

**Metoda neinvazivního stanovení  
velikosti atriální kontribuce  
ze signálu pulzní oxymetrie  
a její využití v klinické stimulační praxi**

**MUDr. Miroslav Měšťan**

Školitel: prof. MUDr. Jiří Kvasnička, CSc.

Katedra vnitřního lékařství  
Lékařská fakulta v Hradci Králové  
Univerzita Karlova v Praze  
vedoucí katedry: prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

**Disertační práce**

červen 2005

Práce vznikla formou interního i kombinovaného postgraduálního studia

## **Poděkování**

Jmenovitě bych chtěl na tomto místě poděkovat dvěma osobám.

První z nich je má žena MUDr. Petra Měšťanová, která mě nepřestala podporovat ani v nejtěžších chvílích našeho společného života.

Dále zde děkuji mému školiteli, panu prof. MUDr. Jiřímu Kvasničkovi, CSc. Chtěl bych mu poděkovat za vybrané téma, které pro mě bylo velice atraktivní s ohledem na míru využití výpočetní techniky, za cenné rady, ale především za tvůrčí prostor a vysokou míru svobody při řešení konkrétních situací při výzkumu.

Výsledky publikované v této práci by samozřejmě nevznikly bez podpory řady dalších lidí. Záměrně je nezmiňuji jmenovitě z obavy, abych kohokoli z nich neoprávněně nevynechal. Proto zde děkuji těm pracovištím a firmám, které nám pomohly dosáhnout cíle:

Z I. interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové se na práci nejvíce podíleli lékaři, sestry, inženýři a technici kardiostimulačního střediska. Nemohu nepoděkovat i lékařům a sestrám standardních oddělení stejného pracoviště, kteří nám pomáhali starat se o pacienty v letech 1996 až 1999.

Z Fakultní nemocnice v Hradci Králové dále děkuji pracovníkům dnes už neexistujícího Oddělení kardiovaskulární a pulmonální diagnostiky a dále Oddělení nukleární medicíny, kteří také zásadní měrou přispěli ke splnění naplánovaných úkolů. Děkuji také všem lidem připomínkujícím statistické zpracování výsledků z Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze.

Mimo Hradec Králové se na výzkumu podílela kardiostimulační pracoviště Nemocnice Na Homolce v Praze a z Okresní nemocnice v Ústí nad Orlicí. I jim patří můj dík.

Za softwarovou spolupráci vděčíme firmám Medisap, s r.o. z Prahy, VÚMS Praha a autorům programu Famulus. Z nich děkuji zejména panu asistentu RNDr. Miloši Sobotkovi, CSc. z MFF UK v Praze, který na naši žádost vytvořil do programu Famulus procedury usnadňující automatizaci celého měření.

Nelze zapomenout na materiální podporu výzkumu. Úkoly jsme řešili v rámci dvou grantových projektů IGA MZ ČR, a to č. 3677-3/1996 a č. NA/5403-3 z roku 1999. Chci zde poděkovat i zástupcům IGA MZ ČR za důvěru a přidělení finančních prostředků na oba výzkumy.

## Obsah

Poděkování .....	2
Obsah .....	3
Seznam obrázků.....	6
Seznam tabulek.....	7
Seznam zkratk.....	8
1. Úvod .....	11
1.1. Funkce síní .....	11
1.2. Definice atriální kontribuce .....	14
1.3. Pro které pacienty má atriální kontribuce význam? Je režim DDD skutečně lepší než VVI(R) stimulace?.....	16
1.4. Definice optimálního AV intervalu .....	19
1.5. Současný stav optimalizace AV intervalu v kardiostimulační praxi.....	22
1.6. Ovlivnění velikosti atriální kontribuce přidruženými chorobami.....	23
1.7. Kontinuální monitorace saturace krve kyslíkem pulzním oxymetrem, grafický průběh signálu .....	25
2. Cíle práce .....	29
3. Metody.....	30
3.1. Kardiostimulátory a jejich programace.....	30
3.1.1. Používané kardiostimulační režimy .....	31
3.1.2. Ostatní parametry kardiostimulátorů .....	32
3.2. Hmotnost .....	33
3.3. Neinvazivní měření krevního tlaku.....	33
3.4. Zátěžové testování .....	33
3.5. Transtorakální echokardiografie .....	35
3.6. Izotopová ventrikulografie.....	35
3.7. Dotazník na kvalitu života (QOL) .....	36
3.8. Statistické zpracování dat.....	36
3.8.1. Srovnání metod stanovení indexu atriální kontribuce z aortálního krevního tlaku a AKSp.....	36
3.8.2. Hodnocení reprodukovatelnosti měření indexů atriální kontribuce vypočtených z pulzové amplitudy tlaku i ze signálu pulzní oxymetrie .....	37
3.8.3. Hodnocení reprodukovatelnosti hodnot indexů atriální kontribuce vypočtených ze signálu pulzní oxymetrie, získaných z opakovaného měření .....	38
3.8.4. Hodnocení dotazníku na kvalitu života.....	38
3.8.5. Hodnocení změn AKSp po intravenózním podání tekutin a diuretika .....	39
3.8.6. Hodnocení výkonnosti při zátěžovém testování .....	39
3.9. Originální metoda měření indexu atriální kontribuce ze signálu pulzní prstové oxymetrie.....	40
3.9.1. Hardware .....	41
3.9.2. Software.....	42
3.9.3. Měření krevního tlaku.....	46
3.9.4. Registrace signálu pulzní prstové oxymetrie .....	46
3.9.5. Registrace EKG .....	47
3.9.6. Popis metodiky měření.....	47
3.10. Soubory pacientů v jednotlivých fázích výzkumu.....	55

3.10.1. Charakteristika souboru pacientů v etapě vývoje nové metody a srovnání AKSp a AKTK.....	55
3.10.2. Soubor pacientů zařazených do studie ovlivnění velikosti AKSp intravenózně podanými tekutinami a diuretikem .....	56
3.10.3. Soubor pacientů zařazených do studie významu efektivní atriální kontribuce pro sekvenční kardiostimulaci.....	57
3.10.4. Soubor pacientů zahrnutých do analýzy reprodukovatelnosti hodnoty AKSp a vyšetřování závislosti AKSp na AVD .....	58
3.11. Metodika měření vlivu intravenózně podaných tekutin a diuretika na velikost AKSp.....	58
3.12. Design studie hodnocení významu efektivní atriální kontribuce pro sekvenční kardiostimulaci .....	59
4. Výsledky.....	62
4.1. Vývoj metody měření indexu atriální kontribuce ze signálu pulzní oxymetrie .....	62
4.1.1. Limitace metody měření AKSp.....	64
4.1.2. Poznámky k vývoji metody – alternativní způsob určování optimálního AV intervalu .....	65
4.2. Porovnání indexů atriální kontribuce z krevního tlaku a AKSp .....	68
4.2.1. Hodnocení shody AKTK a AKSp.....	69
4.2.2. Určení optimálního AV intervalu s použitím AKTK a AKSp.....	73
4.3. Hodnocení reprodukovatelnosti AKSp.....	75
4.3.1. Hodnocení reprodukovatelnosti v krátkodobém odstupu .....	75
4.3.2. Hodnocení reprodukovatelnosti v odstupu 24 hodin .....	78
4.4. Použití AKSp k nalezení optimálního atrioventrikulárního intervalu.....	83
4.5. Vliv intravenózně aplikovaného diuretika na velikost AKSp.....	88
4.5.1. Hodnocení prvních 16 pacientů v ustáleném stavu, po podání infúze a po diuretiku.....	89
4.5.2. Hodnocení 24 pacientů v ustáleném stavu a po podání diuretika ..	90
4.6. Význam efektivní atriální kontribuce pro sekvenční kardiostimulaci .....	94
4.6.1. Hodnocení subjektivních preferencí stimulačního režimu .....	94
4.6.2. Vztah mezi velikostí AKSp a výkonem na bicyklovém ergometru v obou testovaných stimulačních režimech .....	96
4.6.3. Nežádoucí příhody v průběhu sledování, jejich vztah ke kardiostimulaci a velikosti AKSp.....	100
4.6.4. Vztah velikosti AKSp k věku a vybraným echokardiografickým parametrům.....	102
5. Diskuse.....	105
5.1. Vývoj metody měření indexu atriální kontribuce ze signálu pulzní oxymetrie .....	105
5.1.1. Co je atriální kontribucí ke komorovému plnění a čím se liší od AKSp?.....	105
5.1.2. Čím se liší atriální kontribuce k minutovému srdečnímu výdeji od AKSp?.....	106
5.1.3. Komentář k metodě kvantifikace atriální kontribuce s využitím signálu pulzní oxymetrie.....	112
5.1.4. Hodnoty AKSp a faktory, které jej ovlivňují .....	115
5.1.5. Hodnoty AKSp a jejich ovlivnění délkou AV intervalu.....	121



5.1.6. Diskuse systematického posunu hodnot indexu atriální kontribuce z invazivně měřeného aortálního tlaku a ze signálu pulzní oxymetrie .....	122
5.1.7. Vliv frekvenčních jevů na hemodynamické parametry .....	126
5.2. Možnost optimalizace AV intervalu pomocí AKSp .....	128
5.3. Problematika zátěžového testování stimulovaných pacientů .....	128
5.4. Diskuse výzkumu porovnání stimulačních režimů a vztahu k AKSp...	130
5.4.1. Vztah přidružených onemocnění k intoleranci VVIR stimulace ....	130
5.5. Diskuse nežádoucích účinků .....	131
6. Závěry .....	132
7. Přílohy .....	134
7.1. Příloha 1 - ukázka protokolu vyšetření .....	134
7.2. Příloha 2 – Dotazník na kvalitu života.....	135
8. Seznam literatury.....	137

## Seznam obrázků

obrázek 3-1 Popis postupu odečítání amplitud na křivce signálu pulzní oxymetrie.....	40
obrázek 3-2 Rovnice výpočtu indexu atriální kontribuce.....	41
obrázek 3-3 Odečítání hodnot z grafu pomocí záměrného kříže.....	45
obrázek 3-4 Vzhled obrazovky modelu pro zadávání pacientových dat.....	48
obrázek 3-5 Simultánní zobrazení křivek EKG, TK a SpO <sub>2</sub> .....	49
obrázek 3-6 Zobrazení záznamu EKG, SpO <sub>2</sub> a filtrované první derivace EKG (DerivEKG) s identifikací stimulačních impulzů.....	50
obrázek 3-7 Obrazovka s grafem, výpisem zhodnocení záznamu a uživatelským menu.....	51
obrázek 3-8 Obrazovka hodnocení měření s ATK i SpO <sub>2</sub> , vpravo je simultánní výpis ukazatelů.....	52
obrázek 3-9 Finální obrazovka s vyhodnocením optimálního AV intervalu.....	53
obrázek 3-10 Export grafu závislosti indexu atriální kontribuce na AV intervalu do souboru.....	54
obrázek 4-1 Detail detekce náběžné hrany stimulačního impulzu.....	63
obrázek 4-2 Měření indexu atriální kontribuce pomocí akutní změny AV intervalu.....	65
obrázek 4-3 Alternativní způsob vyjádření ukazatele atriální kontribuce při náhlých změnách AV intervalu v rámci režimu DDI.....	66
obrázek 4-4 Graf srovnání hodnot ze vzestupné a sestupné série měření UAKTK.....	67
obrázek 4-5 Graf regresní analýzy mezi AKSp a AKTK.....	70
obrázek 4-6 Analýza reprodukovatelnosti měření AKTK.....	72
obrázek 4-7 Analýza reprodukovatelnosti měření AKSp.....	72
obrázek 4-8 Graf srovnání průměrných AKTK a AKSp.....	73
obrázek 4-9 Graf závislosti AKSp vlevo a AKTK vpravo na hodnotě AVD.....	74
obrázek 4-10 Analýza opakovatelnosti měření AKSp metodou dle Altmana ze všech měření za bazálních podmínek provedených v letech 1996 až 2002.....	77
obrázek 4-11 Hmotnost pacientů před měřením AKSp.....	79
obrázek 4-12 Systolický TK před měřením AKSp.....	80
obrázek 4-13 Diastolický TK před měřením AKSp.....	80
obrázek 4-14 Regresní graf maximálních hodnot AKSp z prvního (AK1) a druhého (AK2) dne měření.....	81
obrázek 4-15 Hodnocení stability průměrné hodnoty AK s odstupem 24 hodin, N=20.....	82
obrázek 4-16 Zobrazení hodnotící obrazovky PC u vyšetřovaného, u kterého má závislost AKSp na AVD tvar křivky s vrcholem.....	85
obrázek 4-17 Zobrazení hodnotící obrazovky PC u vyšetřovaného s kombinovaným typem křivky závislosti AKSp na AVD.....	85
obrázek 4-18 Plochý tvar křivky závislosti AKSp na AVD.....	86
obrázek 4-19 Vzestupná křivka závislosti AKSp na AVD.....	86
obrázek 4-20 Příklad tvarové stability křivek závislosti AKSp na délce AVD u pacienta O.V.....	87
obrázek 4-21 Příklad extrémního poklesu pulzové amplitudy SpO <sub>2</sub> u pacienta č. 4 při změně stimulační z režimu DDI s programovaným AVD 225 ms na režim VVI.....	90
obrázek 4-22 Změna hmotnosti po podání diuretika oproti ustálenému stavu, N=24.....	92
obrázek 4-23 Změna systolického TK po podání diuretika ve srovnání s ustáleným stavem, N=24.....	92
obrázek 4-24 Změna diastolického TK po podání diuretika ve srovnání s ustáleným stavem, N=24.....	93
obrázek 4-25 Změna AKSp po podání diuretika ve srovnání s ustáleným stavem, N=24.....	93
obrázek 4-26 Porovnání dosaženého dvojproduktu v obou skupinách v závislosti na pořadí a programovaném stimulačním režimu.....	98
obrázek 4-27 Graf pro zobrazení korelace mezi VRPP a DRPP z celého měřeného souboru.....	99
obrázek 4-28 Regresní graf mezi AK1 a RPP z režimu VVIR vlevo, z režimu DDDR vpravo.....	99
obrázek 4-29 Graf regrese mezi věkem a hodnotou průměrného indexu AK z V1.....	103
obrázek 4-30 Graf regrese mezi AK1 a EF.....	104
obrázek 4-31 Graf regrese mezi AK1 a poměrem E/A (vlevo) a rozměrem levé síně (vpravo).....	104

