

Univerzita Karlova v Praze
2. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Resynchronizace a prosynchronizace u trvalé kardiostimulace u dětí

MUDr. Peter Kubuš

Praha (2015)

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

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

Školící pracoviště: Dětské kardiocentrum 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a

Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, Praha 5, 150 06. Tel. 22443 2901, Fax 22443 2914

Autor: MUDr. Peter Kubuš

Školitel: Prof. MUDr. Jan Janoušek, PhD

Konzultant (byl-li):

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne: vhod.

kde:

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Obsah:

Abstrakt (CZ) 4

Abstract (EN) 5

Kapitoly:

1. Úvod 7

2. Hypotézy a cíle práce 18

3. Metodika 19

4. Výsledky 20

5. Diskuse 23

6. Závěry 27

7. Použitá literatura 28

8. Seznam zkratk 39

9. Seznam publikací40

Abstrakt

Cíl: Zhodnocení dlouhodobých výsledků trvalé epikardiální stimulace a klinického vlivu elektromechanické dyssynchronie u trvalé kardiostimulace v dětském věku. Nalezení optimálních stimulačních míst k zamezení vzniku stimulací indukované kardiomyopatie.

Metody: Retrospektivní observační studie zaměřená na dlouhodobé výsledky trvalé epikardiální kardiostimulace u dětí v České republice. Průřezová multicentrická studie na zhodnocení dlouhodobého efektu stimulačních míst v pravé (PK) a levé (LK) komoře na mechanickou synchronii a funkci LK u dětí se strukturálně normálním srdcem vyžadujících trvalou antibradykardickou stimulaci.

Výsledky: Celková pravděpodobnost setrvalé epikardiální stimulace (absence nutnosti konverze na transvenózní stimulační systém) u dětí byla 92,8/76,1 % po 5/10 letech stimulace. Dyssynchronní srdeční selhání se nevyskytlo u žádného z pacientů iniciálně stimulovaných ze systémové komory. Místo komorové stimulace bylo jediným významným ($P < 0,0001$) prediktorem frakce zkrácení a ejekční frakce (EF) LK. Stimulace z hrotu a laterální stěny LK byla spojena se zachováním funkce LK (EF LK ≥ 55 %; poměr šancí/odds ratio (OR) = 8,26; $P = 0,018$). Stimulace výtokového traktu/laterální stěny PK byla jediným významným prediktorem snížené funkce LK (EF LK < 45 %; OR = 10,72; $P = 0,005$).

Závěr: Pravděpodobnost trvání epikardiální stimulace je u dětí vysoká a účinně odsouvá nutnost transvenózní stimulace do vyššího věku. Chronická stimulace PK, zejména její volné stěny a výtokového traktu, je spojena s vyšším rizikem rozvoje dysfunkce LK v důsledku elektromechanické dyssynchronie. Stimulace hrotu a laterální stěny LK vede k zachování funkce LK a prevenci vzniku stimulací indukované kardiomyopatie.

Abstract

Objectives: To evaluate the results of permanent epicardial pacing and clinical impact of electromechanical dyssynchrony in permanent cardiac pacing in children; to identify the pacing sites with the greatest potential to prevent pacing-induced cardiomyopathy.

Methods: Retrospective observational study of long-term results of permanent epicardial pacing in children in the Czech Republic. Multi-centre cross-sectional study on long-term effects of the site of ventricular pacing on left ventricular (LV) synchrony and function in children with structurally normal heart, requiring permanent pacing.

Results: Overall probability of continued epicardial pacing (absence of change to a partial or total transvenous system) was 92.8 and 76.1% at 5 and 10 years after implantation, respectively. None of those patients who were paced from the systemic ventricle developed dyssynchronous systemic ventricular failure. Pacing site was the only significant predictor of LV ejection fraction (EF) and LV shortening fraction ($P < 0.0001$ for both). Pacing from the LV apex/LV midlateral wall was associated with preserved LV function (LV ejection fraction $\geq 55\%$; odds ratio (OR) = 8.26; $P = 0.018$). Pacing from the RV outflow tract/lateral RV predicted significantly decreased LV function (LV ejection fraction $< 45\%$; OR = 10.72; $P = 0.005$).

Conclusion: Permanent epicardial pacing in children has a favorable outcome in terms of pacing system survival probability and defers transvenous pacing into a significantly higher age. Right ventricular pacing sites (especially outflow tract/lateral wall) have the highest negative impact on LV electromechanical synchrony and pump function. Left ventricular

apex and lateral wall pacing preserves LV function while minimizing the risk of pacing-induced cardiomyopathy.

1. Úvod

Trvalá kardiostimulace, která je konvenčně aplikována ze subpulmonální (zpravidla anatomicky pravé) komory, ovlivňuje negativně aktivační sekvenci komor a je nejčastější příčinou dyssynchronie systémové (zpravidla levé) komory a indikací k srdeční resynchronizační léčbě (SRL) u dětí a mladistvých. V dosavadních studiích byla opakovaně zdůrazněna nutnost tzv. prosynchronizační strategie při konvenční kardiostimulaci u dětí, tedy snahy aktivně předcházet rozvoji dysfunkce systémové komory spojené s její dyssynchronní aktivací. V rámci snah o identifikaci stimulačních míst, které by byly vhodnou alternativou k pravokomorové stimulaci, byl v několika malých akutních a střednědobých studiích prokázán příznivý vliv stimulace levé komory (LK) na zachování její elektrické i mechanické synchronie a systolické funkce. Hlavními nedostatky dosud publikovaných prací byly jednak nízký počet zahrnutých subjektů, spojený s omezenou možností hodnocení potenciálních rozdílů mezi různými stimulačními místy, jednak zahrnutí pacientů se strukturálním srdečním onemocněním, které samo o sobě může negativně ovlivnit funkci komor. Dalším faktorem, který rovněž nemohl být v dostatečné míře hodnocen, je dlouhodobý vliv kardiostimulace na funkci systémové komory.

1.1. Fyziologická elektrická aktivace srdečních komor

Správná aktivace komor, v součinnosti s jejich koordinovanou mechanickou kontrakcí a relaxací, umožňuje srdci vykonávat fyziologickou funkci pumpy k zajištění plicní a systémové cirkulace. Za fyziologických podmínek je impuls, vznikající v sinoatriálním uzlu, veden přes svalovinu síní, atrioventrikulární (AV) uzel, Hisův svazek, Purkyňova vlákna a simultánně aktivuje pracovní myokard obou komor. Téměř synchronní aktivace myokardu prostřednictvím převodního systému srdečního vede ke koordinované mechanické kontrakci

kardiomyocytů jednotlivých srdečních oddílů. Systém pravého a levého raménka včetně jejich větvení je elektricky izolován od přiléhajícího myokardu, do kterého impuls vstupuje ve spodní čtvrtině pravé komory (PK) a spodní třetině LK,¹ tedy v místech, kde byla experimentálně prokázána nejčasnější aktivace komorové svaloviny.²⁻⁵ Aktivace interventrikulárního septa (IVS) postupuje převážně od hrotu k bázi.^{5,6} Rovněž volná stěna PK a LK je aktivována od hrotu k bázi a směrem od endokardu k epikardu.^{5,7,8} Posterobazální oblast je tedy nejpozději aktivovanou oblastí komorové svaloviny. Elektrický impuls je v rámci pracovního myokardu veden asi 4x pomaleji (0,3-1 m/s) než v převodním systému.^{4,8,9} Celkové trvání aktivace komor se u člověka pohybuje v rozmezí 62-80 ms.⁵

1.2. Abnormální elektrická aktivace srdečních komor

K dyssynchronní aktivaci myokardu komor dochází při postižení částí převodního systému srdečního (blokáda pravého či levého raménka),¹⁰ v přítomnosti přídatné síňokomorové spojky (komorová preexcitace charakteru Wolff – Parkinson - White)¹¹ nebo v případě ektopického impulsu vznikajícího při komorových extrasystolách či v průběhu komorové stimulace.¹

Mapování mechanické aktivace komorové svaloviny při stimulaci z hrotu PK prokázalo relativně rychlou aktivaci IVS s významně opožděnou aktivací volné stěny LK,¹² pravděpodobně v důsledku pomalého transeptálního vedení impulsu.¹³ Některými autory je stimulace hrotu PK užívána jako modelová situace „experimentální blokády levého Tawarova raménka“ díky podobné morfologii QRS komplexu na povrchovém EKG. Při stimulaci z oblasti volné stěny LK naopak dochází k opožděné aktivaci IVS.

