.

Na základě získaných výsledků byl vyvinut následující matematický model:

$$Y_{ij} = A_i \left[1 - \exp\left(-\frac{V_{ij} - 1}{M_i}\right) \right] + \varepsilon_{ij}$$

$$\log(A_i) \sim N(\alpha, \sigma_A^2)$$

$$\log(M_i) \sim N(\mu, \sigma_M^2)$$

$$\text{cov}(\log(A_i), \log(M_i)) = 0$$

$$\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$$

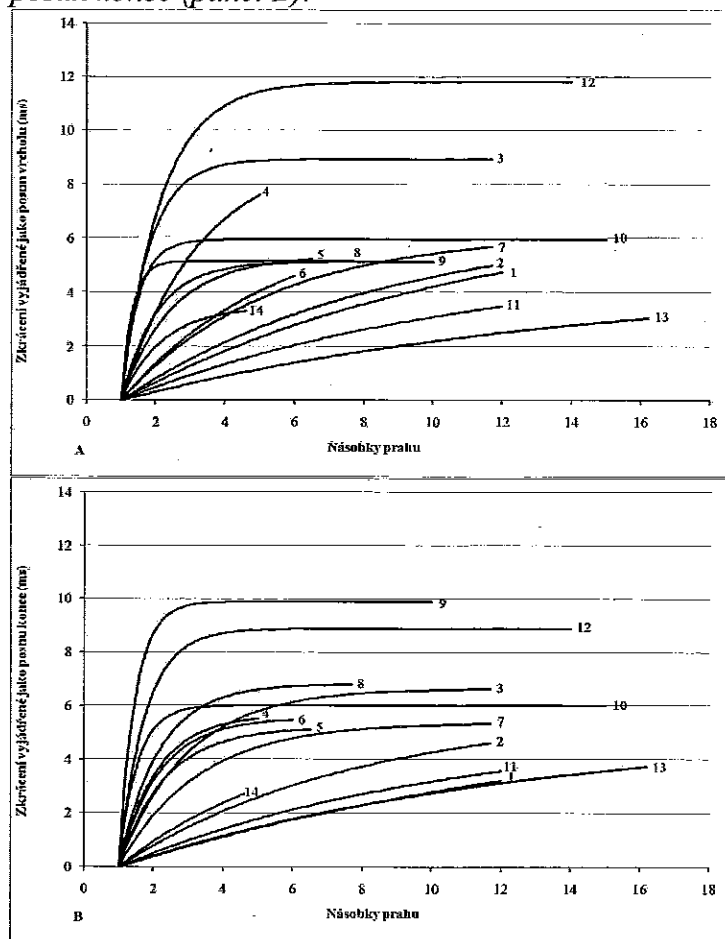
nezávisle přes jednotlivé osoby (indexované písmenem i)

kde v_j a v_j jsou standardizovaná odpověď a standardizovaná voltáž, neboli j-tý násobek prahu měřený u i-tého pacienta. Kalkulace byly prováděny separátně pro posun vrcholu i posun konce. Dva parametry modelu (M_i a A_i) mají jednoduchou a praktickou interpretaci: A_i je maximální zkrácení SA-QRS a M_i je rychlost „decelerace“ hodnoty Y versus V. Hodnoty $A(A_i)$ a $M(M_i)$ pro individuální pacienty jsou uvedeny v tabulce 4, regresní křivky získané nahrazením hodnot A_i a M_i z tabulky 4 jsou v obrázku 2.

Tabulka 4: Hodnoty A a M pro posun vrcholu a posun konce u individuálních nemocných.