## Seznam tabulek

tabulka 3-1 Seznam stimulatorů používaných v průběhu všech fází výzkumu .....	31
tabulka 3-2 Tabulka výrobců kardiostimulatorů nesplňujících technické požadavky dané metodou měření atriální kontribuce .....	31
tabulka 3-3 Struktura paketu 7 hodnot v textovém souboru .....	44
tabulka 3-4 Struktura paketu 4 hodnot v textovém souboru .....	44
tabulka 3-5 Umístění elektrod ke snímání EKG .....	47
tabulka 3-6 Hodnoty AVD a jim korespondující intervaly časové osy záznamu v indexech .....	51
tabulka 3-7 Charakteristika souboru pacientů zařazených do studie ovlivnění AKSp intravenózně podanými tekutinami a diuretikem .....	56
tabulka 3-8 Popis souboru pacientů zařazených do studie významu efektivní atriální kontribuce pro sekvenční kardiostimulaci .....	57
tabulka 4-1 Reprodukovatelnost hodnot AKTK. ....	70
tabulka 4-2 Reprodukovatelnost hodnot AKSp.....	70
tabulka 4-3 Porovnání shody metod kvantifikujících AKTK a AKSp.....	71
tabulka 4-4 Popis hodnot AKTK v závislosti na AV intervalu. ....	71
tabulka 4-5 Popis hodnot AKSp v závislosti na AV intervalu.....	71
tabulka 4-6 Deskriptivní statistika všech získaných AKSp z let 1996 až 2002.....	75
tabulka 4-7 Hodnocení reprodukovatelnosti AKSp ze všech měření v letech 1996 až 2002.....	76
tabulka 4-8 Výsledky Wilcoxonova testu pro porovnání stability hmotnosti, systolického a diastolického TK s odstupem 24 hodin .....	79
tabulka 4-9 Reprodukovatelnost bazálních měření AKSp v rámci V1.....	82
tabulka 4-10 Reprodukovatelnost bazálních měření AKSp v rámci V2.....	82
tabulka 4-11 Hodnoty hmotnosti (H) v kg, indexů atriální kontribuce (AK) v %, systolického (TKS) a diastolického (TKD) krevního tlaku v mm Hg.....	89
tabulka 4-12 Výsledky Wilcoxonova testu při párovém porovnání hmotnosti, systolického a diastolického TK a indexu atriální kontribuce za bazálních podmínek a po podání diuretika .	91
tabulka 4-13 Výsledky porovnání subjektivních preferencí stimulačních režimů z odpovědí v QOL. ....	95
tabulka 4-14 Nežádoucí příhody v časovém úseku V1-V4.....	100
tabulka 4-15 Nežádoucí příhody vzniklé v dvanáctiměsíčním sledovacím období mezi V4 a V5..	101

## Seznam zkratek

AC signál	dynamická složka signálu pulzní oxymetrie
AH	arteriální hypertenze
AK	atriální kontribuce obecně
AKCO	atriální kontribuce k minutovému srdečnímu výdeji
AKKP	atriální kontribuce ke komorovému plnění
AKSp	index atriální kontribuce vypočtený z amplitudy signálu pulzní prstové oxymetrie
AK <sub>Spa</sub> , AK <sub>Spb</sub>	bazální hodnoty indexu atriální kontribuce vypočtené z pulzové amplitudy křivky SpO <sub>2</sub> z první (a) a druhé (b) série měření
AKSpbasal#	obecně hodnota indexu atriální kontribuce získaná z bazálního měření, # je náhradní znak pro číslo série měření
AKSpmean	obecně průměrná hodnota indexu atriální kontribuce vypočtená jako aritmetický průměr dvou bazálních AKSp
AKSV	atriální kontribuce k systolickému objemu
AKTK	index atriální kontribuce vypočtený z pulzového tlaku invazivně měřeného v ascendentní aortě
AK <sub>Tka</sub> , AK <sub>Tkb</sub>	bazální hodnoty indexu atriální kontribuce vypočtené z pulzového tlaku z první (a) a druhé (b) série měření
AMS	Auto Mode Switch, funkce stimulátoru zabezpečující změnu z režimu DDD(R) na režim DDI(R) v případě výskytu supraventrikulárních tachyarytmii
ATK	invazivně měřený krevní tlak ve vzestupné aortě
AV II	atrioventrikulární blokáda II. stupně
AV III	atrioventrikulární blokáda III. stupně
AVB	atrioventrikulární blokáda II. nebo III. stupně
AVD	atrioventrikulární interval (AV delay)
CO	minutový srdeční výdej
CRT	resynchronizační léčba biventrikulární kardiostimulací
CSH	hypersenzitivita karotického sinusu
ČKS	Česká kardiologická společnost
DC signál	statická složka signálu pulzní oxymetrie

DDD	sekvenční síňokomorová kardiostimulace, sledující vlastní síňovou aktivitu
DDDR	sekvenční síňokomorová kardiostimulace, sledující vlastní síňovou aktivitu, stimulační frekvence může být ovlivňována senzorem aktivity
DDI	sekvenční síňokomorová kardiostimulace, kde frekvence komorové stimulace není řízena aktivitou vlastní síně
DeoxyHb	deoxygenovaný hemoglobin
DerivEKG	první derivace EKG záznamu
DRPP	dvojprodukt vyšetřený u stimulačního režimu DDDR
FN HK	Fakultní nemocnice v Hradci Králové
HW	hardware
IGA MZ ČR	Interní grantová agentura Ministerstva zdravotnictví České republiky
ICHS	ischemická choroba srdeční
IM	infarkt myokardu
index	jednotka na časové ose záznamu hemodynamických dat z monitoru Eagle, tato časová jednotka je daná vzorkovací frekvencí EKG 240 Hz a má hodnotu asi 4,2 ms
IQR	interkvartilové rozpětí mezi hodnotou 1. a 3. kvartilu
IRL	infračervené světlo
MS-DOS	diskový operační systém firmy Microsoft Corporation
OxyHb	oxygenovaný hemoglobin
PC	osobní počítač
PCX	typ formátu grafického souboru, podporovaný programy užívající MS-DOS (ZSoft Publisher's Paintbrush)
QOL	dotazník na kvalitu života
RL	červené světlo
RPP	dvojprodukt (rate-pressure product)
RRAVD	funkce „rate-responsive AV delay“
SatO <sub>2</sub>	saturation krve kyslíkem stanovená v laboratoři ze vzorku arteriální krve

SD	směrodatná odchylka
SpO <sub>2</sub>	signál pulzní prstové oxymetrie a číselná hodnota saturace krve kyslíkem měřená pulzním oxymetrem
SSS	sick sinus syndrom
SV	systolický objem
SW	software
TF	tepová frekvence v pulsech za minutu
UAK	obecně ukazatel atriální kontribuce získaný z měření se skokovou změnou AVD při DDD stimulaci
UAKm	obecně průměrná hodnota UAK z hodnot získaných ze vzestupné a sestupné řady změn sousedních AVD
UAKSp	průměrná hodnota UAK získaná ze signálu pulzní prstové oxymetrie
UAK <sub>Spa</sub> , UAK <sub>Spb</sub>	bazální hodnoty ukazatele atriální kontribuce vypočtené z pulzové amplitudy křivky SpO <sub>2</sub> z první (a) a druhé (b) série měření
UAKTK	průměrná hodnota UAK získaná z pulzového tlaku
UAK <sub>TKa</sub> , UAK <sub>TKb</sub>	bazální hodnoty ukazatele atriální kontribuce vypočtené z pulzového tlaku z první (a) a druhé (b) série měření
VDD	zkratka stimulačního režimu, kdy je synchronně se snímanou síňovou aktivitou stimulovaná pouze komora
VRPP	dvojprodukt vyšetřený u stimulačního režimu VVIR
VVI	asynchronní komorová kardiostimulace
VVIR	asynchronní komorová kardiostimulace se stimulační frekvencí řízenou senzorem

## 1. Úvod

### 1.1. Funkce síní

„Je pozoruhodné, že prst umístěný na komoru vnímá jednotlivé pulzace síní v okamžiku, kdy síně ještě pulzují, zatímco srdce se již zastavilo. Děje se tak ze stejného důvodu, jako když na tepnách vnímáme komorové stahy, které, jak jsem již řekl, způsobují distenzi arteriální stěny dopadem krve. Pokud v tom samém čase, kdy se stahují pouze srdeční síně, ustříhnete srdeční hrot nůžkami, uvidíte, jak krev vystřikuje ze vzniklého otvoru při každém síňovém stahu.“ Takto, asi poprvé v historii, popsal mechanickou činnost síní objevitel krevního oběhu sir William Harvey roku 1628, když studoval síňovou funkci na bijícím srdci žáby (Mitchell a Shapiro, 1969a; Janosik a Ellenbogen, 2000a).

Začátky moderního výzkumu funkce síní jsou spojeny se studiiemi užívajícími asynchronní komorovou stimulaci se současnou registrací arteriálního a žilního krevního tlaku (Gesell, 1911). Gesellovy pokusy s registrací změn krevního tlaku u anestetizovaných psů potvrdily hypotézu, že srdeční síně nejsou pouze kanálem mezi systémovými a plicními žilami a oběma komorami. Prokázal vliv vzájemné koordinace síňového a komorového stahu, kdy správně načasovaná a včas dokončená systola síní dokázala pulzový tlak zvýšit až o 55 % výchozí hodnoty pulzového tlaku, u kterého se stah síní kompletně uskutečnil v době komorové systoly a byl hemodynamicky neúčinný.