Synchronie a sekvence aktivace myokardu při komorové stimulaci je negativně ovlivněna pomalým vedením impulsu z místa stimulace přes pracovní myokard mimo převodní systém.¹⁴⁻¹⁶ Výsledkem je méně synchronní aktivace komor, než při sinusovém rytmu, případně při stimulaci síní. Vzhledem k anatomickému uspořádání svalových vláken ve svalovině komor je prostorová orientace aktivační vlny dále ovlivněna skutečností, že její vedení je rychlejší ve směru podélném se svalovými vlákny než ve směru příčném,¹⁷ a je rovněž rychlejší v subendokardiální vrstvě komorové svaloviny.¹⁸

Ektopický vznik impulsu v kombinaci s jeho pomalým vedením přes pracovní myokard tedy vede k dyssynchronní aktivaci komor s časnou aktivací kardiomyocytů v oblasti přiléhající k místu vzniku impulsu a opožděnou aktivací kardiomyocytů ve vzdálenějších oblastech. Ve fázi časně systoly, kdy dochází ke kontrakci časně aktivovaných oblastí, dochází k pasivnímu napětí (stretch) pozdně aktivovaných částí komorové svaloviny. Následná kontrakce těchto pozdně aktivovaných oblastí je díky jejich časně systolickému napětí (pre-stretching) relativně silnější (Frank-Starlingův mechanismus). Dyssynchronní elektrická aktivace tedy v důsledku vede k dyssynchronní mechanické kontrakci komorové svaloviny spojené se snížením globální systolické funkce komory a redistribucí mechanické práce v rámci komorové svaloviny.

S redistribucí mechanické práce dochází k regionálním změnám tkáňové perfuze,¹⁹⁻²¹ vychytávání glukózy,²² spotřeby kyslíku myokardem,²⁰ histopatologickým změnám²³ a vzniku asymetrické hypertrofie komory. Tyto změny se dále (kromě výše uvedeného Frank-Starlingova mechanismu) mohou podílet na výsledné síle kontrakce myokardu.^{19,20,24,25} V porovnání se sinusovým rytmem či stimulací síní dochází v časně aktivovaných segmentech

k redukci lokální perfuze a spotřeby kyslíku až o 30 %, v pozdně aktivovaných oblastech naopak ke zvýšení obou parametrů až o 30 %.^{19,20}

1.3. Vliv stimulace z pravé komory na funkci levé komory

V průběhu prvních desetiletí rozvoje klinické kardiostimulace byla věnována velká pozornost vývoji systémů s dlouhodobě stabilními elektrickými parametry (stimulační práh, snímání vlastní srdeční aktivity aj.) a systémů umožňujících zachování atrioventrikulární synchronie (dvoudutinové kardiostimulátory). Pravá komora je tradičním místem stimulace srdce vzhledem k možnosti transvenózního přístupu, případně pro svou relativně snadnou přístupnost (hrot a volná stěna PK vč. výtokového traktu) při chirurgické (epikardiální) implantaci.

Aktivace komorové svaloviny při stimulaci PK je charakterizována časnou aktivací PK a IVS s opožděnou aktivací laterální stěny LK. Výsledkem je elektrická a mechanická dyssynchronie jak mezi komorami (interventrikulární dyssynchronie), tak v rámci komor (intraventrikulární dyssynchronie). Časná aktivace PK vede k dřívějšímu nárůstu nitrokomorového tlaku v PK s následným vyklenutím IVS do LK (paradoxní pohyb IVS). Časná kontrakce IVS vzniká v době, kdy je tlak v LK nízký, a nevede tedy k ejekci. Pozdní kontrakce laterální stěny LK vzniká za podmínek zvýšeného napětí stěny a vede k opačnému paradoxnímu vyklenutí časně se kontrahujících (a zároveň předčasně relaxujících) segmentů (IVS). V důsledku toho dochází ke snížení systolické funkce LK, zvýšení end-diastolického objemu LK, zvýšení napětí volné stěny LK a její opožděné relaxaci.^{26,27} Výsledná mechanická dyssynchronie může vést ke strukturální remodelaci svaloviny komory s její dilatací,²⁸ rozvoji mitrální regurgitace a vzniku asymetrické hypertrofie myokardu,^{28,29} které spolu s histologickými změnami,^{25,30} zvýšenou

myokardiální koncentrací katecholaminů³¹ a regionální poruchou perfuze²¹ vedou k rozvoji tzv. dyssynchronní kardiomyopatie^{1,32,33} a v konečném důsledku k vyšší morbiditě a mortalitě pacientů s chronickou kardiostimulací z PK.³⁴⁻³⁶

Časná aktivace IVS vedoucí k jeho vyklenutí do dutiny LK³⁷ spolu s opožděnou kontrakcí papilárních svalů (v důsledku pomalého transeptálního vedení impulsu)¹³ při stimulaci z hrotu PK se může podílet, vedle dilatace levé komory a mitrálního prstence, na vzniku mitrální regurgitace.

Prinzen²⁴ studiem lokální deformace myokardu (strain, změna délky svalového vlákna oproti výchozí hodnotě na konci diastoly) zjistil, že v místě komorové stimulace dochází k rychlému začátku zkracování svalových vláken (negativní strain) v časně fázi systoly, následovaným krátkým pasívním napětím (rebound stretch) a druhou fází zkrácení. V místech vzdálených stimulačnímu bodu dochází k významnému pasívnímu časně systolickému napětí (stretch) následovaným zkrácením v době ejekční fáze. Charakter těchto změn se mění kontinuálně od místa stimulace ke vzdálenějším segmentům.¹⁹ V segmentech blízkých stimulačnímu místu dochází v časně fázi systoly částečně k pasivní deformaci, a tyto segmenty vykonávají z energetického hlediska negativní práci, jak vyplývá z analýzy křivek zobrazujících vztah mezi mírou napětí a relativní změnou délky svalového vlákna (fiber stress – fiber length loops). Tyto křivky byly použity pro posouzení lokálně vynaložené práce jako analogie tlakově-objemovým křivkám používaným pro srdeční komoru jako celek (u kterých plocha vymezená křivkou na tlakově-objemovém diagramu odpovídá celkové mechanické práci vynaložené komorou na srdeční stah a je součtem potenciální [udržení stálého napětí/tonusu srdeční svaloviny] a externí [kinetické] práce vykonané myokardem). Takto definovaná externí práce dosahovala negativních hodnot v místech blízkých stimulaci a

naopak „supranormálních“ hodnot v místech vzdálených. Oblast myokardu vykonávající sníženou externí práci byla rozsáhlejší při stimulaci z hrotu PK než při stimulaci báze LK (u které nebyly patrné významné rozdíly oproti stimulaci síní se spontánní aktivací komor přes převodní systém). Výsledné snížení tepového objemu je úměrné počtu hypofunkčních segmentů přiléhajících k místu stimulace. Jak již bylo uvedeno, lokální změnám vynaložené práce odpovídají změny regionální perfuze, spotřeby kyslíku myokardem^{19,20} a rozvoj asymetrické hypertrofie^{28,29} myokardu. V případě stimulace z hrotu PK je místem snížených metabolických nároků časně aktivované interventrikulární septum, k hypertrofii svaloviny naopak dochází v opožděně aktivované laterální stěně LK.^{28,29} Popsané změny regionální perfuze a charakteru kontrakce jsou úměrné frekvenci²¹ a trvání³⁸ abnormální aktivace (stimulace).