	Pacient č.													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
A pro posun vrcholu	7,21	6,59	8,92	9,18	5,33	6,81	6,17	5,16	5,13	5,94	5,28	11,79	4,50	3,48
M pro posun vrcholu	10,21	7,57	0,79	2,27	1,44	4,44	4,24	0,31	1,01	0,48	10,15	1,15	13,44	1,18
A pro posun konce	6,10	5,81	6,63	5,67	5,19	5,53	5,38	6,18	9,90	6,01	5,20	8,88	5,13	5,46
M pro posun konce	14,81	6,81	1,95	1,10	1,32	1,16	2,27	1,15	0,47	0,53	9,49	0,75	11,80	5,27

Obrázek 2: Regresní křivky pro posun vrcholu (panel A) a posun konce (panel B).



Čísla na konci každé křivky odpovídají číslům individuálních nemocných v tabulce 1.

Hodnoty A_i a M_i jsou srovnatelné pro posun vrcholu a posun konce bez jakéhokoli systematického posunu u individuálních nemocných, což odráží skutečnost, že měření posunu vrcholu

a konce je měřením stejné změny a rozdíly jsou způsobeny variabilitou měření.

Nelineární smíšený model umožnil posoudit vliv kovariát, čehož bylo využito k analýze vztahu mezi změnami šíře QRS komplexu a některými klinickými údaji. Nebyla tak nalezena žádná spojitost mezi šíří QRS komplexu při prahové stimulaci a změnami QRS při zvyšování stimulačního napětí (p pro A a M byly 0,71 a 0,58 při analýze posunu vrcholu, 0,76 a 0,69 pro analýzu posunu konce). Podobně nebyla pozorována žádná asociace mezi hodnotou prahu a změnami šíře QRS při zvyšování stimulačního napětí (hodnoty p pro A a M byly 0,34 a 0,16 při analýze posunu vrcholu a 0,99 a 0,72 při analýze posunu konce). Vliv stáří elektrod na hodnoty A a M byl hraničně významný pro posun vrcholu ($p = 0,05$ a $p = 0,06$), byl však jasně významný pro posun konce ($p = 0,004$ a $p = 0,01$), což vyjadřuje fakt, že u starších elektrod je vliv zvyšování stimulačního napětí menší a má méně vyjádřenu nelinearitu (regresní křivka je více napříměna).

Diskuse

Hlavním výsledkem naší studie je, že při pravokomorové stimulaci dochází ke zužování QRS komplexu se zvyšováním stimulačního napětí. Tento efekt je nejvíce vyjádřen při zvyšování voltáže v blízkosti prahových hodnot. V naší studii byl významný až do čtyřnásobku hodnoty prahu, s dalším zvyšováním stimulačního napětí pak byly změny menší a více se uplatňovala variabilita měření. Ve snaze popsat přesně nelineární vztah mezi stimulačním napětím a trváním QRS jsme navrhli exponenciální model s horní asymptotou. Tento model byl vyvinut z dat našeho měření a nepredikuje tedy chování při použití stimulačního napětí výrazně vyššího, než bylo použito v naší studii. Srovnatelné hodnoty pro M_i a A_i při

analýze posunu vrcholu a posunu konce pomocí tohoto modelu spolu se signifikantními korelacemi mezi měřenými hodnotami pro posun vrcholu a posun konce u všech mimo jednoho nemocného (tabulka 2) a podobné průměrné zkrácení mezi posunem vrcholu a posunem konce při celistvých násobcích prahového napětí pro celou skupinu pacientu (tabulka 3) svědčí pro to, že k akceleraci depolarizace musí dojít před vrcholem SA-QRS. Nejpravděpodobnějším momentem akcelerace je úplný začátek depolarizace, kde podle publikovaných studií aplikace stimulačního impulsu vytváří virtuální elektrodu. Virtuální elektroda je část myokardu, která je depolarizována přímo nebo velmi rychle stimulačním impulsem a odkud se pak šíří akční potenciál dále⁷. Tvar virtuální elektrody je ovlivněn anizotropií vodivosti srdečního svalu. V dvojrozměrné vrstvě kardiomyocytů má obvykle tvar „psí kosti“⁷⁻⁸ s největším rozměrem svírajícím úhel 45°-60° s podélnou osou kardiomyocytů. Ve studii Wikswa⁷ se velikost virtuální elektrody měnila nelineárně podle intenzity stimulačního proudu. Podobně v naší studii byl vztah mezi stimulačním napětím a velikostí virtuální elektrody nelineární. Nelinearita je pravděpodobně ve vztahu nejenom ke zvětšení velikosti virtuální katody, ale podle stimulačního napětí a vodivosti tkáně se mohou v blízkosti tvořit i virtuální anody, ze kterých se rovněž může šířit depolarizace⁹.