Za téměř 100 let výzkumu činnosti síní byly dokumentovány čtyři hlavní efekty správně načasované síňové kontrakce. Mezi ně patří dosažení optimálního napětí stěny komory na konci diastoly, zachování nízkého středního tlaku v levé síni, presystolický uzávěr atrioventrikulárních chlopní s omezením regurgitace na těchto ústích a prevence aktivace nežádoucích vagových reflexů vyvolaných prudkým roztážením síňového myokardu při kontrakci proti uzavřeným chlopním. Funkční efekt aktivního síňového stahu je v kardiologii nazýván jako atriální kontribuce (síňový příspěvek).

Levá komora se plní v průběhu relaxace komorového myokardu díky dynamickým změnám v její poddajnosti, díky elastické pružnosti (anglicky „recoil“), která nutí komoru obnovit původní (diastolický, relaxovaný) tvar z nerovnovážného stavu v době kontrakce, a konečně i prostřednictvím pasivního přijetí krve v době

diastoly. Nezbytná síla, která vhání krev do levé komory a překonává ztráty energie spotřebované na dilataci srdce, vychází z tlaku krve uvnitř levé síně. Levá síň přitom funguje jako pasivní rezervoár pro krev tlačенou kontrakcí pravé komory, jako průtokový kanál a dále má schopnost aktivní tvorby kinetické energie prostřednictvím kontrakce síňového myokardu (Yellin et al., 1980). Pouze při překročení kritického objemu síně v rámci excesivního preloadu dochází k takovému natažení sarkomer myokardu, že funkce „zesilovače“ síně se vytratí a síň začne fungovat jako pouhý kanál mezi žilami a komorou (Payne et al., 1971; Myreng et al., 1990; Cottini et al., 1996).

Správně načasovaná kontrakce síní vede k dosažení vysokého enddiastolického tlaku v levé komoře při zachování nízkého středního tlaku v levé síni a plicních kapilárách (Brockman, 1963; Mitchell a Shapiro, 1969b). Síňová kontrakce pomůže komorovému myokardu dosáhnout optimální délky sarkomer, která je důležitá pro dosažení maximální kontraktility myokardu dle Frank-Starlingova zákona. Podle Braunwalda (Braunwald a Frahm, 1961) je enddiastolický tlak v komoře stimul určující sílu komorové kontrakce a střední tlak v síni je „hemodynamická cena“, kterou za tento stimul musí organismus zaplatit. Protože optimální napětí komorového myokardu není udržováno po celou dobu diastoly, ale je dosaženo jen na krátký okamžik těsně před začátkem systoly komor, není zásadním způsobem postiženo zásobování komorového myokardu okysličenou arteriální krví. Pokud u pacientů se srdeční dysfunkcí vznikne fibrilace síní, střední tlak v levé síni musí dosáhnout úrovně enddiastolického tlaku v levé komoře. Patologicky vyšší tlak (i více než 25 mm Hg) se poté přenáší do plicních kapilár a usnadňuje rozvoj symptomů srdečního selhání (Braunwald a Frahm, 1961).

Síně se uplatňují i při uzávěru atrioventrikulárních chlopní (Little, 1951; Brockman, 1963; Brockman, 1966; Mitchell a Shapiro, 1969b). Po rychlém zvýšení enddiastolického tlaku uvnitř komory a při již nastupující relaxaci síňového myokardu dojde k obrácení tlakového gradientu a otočení krevního proudu zpět směrem z komory do síně. Atrioventrikulární chlopně se uzavřou ještě před vlastním začátkem komorové systoly, zabrání presystolické regurgitaci krve z komory a tím ochrání dosažené optimální napětí komorového myokardu před nastupující kontrakcí. Práce popisující dopady ztráty síňové funkce při vzniku fibrilace síní demonstrovala vzestup středního tlaku v síni při zachování nebo



dokonce i poklesu enddiastolického tlaku v levé komoře, současný pokles systolického tlaku v aortě a nově vzniklou mitrální regurgitaci ihned na začátku komorové systoly (Mitchell a Shapiro, 1969b).

Specifická situace nastává při síňové systole v době současné komorové systoly, kdy se síně stahují proti uzavřeným atrioventrikulárním chlopním. Stah síně proti uzavřené atrioventrikulární chlopni u některých pacientů vyvolává tzv. pacemakerový syndrom, který reprezentuje řadu vagově zprostředkovaných reflexů s výsledným presynkopálním nebo dokonce synkopálním stavem (Janosik a Ellenbogen, 2000b).

Funkce síní je ovlivňována velmi bohatou inervací vegetativního nervstva, které velmi rychle dokáže měnit kontraktilitu síňového myokardu (Levy a Martin, 1995). První důkazy o vlivu parasymptatiku na síňovou funkci podal Gesell v pokusu na preparátu srdce-plíce (Gesell, 1916). Vliv sympatiku i parasymptatiku na efektivitu síňové kontrakce podrobně zdokumentoval Mitchell et al. v experimentu na anestetizovaných psech. Při zachovaném středním tlaku v levé síni sympatickou stimulací vyvolali jednoznačný vzestup síňového příspěvku k systolické práci levé komory. Naopak vagovou stimulací jej kompletně odstranili, a to i při zachování AV synchronie (Mitchell et al., 1962).

Role síní v kontextu správné srdeční funkce je velice dynamická. Doklady o tom publikovali autoři ze Švýcarska, kteří registrovali akutní změny ve velikosti nitrosrdečních tlaků, systolického objemu (SV) a síňového příspěvku k SV levé komory (Sigwart et al., 1990). Jednoznačně prokázali prudký vzestup příspěvku síní k SV levé komory poté, co vyvolali akutní zhoršení funkce levé komory balónkovou okluzí přední mezikomorové větve v rámci perkutánní koronární intervence.

Existují data podporující hypotézu, že funkci síní lze v rámci rozsáhlejších adaptačních změn ovlivnit fyzickým tréninkem a že jejich podíl na regulaci komorové funkce se může měnit rychle v průběhu řádově minut (Mockel et al., 1992). Autoři v abstraktu popisují menší příspěvek levé síně pro plnění levé komory v klidovém stavu u trénovaných vytrvalců ve srovnání s netrénovanými osobami. Fyzickou zátěží vyvolaný vzestup hodnoty síňového příspěvku byl u trénovaných osob menší a ve svém trvání kratší než u netrénovaných. Z výše uvedených poznatků se tedy může zdát, že pro hodnocení síňové funkce nemusí

být přínosná pouze znalost hodnoty síňového příspěvku v klidu, ale i její aktuální změny vyvolané různými hemodynamickými intervencemi.

Dnes panuje shoda, že síně jsou do regulace srdečních funkcí zavzaty přímo (bezprostřední hemodynamický efekt) i nepřímo prostřednictvím sekrece vasoaktivních působků a reflexních oblouků vegetativního nervstva, kterými ovlivňují preload i afterload komor, zasahují i do inotropního stavu myokardu (Daubert et al., 1988; Seino et al., 1993).

## 1.2. Definice atriální kontribuce

Funkční efekt aktivního síňového stahu je v kardiologii nazýván jako atriální kontribuce (síňový příspěvek). Definice atriální kontribuce (AK) však není zcela jednoznačná.

Někteří autoři si představují AK jako objem krve, který je síňovým stahem dodán ke konečnému objemu komory na konci diastoly. Potom mluvíme o AK ke komorovému plnění (AKKP). K registraci změn enddiastolické náplně levé komory byla využita srdeční katetrizace (Rahimtoola et al., 1975). Tento typ atriální kontribuce byl zejména pro snadnou dostupnost studován především s použitím echokardiografie (von Bibra et al., 1986; Iwase et al., 1986; Triulzi et al., 1990). Helene von Bibra et al. našli velikost AK k enddiastolické náplni levé komory v rozmezí 11 až 45 % po změně režimu VVI na režim DDD. Z nových metod bylo použito i tkáňové Dopplerovské vyšetření (Gessner et al., 1998; Thomas et al., 2003), isotopová angiografie (Muntinga et al., 1997) a nejdynamičtěji se rozvíjející modalita – nukleární magnetická rezonance, kterou byla u zdravých jedinců naměřena průměrná AKKP  $25,9 \pm 7,5$  % (Hartiala et al., 1993; Hartiala et al., 1994).

Jiný typ představuje atriální kontribuce k vypuzování krve ze srdce do artérií. Zde existují dvě alternativy – měření atriální kontribuce k minutovému srdečnímu výdeji (AKCO) nebo k systolickému objemu (AKSV).

Některé práce o velikosti AKCO nebo AKSV porovnávaly dva stimulační režimy (asynchronní komorovou a sekvenční dvoudutinovou kardiostimulaci). Sekvenční dvoudutinová kardiostimulace (DDD režim) zabezpečuje fyziologický sled síňové systoly, která je v časovém odstupu určeném délkou AV intervalu (AVD) následovaná systolou komor. Ve srovnání s komorovou stimulací je technicky náročnější na implantaci i rutinní nastavování a kontroly parametrů stimulatorů, navíc je významně dražší. Protikladem je asynchronní komorová

stimulace (režim VVI), u které je zcela ignorována spontánní i stimulovaná síňová akce.

Jiné práce zkoumající velikost AKCO nebo AKSV řešily optimální načasování úseku mezi síňovou a komorovou systolou a jeho dopad na velikost minutového srdečního výdeje (CO) a výkonnost vyšetřovaných. Pokud je v režimu VVI vlastní hemodynamicky účinná akce síní zachovaná, stahy síní předcházejí systoly komor v měnlivých intervalech a ovlivňují výsledné systolické objemy. Jestliže síňová systola probíhá v době současné komorové systoly (tedy proti zavřeným atrioventrikulárním chlopním) je velikost atriální kontribuce nulová a takové stahy sloužily jako referenční pro měření změn CO i SV (Benchimol et al., 1965a) nebo změn pulzového tlaku v artérii (Gesell, 1911). Použití DDD režimu pro měření hemodynamických veličin zajistilo konstantní, přesně zvolenou časovou vzdálenost impulzů do síní a komor.

Při studiu velikosti AKCO nebo AKSV výzkumníci používali metody založené na Fickově principu (Karlöf, 1975) nebo radionuklidovou ventrikulografií (Nitsch et al., 1984; Videen et al., 1986), barvivovou diluci (Samet et al., 1968; Rahimtoola et al., 1975; Kruse et al., 1982), termodiluci (Reiter a Hindman, 1982; DiCarlo Jr. et al., 1987), angiografii s planimetrií (Sigwart et al., 1990), změny v pulzovém tlaku (Braunwald a Frahm, 1961; Brockman, 1963; Carleton et al., 1966; Kvasnička et al., 1996), měření aortálním průtokoměrem (Mitchell et al., 1965), Dopplerovskou echokardiografií (Stewart et al., 1984; Labovitz et al., 1985), pletysmografií toku krve v periferních tepnách (Eliakim et al., 1973; Fagrell a Lindvall, 1979), bioimpedanci (Eugene et al., 1989; Bellot, 1999) a neinvazivně, kontinuálně registrovaný krevní tlak prstovým čidlem (Semrád a Fišer, 1973).

Velikost AKCO získaná v rovnovážném stavu v klidových podmínkách se v různých pracích pohybovala okolo 10 až 20%, s ojedinělými hodnotami dosahujícími až 35 %. Byly získány z porovnání velikostí CO při síňové (AAI) nebo sekvenční (DDD) stimulaci oproti režimu VVI.

Publikované hodnoty AKSV bývají ve srovnání s AKCO vyšší, minimálně okolo 20-35 %, často se blíží k 50 % při sledování stah-od-stahu přítomné variability ve velikosti SV u pacientů s AV blokem III. stupně a asynchronní komorovou stimulací (Fagrell a Lindvall, 1979). Extrémní AKSV získané při měření s TF nad 100/min se pohybovaly v rozpětí 41 až 145 % (Ruskin et al., 1970). Důležité je upozornění autorů, že velikost AKSV nelze jednoduše extrapolovat na

AKCO. V regulaci CO se uplatňuje více mechanismů a jedna hodnota SV jejich působení není schopná postihnout.