Adomian a spol. (1986) v experimentu na zvířatech popsal abnormální změny myofibril po několika měsících stimulace hrotu PK, pravděpodobně v souvislosti s abnormální aktivační sekvencí srdeční svaloviny (sekvence depolarizace) a s ní spojenou změnou charakteru srdeční kontrakce.³⁰ Karpawich (1999) popsal histopatologické změny u dětských pacientů s konvenční kardiostimulací z PK pro kongenitální atrioventrikulární blokádu, mj. variace velikosti svalových vláken, fibrotické a sklerotické změny, tuková depozita a morfologické změny mitochondrií.²³ Zvýšená intersticiální fibrotizace a fragmentace myofibril byla pozorována v oblasti volné stěny LK při stimulaci hrotu PK.³⁹ Na buněčné úrovni byla pozorována redistribuce některých molekul v pozdně aktivovaných segmentech myokardu (přesun connexinu43, proteinu lokalizovaného do interkalárních disků, směrem k laterální membráně kardiomyocytů).⁴⁰ Nerovnoměrné zatížení komorové svaloviny v důsledku dyssynchronie vede k lokálním změnám exprese/aktivity molekul spojených s metabolismem kalcia a procesem apoptózy (např. zvýšená exprese TNF- α [tumor necrosis factor- α] v pozdně

se kontrahujících segmentech, zvýšená aktivita kaspázy 3, snížená aktivita Akt kinázy).⁴¹ Celulární remodelace při stimulaci PK je doprovázena změnami v extracelulární matrix (zvýšená aktivita MMP-9 [metaloproteináza-9] jak v interventrikulárním septu, tak v pozdně aktivované laterální stěně LK, zvýšená aktivita MMP-2 a tkáňových inhibitorů metaloproteináz [TIMP-1, TIMP-3] v laterální stěně LK)³⁹ a rovněž změnami plazmatické koncentrace specifických proteinů podílejících se na procesu apoptózy (annexin A5, protein ovlivňující permeabilitu stěny mitochondrií a inhibující proteinkinázu C). Snížení koncentrace annexinu A5 bylo naopak pozorováno po zahájení srdeční resynchronizační terapie.⁴² Řada studií prokázala potenciálně nepříznivý vliv komorové stimulace na relaxaci komorové svaloviny, zejména ve fázi izovolumické relaxace.⁴³⁻⁴⁵ Stimulace komor z různých míst vedla k podobnému stupni poruchy kontrakce a relaxace myokardu ve sledovaných oblastech.⁴⁴ Porucha synchronie kontrakce je tedy pravděpodobně spojena s poruchou synchronie relaxace. Synchronní aktivace komor, spojená s větším tepovým objemem, vede k menšímu end-diastolickému objemu komory a rychlejší relaxaci komorové svaloviny.⁴⁶

1.4. Vliv atrioventrikulární sekvenční stimulace a místa stimulace na funkci levé komory

Při jednodutinové komorové stimulaci a absencí AV synchronie dochází v průběhu jednotlivých srdečních stahů k měnlivému příspěvku síní v době diastolického plnění komor, jehož odrazem je mj. měnlivý systolický objem a systolický tlak.⁴⁷ Zavedení dvoudutinové (AV sekvenční) stimulace vedlo ke zlepšení hemodynamických parametrů v experimentech se zvířaty⁴⁸ i v souborech pacientů,⁴⁹ a to zejména po optimalizaci AV intervalu.^{49,50}

Vzhledem ke skutečnosti, že sekvenční dvoudutinová kardiostimulace se zachovanou AV synchronií vedla k lepšímu zachování systolické funkce LK v porovnání s komorovou stimulací samotnou,^{48,49} byla abnormální aktivace komor v počátcích rozvoje trvalé kardiostimulace považována za relativně méně důležitou. Kosowsky a spol. (1968) poukázali na význam sekvence aktivace komorové svaloviny porovnáním stimulace z hrotu PK se stimulací z oblasti Hisova svazku při zachování možnosti měnit AV interval.⁵¹ Daggett a spol. (1970) prokázali lepší systolickou funkci LK při stimulaci z LK v porovnání se stimulací z PK.⁴⁸ Řada následných studií s použitím výlučně komorové^{14,52} nebo AV sekvenční^{19,36} stimulace prokázala významný vliv místa stimulace na systolickou funkci LK. Při hledání alternativních míst pro stimulaci bylo zjištěno, že stimulace ze septální části výtokového traktu PK vede ke zlepšení synchronie kontrakce a systolické funkce LK v porovnání se stimulací z hrotu PK,⁵³ ačkoli konfigurace a trvání QRS komplexu byla nadále abnormální v porovnání se sinusovým rytmem či stimulací síní samotnou.

V posledních letech, mj. v souvislosti s vývojem nových stimulačních elektrod s možností zavedení transvenózně do koronárního sinu, významně přibývá evidence týkající se zlepšení funkce LK u pacientů se srdečním selháním (a poruchou vedení vzruchu) po zavedení simultánní stimulace PK a LK (biventrikulární stimulace), případně stimulace z LK samotné.^{54,55} Při porovnání různých míst na LK vedla stimulace z hrotu LK při absenci nativní levokomorové dyssynchronie k nejlepším výsledkům ve smyslu zachování její systolické funkce.⁵⁶

1.5. Prevence stimulací indukované dyssynchronie

Smyslem kardiostimulace u pacientů s AV blokádou a bradykardií je zvýšení resp. normalizace tepové frekvence, které samy o sobě vedou ke zvýšení srdečního výdeje v porovnání s pomalými frekvencemi komor při AV blokádě.⁴⁷ Kardiostimulace u těchto pacientů zároveň snižuje riziko náhlé srdeční smrti v důsledku asystolie a riziko selhání LK při neléčené AV blokádě v důsledku bradykardie.⁵⁷ Přítomnost AV blokády je tedy zejména u pacientů se symptomatickou bradykardií jednoznačnou indikací k zavedení trvalé kardiostimulace.⁵⁸ Konvenční stimulace z PK je však spojena s dyssynchronní elektrickou aktivací komor vedoucí k mechanické dyssynchronii jejich kontrakce a potenciálně k rozvoji dysfunkce systémové komory s její patologickou remodelací a zvýšenému riziku srdečního selhání. Kim⁵⁹ ve studii zahrnující 63 dětí s trvalou stimulací z PK pro úplnou atrioventrikulární blokádu zjistil echokardiografické známky dysfunkce LK u 10 % pacientů stimulovaných > 10 let, přičemž faktory asociovanými se sníženou systolickou funkcí LK byly stimulace z hrotu PK a trvání QRS komplexu. Gebauer⁶⁰ v souboru dětských pacientů stimulovaných z PK popsal snížení hodnoty frakčního zkrácení v průběhu dlouhodobé kardiostimulace, přičemž kombinaci dilatované LK a nižší hodnoty frakčního zkrácení našel u 13,4 % pacientů (11/82 pacientů, klinické příznaky srdečního selhávání byly přítomny u 8/11 pacientů). Epikardiální stimulace z volné stěny PK byla v této studii identifikována jako nezávislý rizikový faktor pro rozvoj dilatace a dysfunkce LK v průběhu dlouhodobé kardiostimulace.

Při stimulaci z laterální stěny LK dochází k aktivaci této části komory před aktivací IVS a volné stěny PK, k zamezení paradoxního pohybu IVS v časně fázi systoly a lepší systolické funkci LK než při stimulaci z PK.³⁷ Stimulace z hrotu LK se rovněž více blíží fyziologické sekvenci aktivace komor směrem od srdečního hrotu k bázi.⁶¹ Akutní zvýšení systolické funkce LK při stimulaci z hrotu LK v porovnání se stimulací z hrotu PK bylo zaznamenáno u

dětí bezprostředně po kardiochirurgickém výkonu.⁵⁵ Stimulace z LK u pacientů vedla v některých studiích k podobnému zlepšení funkce LK jako při biventrikulární stimulaci.^{62,63,64} Významné zlepšení funkce a zmenšení dilatace LK byly popsány po změně místa stimulace na LK u dětí se srdečním selháním indukovaným chronickou stimulací z PK.⁶⁵

1.6. Srdeční resynchronizační léčba

Srdeční resynchronizační léčbou (SRL) rozumíme stimulaci srdce cílenou na dosažení synchronní aktivace komor. Prostřednictvím řízené stimulace myokardu (dříve než se uplatní abnormální vlastní vedení impulsu) tak lze snížit nežádoucí dyssynchronii kontrakce komor. Klinický význam SRL byl popsán již v r. 1994.⁶⁶ V praxi je SRL nejčastěji dosaženo pomocí biventrikulární stimulace. Její příznivý vliv u pacientů se srdečním selháním na podkladě idiopatické či ischemické kardiomyopatie s dyssynchronií systémové komory zapříčiněné bloádou levého Tawarova raménka nebo trvalou kardiostimulací z PK byl popsán v řadě klinických studií.⁶⁷⁻⁷² SRL byla doporučena jako přídatná terapie u vybraných pacientů se srdečním selháním v r. 2002.⁷³⁻⁷⁵ Biventrikulární stimulace zlepšuje funkci LK a vede k její reverzní remodelaci včetně celulární úrovně,⁷⁶⁻⁷⁸ zlepšuje klinický stav a snižuje mortalitu u pacientů s významnou dysfunkcí LK a klinickými známkami srdečního selhání. Biventrikulární stimulace je jednoznačně doporučena (indikační třída I) u pacientů s bloádou levého Tawarova raménka (QRS > 150 ms), ejekční frakcí LK ≤ 35 %, kteří jsou ve třídě II, III, nebo [ambulantní pacienti] IV dle funkční klasifikace NYHA (New York Heart Association) přes zavedenou adekvátní farmakologickou léčbu.^{79,80}