Nebyl nalezen žádný vztah mezi délkou SA-QRS při prahové stimulaci a posunem vrcholu či posunem konce při zvyšování stimulačního napětí. Tento výsledek může být způsoben omezenou přesností vizuálního měření délky SA-QRS. Na druhé straně, pokud by tento výsledek skutečně odpovídal realitě, pak by znamenal další podporu hypotézy o tom, že jedinou změnou spojenou s velikostí stimulační energie je změna velikosti virtuální elektrody. Při zvýšení

stimulačního napětí se totiž cesta akčního potenciálu myokardem nemění, rychlost aktivace se liší jen v prvním okamžiku a dále zůstává neovlivněna.

Model demonstroval vliv stáří elektrody na výsledném zkrácení QRS komplexu. Neexistuje žádné přímočaré vysvětlení tohoto jevu. Proces aktivace a změny membránového potenciálu stále není zcela objasněn¹⁰. Bezpochyby závisí na cytoarchitektuře tkáně pod elektrodou. Bylo by tedy možno předpokládat, že implantace elektrody do hrotu pravé komory či do septální pozice by mohla hrát určitou roli, protože starší elektrody byly všechny implantovány do blízkosti hrotu pravé komory, zatímco nové elektrody mohly být implantovány do oblasti septa. Naneštěstí, náš model nebyl schopen odhalit možný vliv pozice elektrody z výpočetních důvodů.

Otázkou je, proč námi naměřené změny šíře QRS dosáhly méně než poloviny toho, co zjistili Sauer³ a Tedrow⁴. V obou studiích měřili autoři změny stimulačního napětí při stimulaci z levokomorové elektrody implantované do větve koronárního sinu lokalizované epikardiálně. Průměrná délka intervalu mezi stimulem aplikovaným v levé komoře a lokální aktivací zaznamenanou v pravé komoře se zkrátila při změně z prahové na maximální stimulační energii o 10,2 ms v první studii, zatímco druhá studie změřila tento rozdíl na 14 ms a navíc zjistila zkrácení QRS o 18 ms. Lze se domnívat, že důvodem menších změn v naší studii mohly být celkově menší rozdíly ve změnách stimulační energie. Avšak když akceptujeme nelineární vztah mezi stimulační energií a trváním QRS komplexu, tato hypotéza dostatečně nevysvětluje pozorovaný rozdíl. Jiným vysvětlením je odlišná myoarchitektura oblasti, kde jsou elektrody implantovány. Levokomorový epikard může mít odlišné vlastnosti od pravokomorového endokardu. V neposlední řadě mohly být rozdíly způsobeny odlišnou

metodikou. Naše práce byla prováděna za dodržení přísných výpočetních standardů, které mohou vést k přesnějším a spolehlivějším výsledkům oproti předchozím studiím.