### **1.3. Pro které pacienty má atriální kontribuce význam? Je režim DDD skutečně lepší než VVI(R) stimulace?**

Při DDD stimulaci bylo ve srovnání s VVI stimulací prokázáno zlepšení hemodynamiky především ve skupině pacientů, kteří měli kompenzované onemocnění srdce (Benchimol et al., 1965b). U pacientů se sníženou poddajností levé komory (aortální stenóza, ischemická choroba srdeční) se síňová kontrakce hemodynamicky uplatňuje daleko více, než u zdravých jedinců (Matsuzaki et al., 1991). U nemocných se sníženou poddajností levé komory je rozdíl mezi enddiastolickým tlakem v levé komoře a středním tlakem v levé síni zřetelně vyšší než u zdravých.

Pearson se spolupracovníky v echokardiografické studii hledal přínos sekvenční stimulace pro zlepšení CO a snažil se jej korelovat se základními echokardiografickými charakteristikami (ejekční frakce, enddiastolický rozměr levé komory, poměr vlny E/A). Hledané souvislosti nenalezl, ale dospěl k závěru, že největší přínos AV synchronie pro zlepšení hodnoty CO pozoroval u pacientů s nižším tepovým objemem pod 50 ml (Pearson et al., 1989). Překvapivá byla autory zjištěná velká variabilita hodnot CO při porovnávání VVI a DDD stimulace, kdy posledně jmenovaná dosahovala díky AK zlepšení CO průměrně o  $39 \pm 21$  % s rozpětím 10 až 94 %.

Starší populace představuje většinu pacientů léčených trvalou kardiostimulací. Se stoupajícím věkem dochází zpravidla ke zhoršování poddajnosti levé komory. Důležitost zachování síňokomorové synchronie v tomto ohledu podpořily především echokardiografické práce (Iwase et al., 1986) nálezem pozitivní korelaci zvětšování hodnoty AKKP a stoupajícího věku (Miyatake et al., 1984; Cottini et al., 1996; Thomas et al., 2002).

Na křivkách vztahu tlaku a objemu v levé síni bylo možné vypočítat kontraktální stav myokardu síni i poměr mezi pasivním a aktivním vyprazdňováním levé síně a vývoj tohoto poměru při změnách cirkulace např. v rámci rozvíjejícího se srdečního selhávání. Metodu používali výzkumníci pracující v experimentu na

psech (Hoit et al., 1994), lékaři provádějící srdeční katetrizace u lidí (Matsuda et al., 1983; Matsuzaki et al., 1991) i echokardiografisté (Dernellis et al., 1998a).

Mezi pacienty se zvýšenými nároky na plnicí tlak levé komory patří pacienti s nedávnou anamnézou infarktu myokardu (IM). Japonští autoři angiograficky sledovali funkci levé síně u kontrolní skupiny a u pacientů po IM. V posledně jmenované skupině našli statisticky významné procentuální navýšení role aktivního plnění levé komory (Matsuda et al., 1983). Zčásti obměněný kolektiv autorů poté podobným způsobem studoval i roli AK u hypertoniků. Jejich výsledky se ve srovnání se zdravými kontrolami podobaly hodnotám u pacientů po IM (Matsuzaki et al., 1991).

Sigwart se spolupracovníky registrovali akutní změny ve velikosti nitrosrdečních tlaků, SV a AKSV levé komory (Sigwart et al., 1990). Jednoznačně prokázali prudký vzestup AKSV levé komory z  $26 \pm 5$  na  $57 \pm 9$  % za pouhých 30-60 s, po které byla uzavřena přední mezikomorová větev angioplastickým balónkem. Zhoršení funkce levé komory se projevilo současným poklesem maximálního systolického tlaku a vzestupem rozdílu mezi enddiastolickým tlakem levé komory a středním tlakem v levé síni.

V původních pracích s použitím srdeční katetrizace k měření nitrosrdečních tlaků a CO autoři publikovali tvrzení, že pro udržení anebo zvýšení velikosti CO je důležitější vzestup TF než zachování AV synchronie. Tento názor pravděpodobně platí především ve skupině stimulovaných pacientů bez srdeční dysfunkce. DDD stimulace sledováním sinusové frekvence pacienta zařídí daleko lepší chronotropní reakci pacienta na zátěž než fixní frekvence u VVI režimu. U pacientů s přítomným onemocněním srdce může zachování přirozené síňokomorové sekvence hemodynamické parametry ještě zlepšit (Kruse a Rydén, 1981; Kruse et al., 1982).

Protože technická náročnost a vysoká cena u dvoudutinových kardiostimulátorů není zanedbatelná, vznikla řada studií řešících problém, zda je síňová kontrakce až tak důležitá. Nástup komorových stimulátorů s TF řízenou senzorem aktivity (režim VVIR) do praxe v 80. letech 20. století vedl k uspořádání dalších studií o AK. Stimulátory s VVIR režimem zčásti řešily problém chronotropní inkompetence, kvůli které se do té doby zásadně odlišovaly reakce TF na zátěž pacientů s DDD stimulací a těch s režimem VVI. V metodice studií nebyl položen důraz na číselnou hodnotu AK jako možné determinanty očekávaného rozdílu ve

výkonnosti probandů. Výsledky studií nebyly jednoznačné. U akutních studií srovnávajících DDDR a VVIR režim se stejným nastavením senzorů aktivity se na malém souboru 8 pacientů nepodařilo prokázat zásadní rozdíl v základních parametrech (ejekční frakce, tolerance zátěže, spotřeby kyslíku a výdeje oxidu uhličitého a maximálního dosaženého výkonu) a absence rozdílů byla natolik zjevná, že autoři po statistické analýze ani nedoporučili zopakování pokusu na větším počtu (alespoň 130) nemocných (Barrington et al., 1995). Podobné výsledky absence rozdílu mezi DDD stimulací a VVIR stimulací podala i studie sledující aktivaci sympatiku v regulaci srdeční funkce a spotřebu kyslíku myokardem při fyzické zátěži (Linde-Edelstam et al., 1992). Dalo by se tedy říci, že použití VVIR stimulace setřelo výkonnostní rozdíly ve srovnání s DDD stimulací.

Seino et al. (Seino et al., 1993) na 15 pacientech se SSS však shledali jednodutinovou síňovou stimulaci řízenou senzorem aktivity (AAIR) jako statisticky významně výhodnější ve srovnání s VVIR režimem a výsledek zdůvodnili právě zachováním AK.

Objektivními testy se většinou nedařilo prokázat, že DDD stimulace je jednoznačně lepší než VVIR režim. Zajímavý byl nálezný zjištěný při sledování klinického stavu, výskytu fibrilace síní v čase a kvality života pomocí dotazníků (Lukl et al., 1994; Connolly et al., 1996; Lukl a Doupal, 1997; Parsonnet, 2000). Pacienti se zachovalou síňovou funkcí na základě subjektivního vnímání většinou preferovali režim DDD před VVI(R). Proti jednoznačnému přijetí teze, že sekvenční dvoudutinová kardiostimulace je lepší, stály argumenty ekonomické, možný vyšší výskyt komplikací při složitější implantaci, náročnější rutinní kontroly s rizikem konfliktu mezi programovatelnými parametry s novými formami pacemakerového syndromu (Janosik a Ellenbogen, 2000b) a chybění dat z dostatečně rozsáhlých, dvojité slepých a randomizovaných studií (Connolly et al., 1996).

Ani dnes se tento problém nezdá být jednoznačně vyřešen po řadě výzkumů včetně multicentrických studií, jakou byla Canadian trial of physiologic pacing investigators (CTOPP) na více než 2,5 tisících pacientech. Ve studii byla prokázána pouze redukce výskytu fibrilace síní ve skupině pacientů s DDD(R) stimulatory ve srovnání s VVIR stimulací. Nebyl zjištěn rozdíl v mortalitě ani

v počtu hospitalizací pro srdeční selhání a naopak stoupl počet perioperačních komplikací u sekvenčních stimulatorů (Conolly et al., 2000).

V současné praxi kardiostimulačních pracovišť ve většině států, kde je trvalá kardiostimulace běžně dostupný druh zdravotní péče, převažují indikace dvoudutinových kardiostimulátorů i přes, podle některých autorů, nesplnění průkazných zásad medicíny založené na důkazech (Parsonnet, 2000; Táborský et al., 2001). Zachování síňového příspěvku k práci komor zůstává jedním z hlavních argumentů při prosazování dvoudutinové kardiostimulace. Číselné stanovení AK však překvapivě nepatří mezi rutinní postupy v žádném kardiostimulačním centru. Hlavním důvodem je bezesporu chybění rychlé, levné a objektivní metody stanovení velikosti AK.

#### **1.4. Definice optimálního AV intervalu**

Síň může plnit své funkce tehdy, jestliže je její kontrakce správně načasovaná s ohledem na začátek systoly komor.

Optimální načasování síňové kontrakce má již zmíněný význam pro včasný uzavěr atrioventrikulárních chlopní. Brockman (Brockman, 1963) ve studii na psech s uměle navozeným kompletním AV blokem také demonstroval, že AV interval kratší než 100 ms neumožní obrácení tlakového gradientu ve směru z komory do síně a tím nestihne dojít k úplnému uzavěru mitrální chlopně. Podobný stav však nastává i při příliš dlouhém AV intervalu (v jeho pokusu šlo o AV interval 370 ms). Z Brockmanových měření dále vyplynulo, že při „fyziologických hodnotách“ AV intervalu v rozmezí 140 až 170 ms je zpětný tlakový gradient mezi komorou a síní nejvyšší. Optimální AV interval je z časového pohledu určen dobou přenosu tlakové vlny ze síně do komory při peristalticky postupující síňové kontrakční vlně. Jestliže síňová kontrakce chybí (např. při fibrilaci síní), pak k uzavěru atrioventrikulárních chlopní dochází až v důsledku komorové systoly, která si vyžádá určitou protosystolickou regurgitaci s poklesem průměru komory i tenze její stěny (Brockman, 1966).

Další důkazy o existenci optimálního načasování mezi síňovou a komorovou kontrakcí poskytly pokusy na anestetizovaných psech (Skinner Jr. et al., 1963). Skinner ve své práci prokázal, že při stimulaci s AV intervalem kratším než 70 ms a delším než 200 ms ve srovnání s optimálním nastavením stoupá střední tlak v levé síni, zatímco klesá enddiastolický tlak v levé komoře současně

s průtokem krve aortou. Prakticky u všech pokusných zvířat prokázali přítomnost mitrální regurgitace na začátku systoly, jestliže AV interval trval více než 300 ms. Podobné výsledky byly dokumentovány více autory (Braunwald a Frahm, 1961; Ogawa et al., 1978).

Problém optimálního AVD lze definovat i obráceně – označením AV intervalů, které jsou příliš krátké a těch, které jsou již příliš dlouhé.

Příliš krátký AV interval vede k síňové kontrakci v samém závěru diastoly. Systola síní není tedy úplně dokončena v době, kdy začíná systola komor s prudkým vzestupem tlaku uvnitř komory. K uzávěru atrioventrikulární chlopně tedy nedochází díky obrácenému tlakovému gradientu mezi komorou a síní. Uzávěr atrioventrikulární chlopně je vyvolán až komorovou kontrakcí a provázen protosystolickou regurgitací krve zpět do síně. Úbytek krve z komory na začátku systoly oslabí výslednou komorovou kontrakci v souladu s Frank-Starlingovým zákonem, protože poklesne napětí stěny a není dosažena optimální délka sarkomer.

Příliš dlouhý AV interval poškozují výsledný výkon srdce komplexněji. Síň má relativně kratší dobu na to, aby se ze žilního řečiště adekvátně naplnila. Délka sarkomer síňového myokardu tedy nemusí dosáhnout optimální délky a síla síňové kontrakce může být opět oslabena. Síňová systola se objevuje příliš brzy v diastole, kdy především při kratších RR intervalech nemusí být dokončena fáze rychlého plnění na začátku diastoly. Hemodynamicky nejzávažnější je asi předčasný uzávěr mitrální chlopně při obrácení tlakového gradientu po skončení atriální systoly. Tím, že síňová systola kompletně skončí příliš brzy ve vztahu k začátku komorové systoly, vzniká prostor pro tlakové změny, které mohou vést k opětovnému otevření atrioventrikulárních chlopní a vzniku enddiastolické regurgitace. Dopad úbytku krve z komory těsně před začátkem systoly opět vede ke ztrátě optimálního napětí stěny a brání dosažení lepší kontraktility komorového myokardu.