Využití SRL v dětském věku bylo popsáno ve třech větších⁸¹⁻⁸³ studiích limitovaných nejen počtem pacientů, ale také jejich retrospektivním charakterem. Významným faktorem

limitujícím možností prosté extrapolace dat ze studií u dospělých je výrazná heterogenita dětské populace s početným zastoupením pacientů se strukturální vrozenou srdeční vadou, mnohdy se systémovou pravou nebo funkčně společnou komorou, zpravidla po různých kardiologických výkonech. Dubin a spol. (2005) v multicentrické studii zahrnující 103 pacientů (medián věku 12,8 [rozmezí 0,3-55,4] roku, medián sledování 4 měsíce) popisují významný nárůst EF LK ze $26,2 \pm 11,6$ % na $39,9 \pm 14,8$ %, bez významných rozdílů mezi podskupinami pacientů (kardiomyopatie, kongenitální kompletní AV blokáda, pacienti se strukturální vrozenou srdeční vadou).⁸³ Janoušek a spol. upozornili na skutečnost, že spektrum dětských pacientů podstupujících SRL se významně liší od dospělé populace.⁸¹ V jejich studii byli pacienti se systémovou levou komorou a blokádou levého Tawarova raménka (nejčastější skupina v dospělé populaci) zastoupeni pouze v 9 %. Nejpočetnější skupinu (77 %) tvořili pacienti s předchozí konvenční kardiostimulací z PK. Práce definovala rizikové faktory pro neefektivitu SRL, jimiž byly primárně dilatační kardiomyopatie a vyšší třída NYHA klasifikace (medián NYHA III u non-responderů SRL oproti NYHA II u responderů). Nejlepší odpovědi na SRL bylo naopak dosaženo u pacientů s předchozí konvenční kardiostimulací z PK. Efektivita SRL u dětí je tedy závislá na typu strukturálního a patofyziologického substrátu. NYHA třída korelovala s parametry systolické funkce systémové komory pouze omezeně a je otázkou, do jaké míry by nadále měla patřit mezi hlavní indikační kritéria k zavedení SRL v dětském věku a u pacientů se strukturální srdeční vadou. SRL by v této skupině pacientů pravděpodobně měla být zvažována proaktivněji již při přítomnosti mírnější dysfunkce systémové komory spojené s dyssynchronií, zejména (vzhledem k nízkému věku) s ohledem na ochranu před rozvojem srdečního selhání a poškozením myokardu.

2. Hypotézy a cíle práce

2.1. Hypotézy

2.1.1. Permanentní epikardiální stimulace umožňuje v dětském věku efektivně odsunout nutnost transvenózní stimulace a zachovat tak průchodný žilní systém pro budoucí endovazální implantace. epikardiální stimulace umožňuje v dětském věku efektivně odsunout nutnost endovazální stimulace a tak zachovat průchodný žilní systém pro budoucí endovazální implantace.

2.1.2. Nalezením vhodného místa pro trvalou stimulaci komor u dětí lze významným způsobem omezit riziko stimulací indukované kardiomyopatie, která vzniká v důsledku elektromechanické dyssynchronie při konvenční stimulaci ze subpulmonální komory a v dětském věku je nejčastější indikací k srdeční resynchronizační léčbě.

2.2. Cíle práce

2.2.1. Zhodnocení dlouhodobých výsledků trvalé epikardiální stimulace v dětském věku

2.2.2. Zhodnocení klinického vlivu elektromechanické dyssynchronie u trvalé kardiostimulace v dětském věku

2.2.3. Nalezení optimálních stimulačních míst pro trvalou kardiostimulaci u dětí ve smyslu zachování synchronie a funkce levé komory a minimalizace rizika stimulací indukované kardiomyopatie

3. Metodika

Základem disertační práce jsou retrospektivní observační studie zaměřená na dlouhodobé výsledky trvalé epikardiální kardiostimulace u dětí v České republice a průřezová multicentrická studie na zhodnocení dlouhodobého efektu stimulačních míst v pravé (PK) a levé (LK) komoře na mechanickou synchronii a funkci LK u dětí se strukturálně normálním srdcem vyžadujících trvalou antibradykardickou stimulaci. Detaily jsou uvedeny v jednotlivých publikacích.

4. Výsledky

Součástí tohoto oddílu jsou 4 publikované klinické studie, jejichž souhrn je uveden níže.

4.1. Permanent epicardial pacing in children: long-term results and factors modifying outcome

V retrospektivní observační studii byly hodnoceny dlouhodobé výsledky trvalé epikardiální stimulace v dětském věku s ohledem na výskyt dlouhodobých komplikací ve smyslu přežívání komponent stimulačního systému. Do studie bylo zahrnuto všech 119 (období 1977 – 2009) konsektivních pacientů (věk při implantaci < 18 let, medián 1,8 roku) z České republiky. Použití elektrod s postupným uvolňováním steroidů snížilo riziko exit bloku (poměr rizik/hazard ratio [HR] = 0,20, 95% interval spolehlivosti (CI) 0,09 – 0,44, $P < 0,001$). Využití specifické programovatelné funkce automatického měření stimulačního prahu AutoCapture™ (HR = 0,08, 95% CI 0,02 – 0,36, $P < 0,001$) a steroidních elektrod (HR = 0,30, 95% CI 0,11 – 0,84, $P = 0,021$) snížilo riziko vyčerpání generátoru. Používání steroidních elektrod a funkce AutoCapture™ tak v konečném důsledku vedlo k významnému zvýšení životnosti stimulačního systému a snížení nutnosti chirurgické reintervence. Celková pravděpodobnost setrvalé epikardiální stimulace byla 76,1 % po 10 letech kardiostimulace, zvýšila se v posledních letech sledovaného období (po r. 2000, $P = 0,040$) a umožnila odsunout nutnost transvenózní stimulace do významně vyššího věku. Žádný z pacientů nezemřel z důvodu selhání stimulačního systému.

4.2. Differential effects of the site of permanent epicardial pacing on left ventricular synchrony and function in the young: implications for lead placement.

Cílem práce bylo porovnat vliv stimulace pravé (PK) a levé (LK) komory na synchronii kontrakce a systolickou funkci systémové LK. Do studie bylo zahrnuto 32 dětí s úplnou vrozenou ($n = 15$) nebo chirurgickou ($n = 17$) atrioventrikulární bloádou. Ejekční frakce LK a frakční zkrácení LK byly významně nižší ve skupině pacientů stimulovaných z volné stěny PK v porovnání s pacienty stimulovanými z hrotu LK nebo PK. Hodnoty parametrů dyssynchronie (interventricular mechanical delay [IVMD], septal to posterior wall motion delay [SPWMD], septal to lateral mechanical delay [SLMD]) byly naopak významně nižší u skupiny stimulovaných z hrotu LK v porovnání se skupinou stimulovaných z volné stěny PK. Ejekční frakce LK negativně korelovala se SPWMD ($R^2 = 0,454$, $P < 0,001$) a SLMD ($R^2 = 0,320$, $P < 0,001$). Stimulace z volné stěny PK ($P = 0,014$) a SPWMD ($P = 0,044$) byly v multivariátní analýze negativními prediktory ejekční frakce LK.

4.3. Impact of the permanent ventricular pacing site on left ventricular function in children: a retrospective multicentre survey.