Posoudit klinický dopad změn v trvání QRS komplexu je obtížné. Tento fenomén je však třeba vzít v úvahu vždy, když se měří přesná šíře QRS komplexu. Některé studie vyhodnocující efekt srdeční resynchronizační léčby, jako studie MIRACLE¹¹ či RD-CHF studie¹², si vzaly výslednou šíři QRS komplexu za jeden z cílů. Výsledek tak mohl být ovlivněn stimulační energií. Na základě studií Sauera³ a Tedrowové⁴ by bylo možno hypotetizovat, že zvýšení stimulační energie levokomorové i pravokomorové elektrody by mohlo mít u některých pacientů aditivní efekt a tak dále zúžit QRS komplex. Avšak šíře QRS komplexu je vždy náhradním cílem – skutečným cílem je zlepšit hemodynamickou situaci. V tomto směru zůstává výsledný efekt změn stimulační energie nadále neobjasněn. Pokud je fenomén akcelerované depolarizace opravdu limitován jen na blízkost stimulační elektrody, pak je efektivita kontrakce primárně zvýšena v té oblasti, kde je oblast akcelerované depolarizace lokalizována a kde koná mechanickou práci. Přesné posouzení hemodynamického dopadu zvýšeného stimulačního napětí si zaslouží další studie.

Závěry

Při pravokomorové stimulaci se exaktně měřená změna šíře QRS komplexu použitím většího stimulačního napětí zmenšuje. Tento vztah je nelineární, k výraznějšímu zkrácení dochází při vzrůstu napětí převážně v pásmu těsně nad hodnotami stimulačního prahu. Čtyřnásobek prahového napětí vede k zúžení QRS komplexu o $3,7 \pm 2,1$ ms (rozsah 0,19 – 7,76 ms). Získané výsledky naznačují, že uvedený jev zřejmě

není ovlivněn místem stimulace v pravé komoře. Hemodynamický dopad tohoto fenoménu si zaslouhuje další studium.

Použitá literatura:

1. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107(23):2932-7.
2. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, Koullick M, Zeng QC, Hettrick D, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med* 2007;357(10):1000-8.
3. Sauer WH, Sussman JS, Verdino RJ, Cooper JM. Increasing left ventricular pacing output decreases interventricular conduction time in patients with biventricular pacing systems. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29(6):569-73.
4. Tedrow UB, Stevenson WG, Wood MA, Shepard RK, Hall K, Pellegrini CP, et al. Activation sequence modification during cardiac resynchronization by manipulation of left ventricular epicardial pacing stimulus strength. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(1):65-9.
5. Davidian M, Giltinan DM. *Nonlinear models for repeated measurement data*. 1st ed. London: Chapman & Hall/CRC, 1995.
6. Pinheiro JC, Bates DM. *Mixed effect models in S and S-Plus*. 1st ed. New York: Springer, 2000.
7. Wikswo JP, Jr., Wisialowski TA, Altemeier WA, Balsler JR, Kopelman HA, Roden DM. Virtual cathode effects during stimulation of cardiac muscle. Two-dimensional in vivo experiments. *Circ Res* 1991;68(2):513-30.
8. Knisley SB. Transmembrane voltage changes during unipolar stimulation of rabbit ventricle. *Circ Res* 1995;77(6):1229-39.
9. Nikolski VP, Sambelashvili AT, Efimov IR. Mechanisms of make and break excitation revisited: paradoxical break excitation during diastolic stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(2):H565-75.
10. Newton JC, Knisley SB, Zhou X, Pollard AE, Ideker RE. Review of mechanisms by which electrical stimulation alters the transmembrane potential. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10(2):234-43.
11. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346(24):1845-53.
12. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, Fossati F, Anselme F, Davy JM, et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30 Suppl 1:S23-30.

Práce s IF, které jsou podkladem disertace:

[1]Vančura V, Wichterle D, Brabec M, Bytešník J, Lefflerová K, Kautzner J. The relationship between right ventricular pacing voltage and QRS complex duration. *Physiological measurement*, 2009, vol. 30, no. 5, 517-27. ISSN 0967-3334. - (Původní sdělení - **IF 1,691** z r. 2008).

[2]Riedlbauchová, L., Čihák, R., Bytešník, J., Vančura, V., Frídl, P., Hošková, L.Kautzner, J., Optimization of right ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy. *European journal of heart failure*, 2006, vol. 8, no. 6, p. 609-614. ISSN 1388-9842. (Původní sdělení). **IF 3,242**.