V dalším pokusu se podařilo jasně demonstrovat, že problém délky optimálního AV intervalu závisí zásadním způsobem na TF (jinak řečeno na délce bazálního cyklu). Výsledky dosažené s dlouhým AVD u pomalé srdeční akce se liší od výsledků stejného AVD při tachykardii (Carleton et al., 1966). Brněnští lékaři (Semrád a Fišer, 1973) u pacientů s VVI stimulací publikovali nález nepřímé úměry mezi hodnotou TF a rozpětím AV intervalů, u kterých bylo možné



dosáhnout optimální hemodynamické účinnosti komorových stahů. Důležitá data o proměnlivosti délky optimálního AV intervalu přinesla echokardiografická studie na pacientech s DDD stimulátorem a kompletním AV blokem (Mehta et al., 1989). Autoři měřili CO v klidu (optimum 150 až 200 ms), po postavení (délka AVD zůstala stejná, ale došlo až k 31% poklesu hodnoty CO) a při submaximální zátěži na běhátku, kdy prokázali zkrácení snímaného optimálního AVD na 75 ms při vzestupu sinusové TF ze 70/min v klidu na 100/min při zátěži.

Optimální načasování AV intervalu se však liší i podle zvoleného stimulačního režimu a místa, odkud je síň stimulována (Hettrick et al., 2002). U snímané i stimulované síňové akce existuje interindividuálně široký časový interval (v režimu DDD až 140 ms) mezi výdejem impulzu do síňového myokardu, úspěšnou elektrickou excitací a zahájením mechanické systoly obou síní (Daubert et al., 1993).

Optimálním načasováním komorového stimulu v režimu VDD se zabývala Helene von Bibra se spolupracovníky (von Bibra et al., 1986). Hodnotili echokardiograficky parametry komorového plnění a jejich ovlivnění síňovou kontrakcí. Za předpokladu zpoždění mechanické systoly za elektrickou až o 80 ms doporučili programovat kratší snímaný AV interval 50 ms.

Práci Helene von Bibra et al. oponovali Haskell a French (Haskell a French, 1989), kteří echokardiograficky stanovovali změny v CO. Konstatovali, že pro valnou většinu pacientů se optimální AV interval pohybuje v intervalu 140-170 ms a kratší AV intervaly by měly být programovány jen po echokardiografickém průkazu jejich přínosu. Podobné výsledky s optimálním AV intervalem 150 až 200 ms na základě kvantifikace AK ke komorovému plnění publikoval Iwase et al. (Iwase et al., 1986). Oba kolektivy se od týmu Helene von Bibra lišili právě použitím sekvenční kardiostimulace (režim DDD). V echokardiografické práci srovnávající CO při různém nastavení stimulátoru nebyl AV interval optimální pro snímanou síňovou aktivitu vhodný pro atrioventrikulární zpoždění při sekvenční stimulaci a naopak (Janosik et al., 1989; Ritter et al., 1999).

Studium vlivu délky AVD na fyzickou výkonnost neprokázalo, že by optimální načasování síňokomorové kontrakce mělo na toleranci zátěže vliv (Rydén et al., 1988). Nález svědčil spíše pro klíčovou roli vzestupu tepové frekvence pro zvýšení CO na požadovanou úroveň. Bohužel ani zde nebyla řešena role velikosti AK v procentech pro velikost dosaženého výkonu.

Hemodynamický přínos optimalizace AV intervalu není přesně stanoven, ale podle současných znalostí nehraje roli pouze za klidových podmínek. Přestože na první pohled má pro udržení hodnoty CO v případě fyzické aktivity větší význam dosažená TF, optimalizace AV intervalu není redundantní. U moderních kardiostimulátorů délka AVD hraje zásadní roli v časových cyklech, které určují právě horní limit TF dosažitelný přístrojem u konkrétního pacienta (Daubert et al., 1993).

## **1.5. Současný stav optimalizace AV intervalu v kardiostimulační praxi**

Podrobné určování optimálního AVD se rutinně u všech léčených pacientů neprovádí ani na prestižních kardiostimulačních pracovištích. Pravděpodobnou příčinou je opět, jako v případě kvantifikace AK, chybění neinvazivní, rychlé a levné metody k jeho optimalizaci.

Přestože z dosavadních literárních pramenů lze vyloučit, že optimální AVD se u většiny nemocných pohybuje v rozmezí mezi 100 až 250 ms, zájem o individuální úpravy AVD na základě různých metod zůstává (Janoušek et al., 2000). V posledních 15 letech se v optimalizaci AVD zkoušely i různé automatické režimy a speciální senzory registrující délku QT intervalu (Ishikawa et al., 2001; Ishikawa et al., 2002) nebo akcelerometrická měření endokardu v hrotu pravé komory (Ritter et al., 1999). Hledaly se i nové parametry stanovované echokardiograficky (Porciani et al., 2004).

Zásadní oživení problematiky hledání optimálního AVD s sebou přinesl nástup resynchronizační terapie (CRT) v léčbě chronického srdečního selhání (Auricchio et al., 1999; Auricchio et al., 2002; Frídl et al., 2002). Správné synchronizaci síňového a komorového stahu je v rámci CRT přikládán stejný význam jako vlastní přítomnosti dvou stimulačních míst v srdečních komorách a časování interventrikulárního intervalu. CRT je dnes jedinou oblastí, kde je optimalizace AVD rutinní součástí nastavení léčby trvalou kardiostimulací.

V současné kardiostimulační praxi jednoznačně dominují dvě echokardiografické metody optimalizace AVD (Ritter et al., 1994; Ishikawa et al., 1999). Optimální AVD určený Ritterovou metodou je systematicky kratší než optimální AVD stanovený podle Ishikawy. Obě metody jsou založeny na

optimalizaci AVD s ohledem na dosažení maximální komorové náplně na konci diastoly a omezení presystolické mitrální regurgitace. Mezi odborníky na poli kardiostimulace se dosud intenzivně diskutuje, která z nich je lepší. Ačkoli v resynchronizační léčbě srdečního selhání jde zejména o zlepšení systolické srdeční funkce, pro optimalizaci AVD jsou používány metody optimalizující komorové plnění prostřednictvím manipulace s AV intervalem. Důvodem je pravděpodobně chybění snadno dostupných, neinvazivních metod používajících k optimalizaci AV intervalu systolický nebo minutový objem (Kappenberger, 2005).

Navzdory dominanci ultrazvukových metod se objevují nové přístupy k optimalizaci AVD orientované právě na parametry se vztahem k systolické funkci levé komory. Změny v absolutních hodnotách krevního tlaku a pulzového tlaku registrované zařízením Finometer nově použili autoři z Velké Británie (Whinnett et al., 2005).

## **1.6. Ovlivnění velikosti atriální kontribuce přidruženými chorobami**

Přes všechny dostupné poznatky není zcela jasně definovaná skupina pacientů, která má ze sekvenční stimulace maximální prospěch. Problém také může být formulován obráceně – kteří pacienti se zachovalou funkcí síní by strádali při asynchronní komorové stimulaci?

Řada autorů při experimentální kvantifikaci velikosti atriální kontribuce dospěla k názoru, že role síňového stahu stoupá při přítomnosti onemocnění srdce. Charakteristickým rysem těchto chorob bývá omezená poddajnost myokardu, zvýšený afterload levé komory (aortální stenóza, systémová arteriální hypertenze), selhávání levé komory a případně přítomnost presystolické mitrální regurgitace. Klinické zkušenosti s markantním zhoršením srdeční funkce těchto nemocných při vzniku fibrilace síní je ve shodě s výše uvedeným pozorováním (Braunwald a Frahm, 1961).

Hamby se spolupracovníky (Hamby et al., 1983) katetřovali nemocné s ischemickou chorobou srdeční, kteří, a to je ve studiu atriální kontribuce vzácné, nebyli stimulováni. Ve studii stanovovali velikost AKSV volumetricky. Publikovali až středně významnou korelaci AKSV a ejekční frakce levé komory s  $r = -0,64$ .

V jiné práci je popsán vliv prodělaného infarktu myokardu, který sice vedl k poklesu velikosti SV, podíl síňové kontrakce na celkovém množství krve vypuzeného do arteriálního řečiště ale významně stoupl ve srovnání se zdravými dobrovolníky. U pacientů s minutovým srdečním indexem pod 2,0 l/min/m<sup>2</sup> velikost AKSV stoupá až na hodnotu 56 % ve srovnání s ostatními vyšetřovanými, u kterých se pohybovala okolo 30,6 % (Rahimtoola et al., 1975).

Existuje řada experimentálních studií s modelem postupně se zhoršujícího srdečního selhání na psech. Model srdečního selhání byl vytvořen buď koronárními mikroembolizacemi (Kono et al., 1992), nebo dlouhotrvající, stimulatorem navozenou tachykardií (Ohno et al., 1994). Oba autorské kolektivy zjistily podobné výsledky. Na počátku rozvoje srdečního selhání na Dopplerovské křivce z mitrálního ústí vlna A převyšovala vlnu E, ve fázi pokročilejšího selhání se objevil obraz „pseudonormalizace“. Tuto změnu dali do souvislosti se snižující se poddajností stěny levé komory, poruchami funkce myokardu levé síně a změnami v izovolumické relaxaci levé komory. Ještě lepší informaci o změnách funkce síní poskytuje doplnění Dopplerovského vyšetření z plicních žil (Nishimura et al., 1990).

Greenberg et al. (Greenberg et al., 1979) na základě svých měření u lidí ve shodě s výše zmíněnými experimentátory publikoval nálezy, že se stoupajícím plicním tlakem levé komory AKSV klesá a nejnižší hodnoty dosahuje u pacientů s anamnézou srdečního selhávání. Kromě tohoto inverzního vztahu mezi AKSV a plicním tlakem levé komory upozornili i oni na velkou variabilitu hodnot AKSV v celém souboru 18 pacientů. Vysvětlovali ji velkou interindividuální variabilitou funkčních křivek levé komory.

Podobné výsledky poskytla echokardiografická studie, která srovnávala pacienty s normální funkcí levé komory, počínající srdeční dysfunkcí při ischemické chorobě srdeční a pacienty s pokročilým srdečním selháním ve stádiu NYHA III (Dernellis et al., 1998a). Autoři dospěli k závěru, že při počínající dysfunkci role síní pro udržení srdeční výkonnosti proti normálním pacientům stoupá. Je-li však dysfunkce pokročilá, dojde k vyčerpání funkce síní a jejich role je zanedbatelná. Zdá se tedy, že atriální kontribuce má význam v určitém stupni rozvoje srdečního selhání, které ještě není příliš pokročilé (DiCarlo Jr. et al., 1987).

## 1.7. Kontinuální monitorace saturace krve kyslíkem pulzním oxymetrem, grafický průběh signálu

Systémy registrující signál pulzní oxymetrie ( $\text{SpO}_2$ ) patří v posledních 20 letech mezi nejčastěji využívané vybavení jednotek intenzivní péče a operačních sálů. Svou oblibu získaly pro své snadné použití, mobilitu, a dvě cenné informace, které jsou schopny u většiny pacientů kontinuálně monitorovat – tepovou frekvenci (TF) a z  $\text{SpO}_2$  získanou saturaci krve kyslíkem.

Přístrojová registrace okysličení krve byla zahájena v roce 1935, kdy Matthes vyvinul první přístroj k měření  $\text{SpO}_2$  s použitím červeného a zeleného světelného filtru. Válečné události, kdy při náročných leteckých manévrech trpěli piloti synkopami z velkého gravitačního přetížení, vedly Millikana k tomu, aby v roce 1942 uvedl do praxe optickou metodu monitorace  $\text{SpO}_2$ . Shaw ve spolupráci s firmou Hewlett-Packard představil v roce 1964 první přístroj měřící absolutní saturaci krve kyslíkem. Přístroj používal k určení  $\text{SpO}_2$  absorpci světla o osmi různých vlnových délkách. Až v roce 1972 Aoyagi zahájil přístrojové určování  $\text{SpO}_2$  s použitím pouze červeného a infračerveného světla. Komerčně dostupné přístroje firmy Nellcor vstoupily do rutinní praxe roku 1981 (Masimo [www1](#)).