Do multicentrické retrospektivní observační studie bylo zahrnuto 297 pacientů ve věku <18 let se strukturálně normálním srdcem a trvalou kardiostimulací pro atrioventrikulární bloádu. Vstupním kritériem byla převažující komorová stimulace (> 70 % stimulovaných stahů) a trvání stimulace > 1 rok. Pacienti byli rozděleni do skupin dle místa stimulace – pravá komora (PK) epikardiálně (RVepi, $n = 147$), PK endokardiálně

(RVendo, n = 113) a levá komora (LK) epikardiálně (LVepi, n = 37). Pro hodnocení jednotlivých parametrů byla použita echokardiografická vyšetření při poslední ambulantní kontrole. Frakční zkrácení LK ve skupině LVepi ($39 \pm 5 \%$) bylo významně vyšší než ve skupinách RVendo ($33 \pm 7 \%$, $P < 0,001$) a RVepi ($35 \pm 8 \%$, $P = 0,001$), bez významného rozdílu mezi RVendo a RVepi ($P = 0,275$). Subnormální ejekční frakce LK ($< 50 \%$) byla přítomna u 17/69 (25 %) pacientů ve skupině RVendo a 10/35 (29 %) ve skupině RVepi. Ejekční frakce LK $\geq 50 \%$ byla u 17/18 (94 %) pacientů ve skupině LVepi. Místo trvalé kardiostimulace je tedy u dětí s izolovanou AV blokádou významným faktorem pro zachování funkce LK.

4.4. Permanent cardiac pacing in children: choosing the optimal pacing site: a multicenter study.

Retrospektivní a průřezová observační studie hodnotící vliv místa komorové stimulace na synchronii kontrakce a funkci levé komory (LK) u dětí (n = 178) se strukturálně normálním srdcem vyžadujících trvalou kardiostimulaci pro atrioventrikulární blokádu. Mechanická synchronie a funkce LK byly významně ovlivněny místem stimulace a byly významně vyšší u pacientů stimulovaných z hrotu LK/laterální stěny LK. Dyssynchronie LK inverzně korelovala s ejekční frakcí LK ($R = 0,80$, $P = 0,031$). Stimulace z výtokového traktu pravé komory/laterální stěny PK byla významným prediktorem snížené funkce LK (ejekční frakce LK $< 45 \%$, OR = 10,72, 95% CI 2,07 – 55,60, $P = 0,005$), zatímco stimulace z hrotu LK/laterální stěny LK byla spojena se zachováním funkce LK (ejekční frakce LK $\geq 55 \%$, OR = 8,26, 95% CI 1,46 – 47,62, $P = 0,018$). Místo stimulace bylo jediným významným ($P < 0,0001$) prediktorem frakce zkrácení a ejekční frakce LK v multivariátní analýze.

5. Diskuse

Kardiostimulace u dětí má svá specifika vyplývající z řady faktorů, z nichž nejdůležitějšími jsou věk pacientů, fyzický růst, častá přítomnost strukturální vrozené srdeční vady, omezený žilní přístup do srdce (malý průsvit cévy, případně anatomické cévní anomálie) a riziko žilní trombózy (v přítomnosti stimulační elektrody). Rychlý technický rozvoj jednotlivých komponent stimulačního systému (mj. nových typů epikardiálních stimulačních elektrod), spojený s jejich příznivějším dlouhodobým přežíváním/funkčností, významně zvýšil možnosti ochrany cévního přístupu do srdce odložením nutnosti transvenózního zavedení stimulačních elektrod do vyššího věku. Epikardiální přístup je dále spojen s významně větší možností výběru stimulačního místa, než je tomu v případě transvenózní stimulace, rutinně používané u dospělých pacientů a starších dětí (s absencí komplexní strukturální srdeční vady). Vzhledem ke skutečnosti, že konvenční stimulace subpulmonální komory vede v důsledku elektromechanické dyssynchronie u části pacientů k rozvoji dysfunkce systémové komory (stimulací indukovaná kardiomyopatie), patří nalezení stimulačního místa, u kterého by bylo riziko selhání systémové komory eliminováno nebo významně sníženo, mezi zásadní priority v oblasti trvalé kardiostimulace. Výběr stimulačního místa by měl být veden úvahou o hemodynamických důsledcích chronické stimulace, zejména v situaci, kdy předpokládaná doba této terapie dosahuje desítek let.

Dlouhodobé přežívání epikardiálních stimulačních elektrod bývalo v minulosti významně nižší v porovnání s elektrodami transvenózními, zejména u dětských pacientů a v přítomnosti vrozené strukturální srdeční vady.⁸⁴ Zavedením epikardiálních elektrod s postupným uvolňováním steroidů byly výhody transvenózních elektrod ve smyslu vývoje stimulačního prahu a přežívání generátoru kardiostimulátoru prakticky eliminovány.^{85,86} Některé

vlastnosti epikardiálních elektrod byly do jisté míry dány jejich unipolárním charakterem (vyšší stimulační práh, nižší impedance elektrody, větší odběr proudu a nižší přežívání generátoru).⁸⁴ Naše studie jako první prokázala větší přežívání (ve smyslu absence nutnosti chirurgické reintervence) v pediatrické praxi nejčastěji používaného typu bipolárních stimulačních elektrod v porovnání s unipolárními elektrodami téhož výrobce. Důvodem je robustnější design bipolárních elektrod a zejména možnost přepnutí polarity stimulace z bipolární do unipolární v případě poškození zevního vodiče elektrody. Dále jsme pozorovali významné zvýšení celkové pravděpodobnosti setrvalé epikardiální stimulace (absence nutnosti konverze na částečný či úplný transvenózní stimulační systém) v recentní implantační periodě (po r. 2000). Rovněž v multivariátní analýze byla recentní implantační éra (kromě mužského pohlaví) jediným faktorem ovlivňujícími nutnost konverze na transvenózní systém. Věk pacientů v době implantace nebyl z tohoto hlediska významným faktorem a tedy i malé děti profitovaly z epikardiálního přístupu ve smyslu absence nutnosti časně konverze na transvenózní stimulační systém.

Použití moderních bipolárních steroidních elektrod a specifické programovatelné funkce zaměřené na snížení stimulační energie (AutoCapture™) byly ve shodě s dříve publikovanými daty^{85,87} identifikovány jako významné faktory pozitivně ovlivňující životnost baterie kardiostimulátoru. Potvrdili jsme nálezy předchozích prací^{88,89} uvádějících několikanásobné snížení rizika poruchy elektrody charakteru exit bloku při použití steroidních elektrod.

Oproti dosavadním studiím umožnily naše další práce posoudit dlouhodobý vliv řady specifických stimulačních míst na rozvoj stimulací indukované kardiomyopatie. Mezinárodní průřezová observační studie zahrnula dosud největší počet dětí se strukturálně normálním srdcem vyžadujících trvalou antibradykardickou stimulaci a je první svého druhu, poukazující na významné rozdíly vlivu stimulačního místa na mechanickou synchronii a funkci LK u těchto

pacientů. Ve shodě s předchozími studii zaměřenými na patofyziologický podklad stimulací indukované dyssynchronie^{12,25,55,56,78} a rovněž ve shodě s předchozími klinickými studii^{90,91,92} jsme prokázali významný vliv místa stimulace na parametry mechanické synchronie a systolické funkce LK, přičemž jako optimální, stran zachování těchto parametrů, se z dlouhodobého hlediska jeví stimulace hrotu LK, případně její volné stěny. Stimulace volné stěny PK byla naopak, v souladu s dříve publikovanou studií,⁶⁰ nejvíce spojena s rozvojem dyssynchronie kontrakce a snížením funkce LK u pacientů v porovnání s dobou před zavedením kardiostimulace. Ve shodě s dříve publikovanou studií⁹³ jsme rovněž neprokázali výhodnost necílené stimulace interventrikulárního septa PK oproti hrotu PK. Výsledky naší studie poukazují na možnost stimulace LK jako možné alternativy k primárně biventrikulární stimulaci, která bývá často zvažována v rámci prevence stimulací indukované kardiomyopatie u dospělých pacientů vyžadujících chronickou kardiostimulaci.⁹⁴

V konečném důsledku naše studie vedou k jednoznačnému doporučení použití hrotu LK, případně její volné stěny, pro antibradykardickou stimulaci u dětí s perspektivou doživotní kardiostimulace (u kterých je zvažován epikardiální přístup při jejím zavedení), a to nezávisle na etiologii atrioventrikulární blokády (vrozená nebo chirurgická po předchozí operaci strukturální srdeční vady). Volná stěna pravé komory a její výtokový trakt jsou naopak nevhodnými místy z hlediska dlouhodobého zachování funkce LK. Stimulace bazální stěny LK vede k obrácenému obrazu aktivace LK (s časnou aktivací volné stěny LK a opožděnou kontrakcí septa) a neměla by tedy být upřednostňována před stimulací hrotu LK. U transvenózních elektrod je hrot PK přijatelným místem stimulace, avšak vyžadujícím dlouhodobé pravidelné sledování funkce LK.