[3]Kautzner, J., Riedlbauchová, L., Čihák, R., Bytešník, J., Vančura, V. Technical aspects of implantation of LV lead for cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2004, vol. 27, no. 6, pt. 1, p. 783-790. ISSN 0147-8389. (Původní sdělení). **IF 1,019**.

Práce bez vztahu k tématu disertace, s IF:

[1]Vančura, V., Hubáček, J., Málek, I., Gebauerová, M., Piřha, J., Dorazilová, Z., Langová, M., Želízko, M., Poledne, R. Does angiotensin-converting enzyme polymorphism influence the clinical manifestation and progression of heart failure in patients with dilated cardiomyopathy? *Amer.J.Cardiol.*, 83, 1999, č.3, s.461-462. ISSN 0002-9149. (Původní sdělení). **IF 2.021**.

[2]Kautzner, J., Bytešník, J., Čihák, R., Vančura, V. Radiofrequency catheter ablation of postinfarction ventricular tachycardia from the proximal coronary sinus. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 2001, vol. 12, no. 3, p. 363-366. ISSN 1045-3873. (Kazuistika). **IF 2,976**.

[3]Kautzner, J., Čihák, R., Peichl, P., Vančura, V., Bytešník, J. Catheter ablation of ventricular tachycardia following myocardial infarction using a 3-D electroanatomical mapping. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2003, vol. 26, no. 1, pt.2, p. 342-347. ISSN 0147-8389. (Původní sdělení). **IF 1,132**.

[4]Peichl, P., Kautzner, J., Čihák, R., Vančura, V., Bytešník, J. Clinical application of electroanatomical mapping in the characterization of "incisional" atrial tachycardias.. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2003, vol. 26, no. 1, pt. 2, p. 420-425. ISSN 0147-8389. (Původní sdělení). **IF 1,132**.

[5]Kautzner, J., Čihák, R., Vančura, V., Bytešník, J. Coincidence of idiopathic ventricular outflow tract tachycardia and atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Europace*, 2003, vol. 5, no. 3, p. 215-220. ISSN 1099-5129. (Původní sdělení). **IF 1,089**.

[6]Pirk, J., Bytešník, J., Kautzner, J., Peichl, P., Vančura, V., Lefflerová, K., Skalský, I., Vinduška, V. Surgical ablation of post-infarction ventricular tachycardia guided by mapping in sinus rhythm: long term results. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2004, vol. 26, no. 2, p. 323-329. ISSN 1010-7940. (Původní sdělení). **IF 1,616**.

[7]Milasinovic, G., Tscheliessnigg, K., Boehmer, A., Vančura, V., Schuchert, A., Brandt, J., Wiggernhorn, C., Hofman, M., Sperzel, J. Percent ventricular pacing with managed

ventricular pacing mode in standard pacemaker population. *Europace*, 2008, vol. 10, no. 2, p. 151-155. ISSN 1099-5129. (Původní sdělení). **IF 1,706**.

[8]Křemen, V., Lhotská, L., Macaš, M., Čihák, R., Vančura, V., Kautzner, J., Wichterle, D. A new approach to automated assessment of fractionation of endocardial electrograms during atrial fibrillation. *Physiological measurement*, 2008, vol. 29, no. 12, p. 1371-1381. ISSN 0967-3334. (Původní sdělení). **IF 1,691**.

[9]Davy, J., Herold, M., Høglund, C., Timmermans, A., Alings, A., Radzik, D., Van Kempen, L., Vančura, V. ERATO study investigators. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *American Heart Journal [online]*, 2008, vol. 156, no. 3, p. 527. e1-527. e9. ISSN 1097-6744. - Abstrakt článku na s. 527 tištěné verze časopisu. - (Původní sdělení). **IF 4,285**.