Pulzní oxymetry všech firem sledují dva cíle. Snaží se co nejpřesněji poskytovat číselný údaj ( $\text{SpO}_2$  v procentech), který se bude co nejméně lišit od údaje saturace krve kyslíkem změřené ze vzorku arteriální krve ( $\text{SatO}_2$ ). Druhý cíl je správně registrovat změny v tepové frekvenci (TF). Moderní technologie v oxymetrech se koncentrují na schopnost měřit  $\text{SpO}_2$  co nejpřesněji nejen u nekomplikovaných pacientů, ale i v extrémních podmínkách, např. v rukou personálu rychlé lékařské pomoci anebo u těžkých či obtížně spolupracujících pacientů – u novorozenců, intrauterinně u plodu v průběhu porodu, u pacientů prochladlých, s centralizací oběhu při šokových stavech apod.

Princip registrace  $\text{SpO}_2$  vychází z poznatku, že oxygenovaný hemoglobin (OxyHb) absorbuje červené (RL) a infračervené (IRL) světlo jiným způsobem než deoxygenovaný (DeoxyHb) hemoglobin (Nellcor [www1](#), 2001). Pulzní oxymetr vysílá v cyklech impulz RL, změří jeho absorpci, v dalším kroku impulz IRL a opět změří absorpci. Ve třetím kroku nevyšle žádný světelný impulz, ale měří absorpci takzvaného rozptýleného světla z okolních zdrojů (denní světlo, žárovky apod.). Tím je kontrolován vliv okolních světelných podmínek na předchozí dva kroky

měření. Oxymetr tyto tři kroky neustále opakuje s takovou frekvencí, která alespoň 6x přesahuje frekvenci elektrického proudu v síti. Frekvence, se kterou probíhá vlastní výpočet aktuální saturace krve kyslíkem, je podílem původní frekvence impulzů – tedy např. 30 nebo 60 Hz, aby se omezil vliv okolního prostředí na kvalitu měření.

Čidlo emituje světla o známých vlnových délkách (RL např. 660 nm a IRL např. 940 nm dle použitého systému), která prochází prstem umístěným mezi čelistmi čidla. Emitovaná světla procházejí tkáněmi a jsou v nich různým způsobem absorbována. Místo snímání, např. prst, z pohledu pulzní oxymetrie tvoří prostředí pro průchod (nebo odraz) světla. Toto prostředí se skládá ze složky statické (měkké tkáně, kost, nehet, kůže, s určitým zjednodušením i žíly) a dynamické (především pulzující arteriální krev, dále i pohybové artefakty apod.). Signál získaný z průchodu statickou složkou (DC signál) má amplitudu určenou intenzitou světelného zdroje, citlivostí detektoru a tloušťkou statické složky. Signál z dynamické složky (AC signál) je vedle faktorů určujících DC signál navíc ovlivňován především pulzatickým tokem arteriální krve. Kromě pulzatického toku krve v artériích se však v malé míře mohou uplatňovat i aktuální změny v žilním průtoku a pohybové artefakty. Tyto další složky AC signálu působí nežádoucí šum.

Vlastní číselná hodnota  $SpO_2$  poskytovaná přístrojem je odvozena z funkční závislosti saturace krve kyslíkem na číselné hodnotě poměru absorpce RL a absorpce IRL (absorpce RL/absorpce IRL), a to pouze v AC signálu. Každé hodnotě tohoto poměru odpovídá právě jedna hodnota saturace krve kyslíkem. Číslo vydávané oxymetrem jako platná hodnota  $SpO_2$  není nikdy okamžitou naměřenou hodnotou, ale je vypočítáváno jako tzv. „vážený průměr“ z několika okamžitých hodnot. Výpočet „váženého průměru“ je složitým elektronicky řízeným procesem. Cílem tohoto opatření je přiblížit měřenou hodnotu hodnotě  $SatO_2$  při zachování jisté „stability“ hodnoty. Z pohledu nové metody popsané níže v této práci je číselná hodnota  $SpO_2$  zcela neúčinný údaj (Wukitsch et al., 1988).

Prstové čidlo oxymetru se podobá kolíčku na prádlo s měkkou výstelkou uvnitř, která brání přílišné kompresi měkkých tkání prstu. Je konstruováno tak, že na jedné čelisti čidla na dorzální straně prstu je vysílač světla (fotodioda). Na druhé čelisti čidla na volární straně prstu je detektor procházejícího světla.

Aby bylo možno porovnávat absorpce RL a IRL, musí být AC signál oškálován s ohledem na DC signál. Tím se AC signál zbaví vlivu intenzity světla

vysílaného čidlem (Wukitsch et al., 1988). Intenzita AC signálu přitom představuje asi 10 % intenzity DC signálu, a proto je nutné výrazné zesílení AC signálu. Výrazné zesílení AC signálu pro další zpracování je důvodem extrémní citlivosti  $SpO_2$  k artefaktům jakéhokoli původu. Dále je extrémně důležité zajistit, aby byl AC signál dostatečně kvalitní. Právě přístup výrobců k odfiltrování vlivu žilní krve, pohybových artefaktů a získání kvalitního AC signálu při stavech se špatnou perfúzí periferních částí krevního řečiště tvoří hlavní rozdíly mezi jednotlivými firmami a jejich produkty.

Nejjednodušší oxymetry v minulosti spoléhaly na předpoklad, že obsah kyslíku ve tkáních jako je kůže, podkoží, kost a žíly se výrazněji nemění a za změny absorpce světla v čase je zodpovědná výhradně pulzující arteriální krev. Teprve praxe ukázala, že  $SpO_2$  je zatížen velkým množstvím artefaktů. Řada artefaktů má původ ve změnách průtoku žilní krve, tlakem čidla na prst, dýcháním apod. Naprostá většina artefaktů má původ ve volných i mimovolných pohybech pacientů a existují významné rozdíly v charakteru a délce těchto pohybů mezi dospělými pacienty a dětmi (Tobin et al., 2000).

V reakci na tyto poznatky především od 90. let 20. století pokračoval a dosud pokračuje intenzivní výzkum a vývoj. Jeho cíl je co nejvíce „očistit“ AC signál způsobený arteriálním pulzativním tokem krve od artefaktů. Aby jednotlivé firmy prokázaly efektivitu svých přístrojů v potlačení počtu falešných alarmů a v co nejrychlejší podávání co nejpřesnějších informací o  $SpO_2$  a TF, zabývaly se dokonce i vývojem metodiky, která měla za cíl modelovat pohybové artefakty pro testování pulzních oxymetrů (Jopling et al., 2001).

Křivka  $SpO_2$  na obrazovkách monitorů je grafickým znázorněním časového průběhu velikosti absorpce IRL, a to pouze té části absorpce, která se děje v AC signálu. Z principu jejího vzniku vyplývá, že ve své podstatě jde o fotoplethysmografický záznam. Křivka  $SpO_2$  na obrazovce je poskytována zdravotníkům jako ilustrační prvek průtoku arteriální krve místem registrace  $SpO_2$ . Zdravotník by s pomocí křivky anebo s pomocí digitálního indikátoru kvality signálu měl rozhodnout, zda hodnota  $SpO_2$  pochází z monitorace pulzativního toku krve, nebo je přístrojem vydána na základě artefaktů (např. resuscitace). Tento obecně uznávaný smysl grafické informace na obrazovce monitoru vede k tomu, že různé firmy uplatňují stejný přístup ke konstrukci modulů zobrazování křivky  $SpO_2$ .

Předkládaná práce vychází z hypotézy, že grafické průběhy křivky signálu pulzní oxymetrie a křivky průběhu invazivně registrovaného krevního tlaku jsou analogické. Náhle vyvolané změny amplitudy  $SpO_2$  by se tedy mohly chovat podobně jako náhlé změny pulzového tlaku, které jsou těsně spjaty se změnami SV a byly v minulosti při vyšetřování síňové funkce použity. Z principu konstrukce pulzních oxymetrů vyplývá, že jediným možným využitím  $SpO_2$  jsou náhlé, stah-od-stahu vyvolané změny neovlivněné škálovací automatikou oxymetru. Index atriální kontribuce vypočtený ze změn v signálu pulzní oxymetrie (AKSp) je hodnota stanovená metodou popsanou níže v této práci (kapitola 3.9).

Prakticky všechny firmy mají své monitory  $SpO_2$  vybaveny automatickým škálovacím systémem. Tyto systémy obecně zareagují na změnu kvality signálu z čidla tím, že při změně velikosti aktuální amplitudy  $SpO_2$  přeškálují měřítko grafu a tím opět využijí maximálním způsobem prostor, který je pro křivku  $SpO_2$  vyhrazen na obrazovce. Přístroje například firem Hellige, Hewlett-Packard nebo Nellcor navíc při změně amplitudy  $SpO_2$  nejsou schopny rozšířit oblast vyhrazenou pro zobrazení křivky  $SpO_2$  na monitoru. V praxi pak dochází na horní nebo dolní mezi škály k „oříznutí“ křivky a nahrazení skutečných hodnot pod, respektive nad mezními hodnotami škály minimální, respektive maximální hodnotou škály. Tento přístup zásadním způsobem deformuje křivku  $SpO_2$  a činí ji pro metodu popsanou v této práci zcela nepoužitelnou. Systém firmy Marquette v roce 1995 jako jediný z nabízených splňoval požadavek zobrazování křivky  $SpO_2$  v „neoříznutém“ tvaru, pokud k překročení některé z mezí došlo.



## **2. Cíle práce**

Předkládaná práce si klade následující cíle:

1. vyvinout neinvazivní, objektivní a na vyšetřujícím zcela nezávislou metodu stanovení indexu atriální kontribuce,
2. zjistit reprodukovatelnost hodnoty indexu atriální kontribuce stanoveného ze signálu pulzní oxymetrie,
3. zjistit, zda je možno použít hodnoty indexu atriální kontribuce k optimalizaci AV intervalu u sekvenčně (DDD) stimulovaných pacientů,
4. pokusit se nalézt odpověď na otázku, jaký je fyziologický význam atriální kontribuce – zda je index atriální kontribuce významněji ovlivňován rychlými změnami hydratace nemocného,
5. zjistit, zda lze z velikosti atriální kontribuce usuzovat na potenciální intoleranci asynchronní stimulace.

### 3. Metody

#### 3.1. Kardiostimulátory a jejich programace

Do všech fází výzkumu byli zařazováni pacienti, kteří měli již v minulosti implantovaný dvoudutinový sekvenční kardiostimulátor. Kardiostimulátory byly implantovány z indikace buď AV blokády vyššího stupně (AVB), nebo sick sinus syndromu (SSS). Všichni pacienti měli dvoudutinový stimulační systém zavedený cestou podklíčkové žíly. Síňová elektroda byla umístěna do ouška pravé síně. Komorová elektroda byla u všech pacientů umístěna do hrotu pravé komory.

Kardiostimulátory musely primárně splňovat všechny následující technické požadavky:

- schopnost měnit stimulační režimy při stejné TF, která je používána jako bazální (minimální) TF,
- zachovat konstantní komorovou TF při změnách AVD,
- zachovat klidový AVD mezi jednotlivými kontrolami v kardiostimulační poradně na hodnotě, kterou naprogramoval lékař. Byly povoleny pouze takové změny AVD, ke kterým dochází v rámci funkce „rate-responsive AV delay“ (RRAVD). Funkce RRAVD napodobuje fyziologický mechanismus urychlování atrioventrikulárního převodu. Tím umožňuje pacientovi dosahovat vyšší TF, než jaká by byla dostupná při fixním AVD. Tuto funkci lze vypnout. Všechny typy použitých stimulátorů měly programovatelnou škálu funkce RRAVD, která obsahovala 3 až 4 stupně zkracování AVD při stoupající TF. V průběhu celého výzkumu byl RRAVD ponechán aktivní, a to vždy na 2., respektive 3. stupeň dle typu stimulátoru.