Je pravděpodobné, že naše práce mohou v budoucnu přispět i ke tvorbě strategie při trvalé kardiostimulaci u dospělých pacientů, zejména v souvislosti s některými nově se objevujícími možnostmi techniky trvalé kardiostimulace (leadless pacing apod.).

Výsledky studií, které jsou součástí této disertační práce, byly zahrnuty do několika mezinárodních doporučení týkajících se přístupu k dětským pacientům se srdečním selháním⁹⁵ nebo poruchami rytmu⁹⁶ a dospělým pacientům s vrozenou srdeční vadou.⁹⁷

6. Závěry

- 6.1. Pravděpodobnost trvání epikardiální stimulace je u dětí – s využitím modernizovaných komponent stimulačních systémů a specifických programovatelných funkcí kardiostimulátorů - vysoká a umožňuje odsunout nutnost zavedení transvenózní stimulace do významně vyššího věku.
- 6.2. Chronická konvenční stimulace ze subpulmonální pravé komory, zejména její volné stěny a výtokového traktu, je spojena s významnější elektromechanickou dyssynchronií a vyšším rizikem rozvoje stimulací indukované kardiomyopatie. Naproti tomu hrot (případně volná stěna) levé komory je vhodným místem pro trvalou stimulaci komor u dětí a jeho využitím lze významným způsobem omezit riziko vzniku stimulací indukované kardiomyopatie.

Provedenými studiemi jsme potvrdili hypotézy této práce.

7. Použitá literatura

1. Prinzen F.W., Peschar M., 2002. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25(4):484-498.
2. Myerburg R.J. et al., 1972. Physiology of canine intraventricular conduction and endocardial excitation. *Circ Res* 1972;30(2):217–243.
3. Scher A.M. et al., 1953. Spread of electrical activity through the wall of the ventricle. *Circ Res* 1953;1(6):539–547.
4. Scher A.M. et al., 1955. Activation of the interventricular septum. *Circ Res* 1955;3:56–64.
5. Durrer D. et al., 1970. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 1970;41(6):899–912.
6. Burchell H.B. et al., 1952. Studies on the spread of excitation through the ventricular myocardium. *Circulation* 1952;6(2):161–171.
7. Sodi-Pallares D. et al., 1955. The activation of the free left ventricular wall in the dog's heart. *Am Heart J* 1955;49(4):587–602.
8. Spach M.S., Barr R.C., 1975. Ventricular intramural and epicardial potential distributions during ventricular activation and repolarization in the intact dog. *Circ Res* 1975;37(2):243–257.
9. Hoffman B.F. et al., 1959. Direct measurement of conduction velocity in in situ specialized conduction system of mammalian heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1959;102:55–57.

10. Vassallo J.A. et al., 1984. Endocardial activation of left bundle branch block. *Circulation* 1984;69(5):914–923.
11. Durrer D., Roos J.P., 1967. Epicardial excitation of the ventricles in a patient with a Wolff-Parkinson-White syndrome (type B). *Circulation* 1967; 35(1):15.
12. Wyman B.T. et al., 1999. Mapping propagation of mechanical activation in the paced heart with MRI tagging. *Am J Physiol* 1999;276(3):H881-91.
13. Spach M.S., Barr R.C., 1975. Analysis of ventricular activation and repolarization from intramural and epicardial potential distributions for ectopic beats in the intact dog. *Circ Res* 1975;37(6):830–843.
14. Lister J.W. et al., 1964. Effect of pacemaker site on cardiac output and ventricular activation in dogs with complete heart block. *Am J Cardiol* 1964;14:494–503.
15. Vassallo J.A. et al., 1986. Left ventricular endocardial activation during right ventricular pacing: effect of underlying heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(6):1228–1233.
16. Prinzen F.W. et al., 1992. The time sequence of electrical and mechanical activation during spontaneous beating and ectopic stimulation. *Eur Heart J* 1992;13(4):535–543.
17. Frazier D.W. et al., 1988. Transmural activations and stimulus potentials in three dimensional anisotropic canine myocardium. *Circ Res* 1988;63(1):135–146.
18. Myerburg R.J. et al., 1978. The role of canine superficial ventricular fibers in endocardial impulse conduction. *Circ Res* 1978;42(1):27–35.
19. Prinzen F.W. et al., 1990. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol* 1990;259(2):H300-8.
20. Delhaas T. et al., 1994. Regional fibre stress-fibre strain area as estimate of regional oxygen demand in the canine heart. *J Physiol* 1994;477(3):481–496.

21. Beppu S. et al., 1997. Functional myocardial perfusion abnormality induced by left ventricular asynchronous contraction: Experimental study using myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(7):1632–1638.
22. Rosenbush S.W. et al., 1982. Sequence and timing of ventricular wall motion in patients with bundle branch block. *Circulation* 1982;66(5):113–119.
23. Karpawich P.P. et al., 1999. Altered cardiac histology following apical right ventricular pacing in patients with congenital atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22(9):1372-1377.
24. Prinzen F.W., 1999. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(6):1735-1742.
25. Van Oosterhout M.F. et al., 2002. Relation between local myocardial growth and blood flow during chronic ventricular pacing. *Cardiovasc Res* 2002;53(4):831-840.
26. Park R.C. et al., 1985. Effect of alteration of left ventricular activation sequence on the left ventricular end-systolic pressure-volume relation in closed-chest dogs. *Circ Res* 1985;57(5):706–17.
27. Heyndrickx G.R. et al., 1988. Effects of asynchrony on myocardial relaxation at rest and during exercise in conscious dogs. *Am J Physiol* 1988;254(5):H817–22.
28. Van Oosterhout M.F. et al., 1988. Asynchronous electrical activation induces inhomogeneous hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation* 1988;98(6):588–595.
29. Prinzen F.W. et al., 1995. Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electrical activation. A study in patients with left bundle branch block and in dogs with ventricular pacing. *Am Heart J* 1995;130(5):1045–1053.

30. Adomian G.E., 1986. Myofibrillar disarray produced in normal hearts by chronic electrical pacing. *Am Heart J* 1986;112(1):79–83.
31. Lee M.A. et al., 1994. Effects of long-term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(1):225–232.
32. Karpawich P.P., 2006. Chronic right ventricular pacing and cardiac performance: the pediatric perspective. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29(6):298-315.
33. Moak J.P. et al., 2001. Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):238-242.
34. Andersen H.R. et al., 1997. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997;350(9086):1210–1216.
35. Nielsen J.C. et al., 1998. Heart failure and echocardiographic changes during long-term follow-up of patients with sick-sinus syndrome randomized to single-chamber atrial or ventricular pacing. *Circulation* 1998;97(10):987–995.
36. Maurer G. et al., 1984. Two-dimensional echocardiographic contrast assessment of pacing-induced mitral regurgitation: relation to altered regional left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1984;3(4):986–991.
37. Little W.C. et al., 1982. Mechanism of abnormal interventricular septal motion during delayed left ventricular activation. *Circ Res* 1982;65(7):1486–1490.
38. Tse H-F, Lau C-P, 1997. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(4):744–9.

39. Lin J.M. et al., 2010. Left ventricular extracellular matrix remodeling in dogs with right ventricular apical pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21(10):1142-9.
40. Spragg D. et al., 2005. Abnormal conduction and repolarization in late-activated myocardium of dyssynchronously contracting hearts. *Cardiovascular Research* 2005;67(1):77-86.
41. Chakir K. et al., 2008. Reversal of global apoptosis and regional stress kinase activation by cardiac resynchronization. *Circulation* 2008;117(11):1369-1377.
42. Ravassa S. et al., 2010. Cardiac resynchronization therapy-induced left ventricular reverse remodelling is associated with reduced plasma annexin A5. *Cardiovascular Research* 2010;88(2):304–313.
43. Zile M.R. et al., 1987. Right ventricular pacing reduces the rate of left ventricular relaxation and filling. *J Am Coll Cardiol* 1987;10(3):702–709.
44. Henning R.J., Levy M.N., 1991. Effects of autonomic nerve stimulation, asynchrony, and load on dP/dTmax and on dP/dTmin. *Am J Physiol* 1991;260(4):H1290-8.
45. Blaustein A.S., Gaasch W.H., 1983. Myocardial relaxation. VI. Effects of beta-adrenergic tone and asynchrony on LV relaxation rate. *Am J Physiol* 1983;244(3):H417-22.
46. Brutsaert D.L., Sys S.U., 1989. Relaxation and diastole of the heart. *Physiol Rev* 1989;69(4):1228–1301.
47. Starzl T.E. et al., 1955. The effects of repetitive electric cardiac stimulation in dogs with normal hearts, complete heart block and experimental cardiac arrest. *Circulation* 1955;11(6):952–962.