Práce bez vztahu k tématu disertace, bez IF:

[1]Vančura, V., Frídl, P., Fabián, J., Firt, P. Pseudoaneurysma srdeční. Popis 4 nemocných. *Čas.Lék.čes.*, 128, 1989, č.48, s.1524-1527.

[2]Urbanová, D., Málek, I., Vančura, V. Myokarditida a endomyokardiální biopsie. *Cor et Vasa*, 35, 1993, č.4, s.147-151. ISSN 0010-8650.

[3]Vančura, V. Genetické příčiny arytmií. *Lék.Listy*, 47, 1998, č.42, s.18. Příloha *Zdrav.Nov.* ISSN 0044-1996.

[4]Kautzner, J., Čihák, R., Vančura, V., Bytešník, J. Syndrom nepřiměřené sinusové tachykardie: efekt katetrizační ablace. *Cor et Vasa*, 41, 1999, č.3, s.156-161. ISSN 0010-8650.

[5]Bytešník, J., Kautzner, J., Čihák, R., Vančura, V. The value of local electrogram characteristics for guiding catheter ablation of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Cor et Vasa*, 2000, roč. 42, č. 1, s. 14-18. ISSN 0010-8650. - (Původní sdělení) .

[6]Čihák, R., Bytešník, J., Kautzner, J., Vančura, V. Výskyt fibrilace síní po katetrizační ablaci flutteru síní. *Cor et Vasa*, 2001, roč. 43, č. 5, s. 250-254. ISSN 0010-8650. - (Původní sdělení).

[7]Vančura, V. Léčba tachyarytmií radiofrekvenční ablací. *Sanquis*, 2001, č. 16, s. 51-56. ISSN 1212-6535. - (Přehled).

[8]Frídl, P., Kautzner, J., Peichl, P., Lefflerová, K., Bytešník, J., Vančura, V., Vítovec, M., Marek, T. Echokardiografické hodnocení změn AV zpoždění u nemocných s biventrikulární stimulací. *Cor et Vasa*, 2002, roč. 44, č. 10, s. 411-413. ISSN 0010-8650. - (Původní sdělení).

[9]Kautzner, J., Čihák, R., Vančura, V., Lefflerová, K., Bytešník, J. Radiofrekvenční katetrizační ablace komorové tachykardie při arytmogenní dysplazii pravé komory. *Intervenční a akutní kardiologie*, 2003, roč. 2, č. 3, s. 129-132. ISSN 1213-807X. - (Původní sdělení).

[10]Riedlbauchová, L., Kautzner, J., Bytešník, J., Čihák, R., Vančura, V., Peichl, P., Hošková, L., Frídl, P., Importance of right ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy. *Cardio3 [online]*, 2003, č. 02:A01. ISSN 1213-9343. - (Přehled).