Seznam používaných modelů kardiostimulátorů ukazuje tabulka 3-1. V kardiostimulátorech vybavených senzorem aktivity byl jen jeden takový senzor a fungoval na bázi akcelerometru. Tento typ senzoru vnímá pohybovou aktivitu pacienta pomocí piezoelektrického krystalu.

Jména výrobců kardiostimulátorů, které nebyly vhodné pro v práci prezentovaný výzkum, a důvody jejich vyřazení ukazuje tabulka 3-2.

**tabulka 3-1** Seznam stimulátorů používaných v průběhu všech fází výzkumu

Model stimulátoru	Výrobce
Physios	Biotronik
Kairos	Biotronik
Synchrony II	St.Jude Medical
Paragon II	St.Jude Medical
Trilogy DC+	St.Jude Medical
Trilogy DR+	St.Jude Medical
Entity DR	St.Jude Medical
Affinity DR	St.Jude Medical
Prodigy DR	Medtronic
Sigma DR	Medtronic
Thera DR	Medtronic

**tabulka 3-2** Tabulka výrobců kardiostimulátorů nespĺňujících technické požadavky dané metodou měření atriální kontribuce

Výrobce	Důvod vyřazení
Ela Medical	automaticky mění velikost AVD na základě vlastních algoritmů stimulátoru
Vitatron	při programaci a přiložení magnetu stimuluje servisní frekvencí 100/min
Sorin Biomedica	při programaci a přiložení magnetu stimuluje servisní frekvencí 100/min

### 3.1.1. Používané kardiostimulační režimy

#### 3.1.1.1. Režim DDD/DDDR

Režim DDD je nejčastěji programovaný režim u sekvenčně stimulovaných pacientů. Snímání aktivity i stimulace jsou aktivní v síni i v komoře. V případě výskytu vlastní síňové aktivity je komora stimulována synchronně se zaznamenanou síňovou aktivitou, a to po uplynutí programovaného AVD. Pokud na srdci není snímána žádná spontánní aktivita, kardiostimulátor stimuluje síň i komoru bazální programovanou TF. Mezi síňovým a komorovým impulzem uplyne čas rovný délce AVD. Pro účely měření AK je podstatné, že náhodná síňová extrasystola v režimu DDD může změnit TF komor.

Písmeno „R“ na konci názvu režimu DDR znamená, že se skutečná stimulační TF může vlivem senzoru aktivity lišit od programované bazální TF. Při měření AK byl senzor aktivity vždy vypnut.

### **3.1.1.2. Režim DDI**

Režim DDI snímá síňovou i komorovou aktivitu a v obou srdečních dutinách může i stimulovat. Od režimu DDD se liší tím, že spontánní síňovou aktivitu registruje, zainhibuje vydání síňového impulzu, ale nezačne odpočítávat čas vymezený AVD, aby vydal komorový impulz. Komora je stimulována v původní TF rovné bazální programované TF stimulatoru bez ohledu na to, zda a kdy byla síňová aktivita zaznamenána. Při měření AK byl režim DDI používán proto, aby komorová TF (viz úvodní část kapitoly 3.9.6 a kapitola 4.1.1) zůstala konstantní.

### **3.1.1.3. Režim VVI/VVIR**

V režimu VVI stimulator snímá a stimuluje pouze v komoře. Pokud chybí vlastní komorová aktivita, stimuluje komoru rychlostí programované bazální TF. V případě výskytu komorové extrasystoly je výdej impulzu zainhibován.

Písmeno „R“ na konci názvu režimu VVIR má stejný význam jako v režimu DDDR (viz kapitola 3.1.1.1).

Významnou nevýhodou programace VVI/VVIR režimu ve srovnání s dříve popsanými režimy je ztráta informací o dějích v srdečních síních. Stimulator v režimu VVI/VVIR síně nestimuluje, ale ani nesnímá jejich aktivitu a informace ze síňové elektrody nezpracovává a neprezentuje v rámci diagnostických funkcí. V případě programace tohoto režimu tedy chybí jakékoli údaje o výskytu supraventrikulárních arytmií.

## **3.1.2. Ostatní parametry kardiostimulatorů**

Při testování významu velikosti AK v praxi (kapitola 4.6) byli s ohledem na porovnávané režimy DDDR a VVIR zařazováni pouze pacienti s dvoudutinovými stimulatory řízenými senzorem aktivity.

Bazální TF byla programována na 60 nebo 70/min. Senzor aktivity má několik individuálně programovatelných parametrů. U všech pacientů a bez ohledu na výrobce byl senzor nastaven tak, aby měl rychlou reakci na počátku zátěže a naopak pomalý pokles TF po skončení zátěže. Práh intenzity zátěže, při jehož překročení začne být senzor aktivní, byl programován na střední hodnotu škály nabízené kardiostimulátorem. Stupeň strmosti křivky reakce TF na intenzitu zátěže byl nastaven vždy na střední hodnotu škály nabízené výrobcem (kapitola 3.12). Maximální stimulovaná TF pro urychlení senzorem byla arbitrárně omezena

s přihlédnutím k základním chorobám vyšetřovaných. U probandů se známou ICHS byla nepřekročitelná maximální TF senzoru 120/min. U pacientů bez ICHS byla nastavena maximální TF na 160/min.

U všech pacientů byly aktivovány diagnostické funkce, a to zejména:

- senzorem diagnostikované parametry úrovně fyzické aktivity,
- histogramy skutečně dosahovaných tepových frekvencí,
- záznamy aktivace funkce „Auto Mode Switch“ (AMS), tj. změny režimu z DDDR do DDIR používané jako ochrany před supraventrikulárními arytmiemi. Funkce „Auto Mode Switch“ reaguje jak na ojedinělé síňové extrasystoly, tak na ataky fibrilace a flutteru síní. Epizody aktivace této funkce a délka jejich trvání poskytují informace o počtu a rychlosti atak supraventrikulárních arytmií.

### **3.2. Hmotnost**

Pacienti byli váženi vždy před zahájením měření AK na stejné váze s rozsahem měřicí škály od 0 do 200 kg. Váha vážila s přesností na 0,2 kg, byla pravidelně kontrolována a kalibrována.

### **3.3. Neinvazivní měření krevního tlaku**

Krevní tlak (TK) byl měřen rtuťovým tonometrem nepřímou metodou u ležícího pacienta na končetině, na které při dvou po sobě navazujících měřeních byl naměřen vyšší TK. Před každým měřením TK byl pacient minimálně 5 minut v klidu vleže.

### **3.4. Zátěžové testování**

Zátěžové testování pacientů bylo v době výzkumu zajišťováno pracovištěm Oddělení kardiovaskulární diagnostiky FN v Hradci Králové. Vyšetření probíhala na standardním veloergometru bez spirometrie. Testování probíhalo podle standardního protokolu s kontinuální stupňovitou zátěží v krocích po 40 W. Stupně se zátěží 40, 80 a 120 W trvaly 3 minuty. Od stupně zátěže 160 W byla zátěž zvyšována po 1 minutě v krocích po 40 W. Vyšetření byla prováděna do maximální zátěže s kontinuálním registrováním EKG a měřením TK neinvazivně automatickým tonometrem, který byl součástí veloergometru. Testování do maximální zátěže bylo zvoleno podle příkladu Kruse et al. (Kruse et al., 1982),

kteří označili rozhodování o ukončení zátěže na submaximální úrovni u stimulovaných pacientů za problematické vzhledem k nemožnosti správně hodnotit dosaženou TF.

Protože všichni vyšetřovaní pacienti měli v klidu a někteří i při zátěži stimulovaný rytmus, nebylo možné hodnotit změny repolarizace. Mezi kritéria ukončení svalové práce patřila bolest na hrudi typu stenokardie, závažné komorové arytmie, dušnost, celková únava, nepřekonatelné bolesti svalů dolních končetin, pocitý na omdlení, neurologické symptomy (závrať, poruchy vidění atp.).

Protože testovaní pacienti byli z větší části chronotropně inkompetentní, jako ukazatel výkonnosti a maximální dosažené spotřeby kyslíku byl zvolen součin maximální TF a maximálního systolického TK – dvojprodukt (v anglosaské literatuře rate-pressure product, dále zkracován jako RPP). Dvojprodukt má vztah především k maximální dosažené spotřebě kyslíku myokardem (Chaitman, 1997). Dvojprodukt byl v řadě prací (Foster et al., 1982; Vogt et al., 1988; Buckingham et al., 1988) používán jako měřítko dosaženého fyzické výkonu při testu do maximální zátěže a jako takový uznáván i v rámci doporučených vyšetřovacích postupů (Chaloupka, 2000; Gibbons et al., 2002).

Při vyšetření byly respektovány absolutní i relativní kontraindikace zátěžového testu ve shodě s návodkami ČKS (Chaloupka, 2000):

**Absolutní kontraindikace:**

- akutní infarkt myokardu (první 4 dny)
- nestabilní angina pectoris
- stenóza kmene levé koronární tepny
- elektrická nestabilita myokardu, výskyt maligních komorových arytmií
- disekce aorty
- akutní zánětlivé srdeční onemocnění
- akutní plicní embolie
- těsná chlopenní stenóza
- symptomatické srdeční selhání
- akutní infekční onemocnění
- stav po cévní mozkové příhodě do 3 měsíců
- nekardiální onemocnění znemožňující zatížení
- výrazná anemie

### **Relativní kontraindikace:**

- plicní hypertenze
- méně významné arytmie
- srdeční aneurysma
- méně významná chlopní vada
- systémová hypertenze (TKs > 200 mm Hg a TKd > 115 mm Hg)
- hypertrofická kardiomyopatie
- AV blok II. a III. stupně
- porucha elektrolytového hospodářství
- špatná spolupráce nemocného

### **3.5. Transtorakální echokardiografie**

Ve výzkumu byla použita výhradně transtorakální echokardiografie. Vyšetření ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové i v Nemocnici Na Homolce v Praze byla plánována tak, aby je všechna (s ojedinělými výjimkami) prováděl stejný vyšetřující. Všechna vyšetření pro část výzkumu popsanou v kapitole 4.6 byla dokumentována na videozáznamu. Bylo provedeno klasické 2D vyšetření s určením EF, poruch kinetiky levé komory a změřením velikostí srdečních dutin. Barevným Dopplerovským a pulzním Dopplerovským vyšetřením byly zhodnoceny průtokové charakteristiky, přítomnost insuficiencí a stenóz na vyšetřitelných chlopních, a to především na chlopni mitrální.

Po dobu vyšetření měli všichni pacienti programován stimulátor v režimu DDD s bazální frekvencí 60 nebo 70/min ve shodě s chronicky programovanými hodnotami.

### **3.6. Izotopová ventrikulografie**

U všech pacientů vyšetřovaných při vývoji metody (kapitola 4.1) a u části pacientů vyšetřovaných v rámci studie efektu diuretik na velikost AK (kapitola 4.5) byla k objektivnějšímu stanovení EF použita také izotopová ventrikulografie vyšetřovaná first pass technikou.

### 3.7. Dotazník na kvalitu života (QOL)

V části výzkumu porovnávající režimy VVIR a DDDR a jejich vztah k AK (kapitola 4.6) byl k vyšetřování zvolen dotazník na kvalitu života přejetý od prof. Lukla. Tento dotazník byl olomouckým pracovištěm používán k porovnávání subjektivních názorů pacientů na VVI a DDD stimulaci v 90. letech (Lukl et al., 1994; Lukl a Doupal, 1997). Příloha 7.2 zobrazuje dotazník v podobě, ve které jej pacienti ve spolupráci se zkoušejícím lékařem vyplňovali. Škála odpovědí má 6 stupňů – od 0 (žádné obtíže) do 5 (obtíže maximální intenzity). Jde o nespojitá data. Dotazník se skládá z části A, která je orientovaná spíše na subjektivní pocity pacienta, a části B, která je orientovaná na subjektivní hodnocení tělesného zdravotního stavu. Část A obsahuje 8 otázek, v části B je otázek 11. V každé části bylo součtem zvolených odpovědí vypočteno skóre dále používané ve statistických analýzách.