48. Daggett W.M. et al., 1970. Relative contribution of the atrial systole-ventricular systole interval and of patterns of ventricular activation to ventricular function during electrical pacing of the dog heart. *Circ Res* 1970;27(1):69–79.
49. Samet P. et al., 1968. Hemodynamic consequences of sequential atrioventricular pacing. *Am J Cardiol* 1968;21(2):207–212.
50. Mehta D. et al., 1989. Optimal atrioventricular delay at rest and during exercise in patients with dual chamber pacemakers: A non-invasive assessment by continuous wave Doppler. *Br Heart J* 1989;61(2):161–166.
51. Kosowsky B.D. et al., 1968. Re-evaluation of the atrial contribution to ventricular function. *Am J Cardiol* 1968;21(4):518–524.
52. Gilmore J.P. et al., 1963. Synchronicity of ventricular contraction: Observations comparing haemodynamic effects of atrial and ventricular pacing. *Br Heart J* 1963;25:299–307.
53. De Cock C.C. et al., 1998. Hemodynamic benefits of right ventricular outflow tract pacing: comparison with right ventricular apex pacing. *PACE* 1998;21(3):536–541.
54. Touiza A. et al., 2001. Long-term left ventricular pacing assessment and comparison with biventricular pacing in patients with severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):1966–1970.
55. Wanagt W.Y. et al., 2004. The left ventricular apex is the optimal site for pediatric pacing: correlation with animal experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27(6):837–843.
56. Prinzen F.W. et al., 1998. Optimization of ventricular function by improving the activation sequence during ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21(11):2256–2260.

57. Michaelson M. et al., 1997. Natural history of congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20(8):2098–2101.
58. Epstein A.E. et al., 2008. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2008; 5(6):e1-62.
59. Kim J.J. et al., 2007. Ventricular function and long-term pacing in children with congenital complete atrioventricular block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(4):373-377.
60. Gebauer R.A. et al., 2009. Predictors of left ventricular remodeling and failure in right ventricular pacing in the young. *Eur Heart J* 2009;30(9):1097-1104.
61. Peschar M. et al., 2003. Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(7):1218-1226.
62. Nelson C.S. et al., 2000. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000;102(25):3053–3059.
63. Blanc J-J. et al., 2004. Midterm benefits of left univentricular pacing in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2004;109(14):1741-1744.
64. Touiza A. et al., 2001. Long-term left ventricular pacing: assessment and comparison with biventricular pacing in patients with severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1966-1970.
65. Vanagt W.Y. et al., 2007. Reversal of pacing-induced heart failure by left ventricular apical pacing. *N Engl J Med* 2007;357(25):2637-2638.
66. Cazeau S. et al., 1994. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17(11):1974-1979.

67. Abraham W.T. et al., 2002. Cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure. N Engl J Med 2002;346(24):1845-1853.
68. Bristow M.R. et al., 2004. Cardiac-resynchronization therapy with or without implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004;350(21):2140-2150.
69. Cleland J.G. et al, 2005. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005;352(15):1539-1549.
70. Linde C. et al., 2008. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. J Am Coll Cardiol 2008;52(23):1834-1843.
71. Moss A.J. et al., 2009. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med 2009;361(14):1329-1338.
72. Tang A.S. et al., 2010. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med 2010;363(25):2385-2395.
73. Gregoratos G. et al., 2002. ACC/AHA/NASPE 2002 guidelines update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. Circulation 2002;106(16):2145-2161.
74. Daubert J.C. et al., 2006. Cardiac resynchronization therapy in heart failure: current status. Heart Fail Rev 2006;11(2):147-154.
75. Laurenzi F. et al., 2007. Biventricular upgrading in patients with conventional pacing system and congestive heart failure: results and response predictors. Pacing Clin Electrophysiol 2007;30(9):1096-1104.

76. Vanderheyden M et al., 2008. Myocardial gene expression in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy responders versus nonresponders. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(2):129–136.
77. Mullens W. et al., 2008. Early and late effects of cardiac resynchronization therapy on force-frequency relation and contractility regulating gene expression in heart failure patients. *Heart Rhythm* 2008;5(1):52-59.
78. Salameh A. et al. 2012. Right or left ventricular pacing in young minipigs with chronic atrioventricular block: long-term in-vivo cardiac performance, morphology, electrophysiology and cellular biology. *Circulation* 2012;125(21):2578-87.
79. Brignole M et al., 2013. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34(29):2281-329.
80. Epstein A.E. et al., 2012. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Circulation* 2012;126(14):1784-1800.
81. Janoušek J. et al., 2009. Cardiac resynchronization therapy in paediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart* 2009;95(14):1165–1171.
82. Cecchin F et al., 2009. Cardiac resynchronization therapy (and multisite pacing) in pediatrics and congenital heart disease: five years experience in a single institution. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20(1):58–65.

83. Dubin A.M. et al., 2005. Resynchronization therapy in pediatric patients and congenital heart disease, an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(12):2277–2283.
84. Fortescue E.B. et al., 2004. Patient, procedural, and hardware factors associated with pacemaker lead failures in pediatrics and congenital heart disease. *Heart Rhythm* 2004;1(2):150-159.
85. Fortescue E.B. et al., 2005. Comparison of modern steroid-eluting epicardial and thin transvenous pacemaker leads in pediatric and congenital heart disease patients. *J Intel Card Electrophysiol* 2005;14(1):27-36.
86. Tomaske M. Et al., 2008. A 12-year experience of bipolar steroid-eluting epicardial pacing leads in children. *Ann Thorac Surg* 2008;85(5):1704–11.
87. Bauersfeld U. et al., 1999. Low-energy epicardial pacing in children: the benefit of autcapture. *Ann Terac Surf* 1999;68(4):1380-3.
88. Cohen M.I. et al., 2001. Permanent epicardial pacing in pediatric patients: seventeen years of experience and 1200 outpatient visits. *Circulation* 2001;103(21):2585-90.
89. Sachweh J.S. et al., 2000. Twenty years experience with pediatric pacing: epicardial and transvenous stimulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17(4):455-61.
90. van Geldorp I.E. et al., 2009. Chronic left ventricular pacing preserves left ventricular function in children. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(2):125–132.
91. Vanagt W.Y. et al., 2005. Acute hemodynamic benefit of left ventricular apex pacing in children. *Ann Thorac Surg* 2005;79(3):932-6.
92. Tomaske M. et al., 2009. Preserved cardiac synchrony and function with single-site left ventricular epicardial pacing during midterm follow-up in paediatric patients. *Europace.* 2009;11(9):1168–1176.

93. Mills R.W. et al., 2009. Left ventricular septal and left ventricular apical pacing chronically. maintain cardiac contractile coordination, pump function and efficiency. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(5):571–579.
94. Chan J.Y. et al., 2011. Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2-year results of the PACE trial. *Eur Heart J* 2011;32(20):2533-2540.
95. Rosenthal D.N. et al. 2014. Electrophysiology in heart failure. In: Kirk,R. Dipchand,A.I. Rosenthal,D.N. (eds): ISHLT Guidelines for the care of pediatric heart failure. UAB Printing, University of Alabama at Birmingham Division of Cardiothoracic Surgery, Birmingham, Alabama, 2014, pp. 150-158.
96. Brugada J. et al., 2013. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace* 2013;15(9):1337-82.
97. Khairy P. et al., 2014. PACES/HRS Expert consensus statement on the recognition and management of arrhythmias in adult congenital heart disease. *Heart Rhythm* 11(10):e102-65.