- [11]Lefflerová, K., Kautzner, J., Bytešník, J., Čihák, R., Peichl, P., Vančura, V. Vliv úspěšné katetrizační ablace komorové tachykardie po infarktu myokardu na parametry pozdních komorových potenciálů. *Intervenční a akutní kardiologie*, 2004, roč. 3, č. 1, s. 10-13. ISSN 1213-807X. - (Původní sdělení).
- [12]Vančura, V. 12.výroční sjezd České kardiologické společnosti z pohledu arytmologa. *Intervenční a akutní kardiologie*, 2004, roč. 3, č. 3, s. 151-154. ISSN 1213-807X.
- [13]Vančura, V. Heart failure update, Wroclaw 2004. *Intervenční a akutní kardiologie*, 2004, roč. 3, č. 3, s. 159-160. ISSN 1213-807X.
- [14]Bytešník, J., Vančura, V., Kocinová, M., Lánská, V., Volík, P., Malina, L. Osciloskopická analýza defibrilačního impulsu v detekci poruchy integrity implantované defibrilační elektrody v experimentu. *Cor et Vasa*, 2004, roč. 46, č. 7, s. 331-337. ISSN 0010-8650. - (Původní sdělení).
- [15]Vančura, V. Evropský kardiologický sjezd v Mnichově z pohledu arytmologa. *Intervenční a akutní kardiologie*, 2004, roč. 3, č. 4, s. 214-218. ISSN 1213-807X.
- [16]Bytešník, J., Pirk, J., Peichl, P., Vančura, V., Kautzner, J., Lefflerová, K., Čihák, R., Krausová, R., Vinduška, V., Hýža, Z., Stupka, J. Léčba komorové tachykardie po infarktu myokardu cílenou chirurgickou ablací podle peroperačního mapování při sinusovém rytmu. *Cor et Vasa*, 2005, roč. 47, č. 3, s. 93-98. ISSN 0010-8650. - (Původní sdělení).
- [17]Housa, D., Vančura, V., Vernerová, Z., Bytešník, J., Honsová, E., Štros, P., Stolny, V., Pirk, J. Primární nádory srdce z pohledu klinika a patologa. *Kapitoly z kardiologie*, 2005, roč. 7, č. 4, s. 148-150. ISSN 1212-5342. - (Kazuistika).
- [18]Vančura, V., Marek, T., Frídl, P., Vrbská, J., Kettner, J., Florian, M., Bytešník, J., Lefflerová, K., Kautzner, J. Supraventrikulární extrasystolie u nemocných po kardioverzi persistující fibrilace síní. *Cor et Vasa*, 2005, roč. 47, č. 9, s. 329-332. ISSN 0010-8650. - (Původní sdělení).
- [19]Vančura, V., Bytešník, J., Lefflerová, K., Krausová, R., Čihák, R., Peichl, P., Kautzner, J. Jsou moderní automatické kardiostimulátory skutečně automatické? Medtronic Adapta a jeho automatické funkce. *Kardiologická revue*, 2006, roč. 8, č. 4, s. 185-191. ISSN 1212-4540. - (Původní sdělení).
- [20]Vančura, V. Příspěvek k článku Jiřího Spáčila a Jana Petráška: Kardiostimulace v některých pražských nemocnicích v posledních letech, který byl otištěn v *Cor et Vasa* 2007;49(1):35-36. *Cor et Vasa*, 2007, roč. 49, č. 3, s. 111-114. ISSN 0010-8650. - (Přehled).
- [21]Vančura, V. Úvod. *Kardiologická revue*, 2007, roč. 9, č. suppl., s. 4. ISSN 1212-4540. - (Editorial).
- [22]Vančura, V., Radvanský, J. Fyziologie tělesné zátěže. *Kardiologická revue*, 2007, roč. 9, suppl., s. 5-9. ISSN 1212-4540. - Arytmie, náhlá smrt a sport. - (Přehled).
- [23]Vančura, V., Bytešník, J. Náhlá smrt a sport. *Kardiologická revue*, 2007, roč. 9, suppl., s. 32-38. ISSN 1212-4540. - Arytmie, náhlá smrt a sport. - (Přehled)..
- [24]Vančura, V. Sport s implantovanými kardiostimulátory či kardiovertery/defibrilátory. *Kardiologická revue*, 2007, roč. 9, suppl., s. 39-44. ISSN 1212-4540. - Arytmie, náhlá smrt a sport. - (Přehled).
- [25]Lefflerová, K., Lupínek, P., Bytešník, J., Čihák, R., Krausová, R., Vančura, V., Kautzner, J. Posouzení vlivu

stimulace septa nebo hrotu pravé komory na
echokardiografické parametry dyssynchronie u nemocných se
zachovanou funkcí levé komory srdeční - střednědobé
sledování. *Cor et Vasa*, 2008, roč. 50, č. 4, s. 149-154. ISSN
0010-8650. - (Původní sdělení).