7. Seznam zkratek

PK: pravá komora

LK: levá komora

EF: ejekční frakce

SRL: srdeční desynchronizační léčba

AV: atrioventrikulární

IVS: interventrikulární septum

NYHA: New York Heart Association

IVMD: interventricular mechanical delay

SPWMD: septal to posterior wall motion delay

SLMD: septal to lateral mechanical delay

9. Seznam publikací

Publikace, které jsou podkladem disertační práce (vše s IF):

1. Gebauer R.A., Tomek V., **Kubuš P.**, Rázek V., Matějka T., Salameh A., Kostelka M., Janoušek J. Differential effects of the site of permanent epicardial pacing on left ventricular synchrony and function in the young: implications for lead placement. *Europace* 2009;11(12):1654-1659. IF: 1,87.
2. van Geldorp I.E., Delhaas T., Gebauer R.A., Frias P., Tomaske M.; Friedberg M.K., Tisma-Dupanovic S., Elders J., Früh A., Gabbarini F., **Kubuš P.**, Illikova V., Tsao S., Blank A.C., Hiippala A., Sluysmans S., Karpawich P., Clur S.A., Ganame X., Collins K., Dann G., Thambo J.B., Trigo C., Nagel B., Papagiannis J., Rackowitz A., Marek J., Nürnberg J.H., Prinzen F.W., Janousek J. Impact of the permanent ventricular pacing site on left ventricular function in children: a retrospective multicentre survey. *Heart* 2011;97(24):2051-5. IF: 4,71.
3. **Kubuš P.**, Materna O., Gebauer R.A., Matějka T., Gebauer R., Tláškal T., Janoušek J.: Permanent epicardial pacing in children: long-term results and factors modifying outcome. *Europace* 2012;14(4):509-14. IF: 2,77.
4. Janousek J., van Geldorp I.E., Krupicková S., Rosenthal E., Nugent K., Tomaske M., Früh A., Elders J., Hiippala A., Kerst G., Gebauer R.A., **Kubuš P.**, Frias P., Gabbarini F., Clur S.A., Nagel B., Ganame J., Papagiannis J., Marek J., Tisma-Dupanovic S., Tsao S., Nürnberg J.H., Wren C., Friedberg M., de Guillebon M., Volaufova J., Prinzen F.W., Delhaas T. Permanent cardiac pacing in children: choosing the optimal pacing site: a multicenter study. *Circulation* 2013;127(5):613-23. IF: 15,2.

Publikace bez vztahu k disertační práci:

A. publikace s IF

1. Andršová I., Valášková I., **Kubuš P.**, Vít P., Gaillyová R., Kadlecová J., Maňousková L., Novotný T. Clinical characteristics and mutational analysis of the RyR2 gene in seven Czech families with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35(7):798-803. IF: 1,58.
2. **Kubuš P.**, Materna O., Tax P., Tomek V., Janoušek J. Successful permanent resynchronization for failing right ventricle after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2014;130(22):e186-e190. IF: 14,95.
3. Janoušek J., **Kubuš P.** What's new in cardiac pacing in children. *Curr Opin Cardiol* 2014;29(1):76-82. IF: 2,56.
4. **Kubuš P.**, Vít P., Gebauer R.A., Materna O., Janoušek J. Electrophysiologic profile and results of invasive risk stratification in asymptomatic children and adolescents with the Wolff-Parkinson-White electrocardiographic pattern. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7(2):218-223. IF: 5,95.
5. **Kubuš P.**, Vít P., Gebauer R.A., Zaoral L., Peichl P., Fiala M., Janoušek J. Long-term results of paediatric radiofrequency catheter ablation: a population-based study. *Europace* 2014;16(12):1808-13. IF: 3,05.
6. Kang K.T., Potts J.E., Radbil A.E., La Page M.J., Papagiannis J., Garnreiter J.M., **Kubuš P.**, Kantoch M.J., Von Bergen N.H., Fourier A., Coté J.M., Paul T., Anderson C.C., Cannon B.C., Miyake C.Y., Blaufox A.D., Etheridge S.P., Sanatani S. Permanent junctional reciprocating tachycardia in children: a multicenter experience. *Heart Rhythm* 2014;11(8):1426-32. IF: 4,56.

7. Materna O., **Kubuš P.**, Janoušek J. Right ventricular resynchronization in a child with the hypoplastic left heart syndrome. *Heart Rhythm*. 2014;11(12):2303-5. IF: 4,92.
8. Roston T.M., Vinocur J.M., Maginot K.R., Mohammed S., Salerno J.C., Etheridge S.P., Cohen M., Hamilton R.M., Pflaumer A., Kanter R.J., Potts J.E., LaPage M.J., Collins K.K., Gebauer R.A., Temple J.D., Batra A.S., Erickson C., Miszczak-Knecht M., **Kubuš P.**, Bar-Cohen Y., Kantoch M., Thomas V.C., Hessling G., Anderson C., Ming-Lon Young, Cabrera Ortega M., Lau Y.R., Johnsrude C.L., Fournier A., Kannankeril P.J., Sanatani S. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: an analysis of therapeutic strategies and outcomes from an international multicenter registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8(3):633-642. IF: 5,42.
9. Janoušek J., Kovalev I.A., **Kubuš P.**, Chernyshev A.A., Krivoshchekov E.V., Krivolapov S.N., Sokolov A.A.: Cardiac resynchronization therapy in the treatment of heart failure in children. *Kardiologia* 2015;55(2):87-95. IF: 0,21

B. publikace bez IF

1. **Kubuš P.**, Janoušek J. Poruchy srdečního rytmu u novorozenců. *Neonatologické listy* 2010;2:3-13.
2. Novotný T., **Kubuš P.**, Vít P., Floriánová A., Dohnalová I., Valášková I., Kadlecová J., Gaillyová R., Švandová E., Špinar J. Klinická charakteristika tří českých rodin s katecholaminergní polymorfní komorovou tachykardií a pilotní výsledky mutační analýzy genu RyR2. *Cor Vasa* 2010;52:39-42.

3. Slabý K., **Kubuš P.**, Procházka M., Janoušek J., Radvanský J. Kasuistika asymptomatického pacienta se syndromem prodlouženého QT intervalu zachyceného při sportovní prohlídce. Med Sport Boh Slov 2011;20(4):207-214.
4. Procházka M., Slabý K., **Kubuš P.**, Janoušek J., Radvanský J. Syndrom dlouhého QT intervalu chybně diagnostikovaný jako epilepsie – kazuistika. Med Sport Boh Slov 2011;20(4):215-221.
5. Slabý K., **Kubuš P.** Jak správně měřit QTc interval. Med Sport Boh Slov 2011;20(4):222-225.
6. **Kubuš P.**, Janoušek J. Sudden cardiac death in children and young adults – epidemiology and prevention. Cor Vasa 2012;54:223-226.
7. Janota J., et al. Neonatologie. 1. vyd. Praha: Mladá Fronta 2013. Kapitola 7, **Kubuš P.**: Arytmie, str. 42-51.
8. Slabý K., Procházka M., Janoušek J., **Kubuš P.**, Radvanský J. EKG pravítka pro grafický odečet korigovaného QT intervalu. Med Sport Boh Slov 2013;22:91-95.
9. Slabý K., Procházka M., Janoušek J., **Kubuš P.**, Radvanský J. Validace EKG pravítka pro screening prodloužení korigovaného QT intervalu u zdravých a pacientů se syndromem dlouhého QT intervalu. Med Sport Boh Slov 2013;22:30-31.
10. Hojerová J., Spurná O., **Kubuš P.** Zkušenosti s implantabilními kardioverter-defibrilátory u dětí do deseti let věku v Dětském kardiocentru. Cor Vasa 2014;56:362-364.
11. Materna O., **Kubuš P.**, Janoušek J. Right atrial diverticulum associated with the Wolff-Parkinson-White syndrom in a child. Cor Vasa 2014;56:e519-e522.
12. **Kubuš P.** Poruchy srdečního rytmu u dětí. Pediatrie pro praxi 2014;15(4):216-221.

13. Janoušek J., et al. EKG a dysrytmie v dětském věku. 2. vyd. Praha: Grada 2014.

Kapitola 12, **Kubuš P.**: Flutter síní, str. 149 – 158.

14. Janoušek J., et al. EKG a dysrytmie v dětském věku. 2. vyd. Praha: Grada 2014.

Kapitola 13, **Kubuš P.**: Fibrilace síní, str. 159 - 162.

15. Slabý K., Procházka M., **Kubuš P.** Preventivní vyšetření sportovců se zaměřením

na klidové EKG. Čes-slov Pediat 2015;70(3):161-165.