### 3.8. Statistické zpracování dat

V této kapitole jsou uvedeny pouze nejobecnější zásady, které vedly k výběru statistických metod hodnocení. V kapitolách s výsledky bude vždy zopakován druh použitého testu, uvedena kritéria pro nulovou i alternativní hypotézu a výsledná interpretace. Pro všechny statistické testy byla použita  $\alpha=0,05$ .

#### 3.8.1. Srovnání metod stanovení indexu atriální kontribuce z aortálního krevního tlaku a AKSp

Hypotéza, zda jsou si hodnoty indexu atriální kontribuce vypočteného z pulzového tlaku (AKTK) a indexu atriální kontribuce vypočteného z pulzové amplitudy  $SpO_2$  (AKSp) podobné natolik, aby bylo možné AKTK nahradit neinvazivně měřenými hodnotami AKSp, byla zkoumána statistickým postupem k posuzování shody dvou metod (Altman, 1993).

První fáze porovnání metod spočívá v grafickém znázornění, kdy jsou na osu x vyneseny hodnoty stanovené jednou metodou a na osu y hodnoty stanovené druhou, alternativní metodou. Obě osy by měly mít stejné měřítko. Zobrazí se „přímka rovnosti“, která by měla ležet v úhlu  $45^\circ$  od obou os. Již toto



zobrazení ukáže, zda jsou si hodnoty podobné. Tato část statistické analýzy ale nevyovídá nic o míře shody.

Poté se do grafu vynesou aritmetické průměry hodnot naměřených oběma metodami ( $mean-h$ ) na osu x proti rozdílům hodnot naměřených oběma metodami ( $dif-h$ ) na ose y. Příklad zobrazení ukazuje obrázek 4-6. Pokud je z grafu patrné, že s narůstající hodnotou  $mean-h$  narůstají i hodnoty  $dif-h$ , pak je pro analýzu shody vhodnější používat logaritmy původních hodnot.

Z aritmetického průměru všech získaných  $dif-h$  lze říci, jak spolu metody „v průměru“ souhlasí. Jestliže hodnota  $dif-h$  není nulová nebo alespoň blízká nule, pak se nález interpretuje jako systematická výchylka (bias) výsledků jedné metody od výsledků metody druhé.

Zásadní je kvantifikovat, jak budou spolu metody souhlasit v případě „jednotlivého měření“. Pro tyto účely autoři doporučují stanovit rozmezí hodnot, u kterého předpokládáme, že bude vyjadřovat míru shody pro většinu měření. Průměr diferencí mezi hodnotami z obou metod je označen  $mean_{dif-h}$  a směrodatné odchylky diferencí mezi hodnotami  $sd_{dif-h}$ . Rozmezí hodnot, vyjádřené vztahem  $mean_{dif-h} \pm 2sd_{dif-h}$ , definuje tzv. „limity shody“. Jinými slovy: Očekává se, že pro nový prvek v souboru (pacienta) dají obě metody výsledky, které se liší o méně než  $2sd_{dif-h}$ . Výraz  $2sd_{dif-h}$  udává maximální míru odlišnosti výsledku dosaženého jednou metodou od výsledku získaného druhou metodou, přičemž tato odlišnost může nabývat hodnot až  $+2sd_{dif-h}$  nebo  $-2sd_{dif-h}$ , a to se stejnou pravděpodobností.

Pokud rozdíly mezi metodami dané limity shody nejsou klinicky významné, je možné pro daný účel používat obě porovnávané metody. Rozhodnutí, zda rozdíly mezi metodami jsou klinicky významné, musí učinit experimentátor znalý zkoumané problematiky.

### 3.8.2. Hodnocení reprodukovatelnosti měření indexů atriální kontribuce vypočtených z pulzové amplitudy tlaku i ze signálu pulzní oxymetrie

Obecně platí, že pokud má nějaká metoda špatnou reproducibilitu, pak je šance na dobrou shodu mezi dvěma metodami zákonitě malá (Bland a Altman, 1986). Jsou-li u každého prvku souboru dostupná dvě měření párových dat provedená stejnou metodou, je možné jejich reproducibilitu porovnat stejnou

metodou uvedenou v předchozí kapitole 3.8.1. Místo hodnot získaných dvěma různými metodami jsou porovnávány hodnoty z první a druhé sady měření zkoumanou metodou. Do grafu je zaznamenáván průměr z obou měření na osu x a rozdíl obou jednotlivých měření na osu y. Limity shody jsou vyjádřeny vztahem  $mean_{dif-h} \pm 2sd_{dif-h}$ . Je-li opakovatelnost dobrá, pak by se hodnota  $mean_{dif-h}$  měla blížit nule.

### 3.8.3. Hodnocení reprodukovatelnosti hodnot indexů atriální kontribuce vypočtených ze signálu pulzní oxymetrie, získaných z opakovaného měření

Speciální situace při výpočtu reprodukovatelnosti metody nastává tehdy, kdy jsou získány dvě sady bazálních měření a s časovým odstupem další dvě sady bazálních měření. Potom je možné reprodukovatelnost výsledků metody hodnotit porovnáním dvou aritmetických průměrů, z nichž každý vychází z příslušné dvojice sad bazálních naměřených hodnot. Za této situace se tzv. korigovaná směrodatná odchylka diferencí ( $s_c$ ) nevypočítává podle klasického vzorce, protože by  $s_c$  byla podhodnocena, ale výpočet se provádí následovně:

Pro první a druhou sadu, z nichž každá obsahuje dvě bazální měření, jsou vypočteny směrodatné odchylky diferencí bazálních měření ( $s_1$  a  $s_2$ ) a dále směrodatná odchylka diferencí mezi průměry z první a druhé sady měření ( $s_D$ ). Korigovaná směrodatná odchylka diferencí ( $s_c$ ) je potom vypočtena ze vztahu:

$$\sqrt{s_D^2 + \frac{1}{4}s_1^2 + \frac{1}{4}s_2^2}$$

### 3.8.4. Hodnocení dotazníku na kvalitu života

Protože jde o nespojitá data dotazníkového typu, je k hodnocení nutné použít neparametrických testů. Porovnávání párové bylo provedeno Wilcoxonovým testem. K analýze dotazníkových skóre mezi dvěma nepárovými skupinami byl použit Mann-Whitney U-test. Pro sledování vztahu mezi skóre QOL a výskytem sledovaných chorob byla použita mnohočetná regrese.

### 3.8.5. Hodnocení změn AKSp po intravenózním podání tekutin a diuretika

Při statistickém hodnocení dat, která by splňovala podmínku normální distribuce diferencí by bylo možné použít ANOVA s opakovanými měřeními. Při nesplnění podmínky normality rozdělení diferencí byl metodou volby Wilcoxonův test s Bonferoniho korekcí pro opakovaná měření (užitá chyba 1. typu = původně zvolená chyba 1. typu/3, při původně zvolené  $\alpha = 0,05$  je výsledná hladina významnosti  $\alpha$  hodnoty 0,0167).

### 3.8.6. Hodnocení výkonnosti při zátěžovém testování

Pro hodnocení výsledků dvojproduktu při zátěžovém testování na veloergometru byl použit nepárový t-test při splněné podmínce vyloučení rozdílného rozptylu naměřených hodnot F-testem.

### 3.9. Originální metoda měření indexu atriální kontribuce ze signálu pulzní prstové oxymetrie

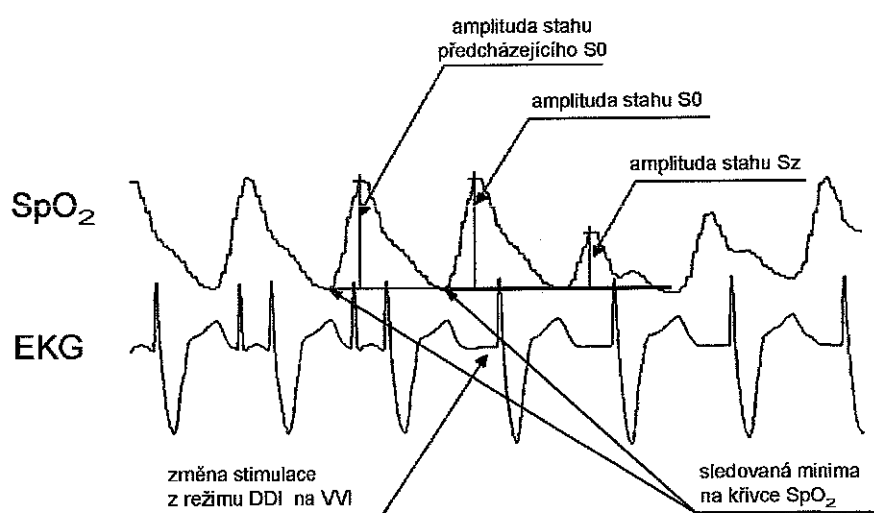
Tato kapitola obsahuje podrobný popis námi vyvinuté originální metody měření indexu atriální kontribuce (AK) ze signálu pulzní prstové oxymetrie a metodiku měření. Vývoj popsané metody je prvním z cílů předkládané práce (kapitola 2, bod 1). Poprvé byl postup publikován v roce 1998 (Měšťan et al., 1998).

Metoda umožňuje zjistit velikost AK k systolickému volumu levé komory u sekvenčně stimulovaných pacientů. Výpočet AKSp vychází ze změn vyvolaných stah-od-stahu. Metoda měří AK výhradně v klidu. Extrémní citlivost čidla  $SpO_2$  prakticky vylučuje měření AK při sebemenší fyzické aktivitě.

Obecně se výpočet AKSp dá popsat následovně:

Akutně vyvolaná změna stimulačního režimu vede k akutní změně pulzové amplitudy signálu pulzní prstové oxymetrie, popř. intraaortálního TK (obrázek 3-1). Podrobný popis stimulačních režimů uvádí kapitola 3.1.1. Poslední stah stimulovaný v režimu DDI je označen S0. Stah po změně režimu do VVI dále označujeme Sz.

obrázek 3-1 Popis postupu odečítání amplitud na křivce signálu pulzní oxymetrie.



Aby byla zajištěna přijatelná reprodukovatelnost hodnoty AK při známé vysoké citlivosti pulzní oxymetrie, arbitrárně jsme stanovili kritéria stability křivky SpO<sub>2</sub>:

1. Rozdíl pulzové amplitudy stahu S0 a pulzové amplitudy u stahu, který jej předcházeli, se musí pohybovat v rozmezí -4 až +5 % velikosti pulzové amplitudy stahu S0.
2. Rozdíl číselné hodnoty určující polohu minima na křivce SpO<sub>2</sub> u stahu S0 a číselné hodnoty určující polohu minima na křivce SpO<sub>2</sub> u stahu, který stah S0 předchází, se nesmí lišit o -3 až +4 % velikosti pulzové amplitudy stahu S0 (viz obrázek 3-1 vpravo dole).

Pokud získaný záznam křivky SpO<sub>2</sub> nesplňoval obě tato kritéria, byl odmítnut a měření se musela opakovat. Obě kvalitativní kritéria se vztahují k pulzové amplitudě stahu S0 proto, že tato amplituda má klíčovou roli ve výpočtu hodnoty AKSp (obrázek 3-2):

**obrázek 3-2** Rovnice výpočtu indexu atriální kontribuce

$$\text{index atriální kontribuce (AK)} = \frac{(\text{amplituda S0} - \text{amplituda Sz})}{\text{amplituda S0}} \times 100 (\%)$$

Podrobný popis měření se týká definitivní metodiky a programového vybavení, které jsme užívali v letech 1998 až 2002 při aplikaci metody měření AK a optimalizace AVD v praxi. Vývojové stupně metody budou zmíněny jen okrajově tam, kde jejich použití vedlo ke zjištění faktů zásadních pro další vývoj metody i metodiky měření (kapitola 4.1.2).

### 3.9.1. Hardware

K registraci EKG, invazivně měřeného krevního tlaku v ascendentní aortě (ATK) a SpO<sub>2</sub> byl použit monitor životních funkcí Eagle 4000 (dále jen Eagle), výrobce firma Marquette, GE Medical Systems, USA. Pro registraci dat byla použita konfigurace monitoru označená výrobcem jako „Operating room“. Křivky hemodynamických veličin byly zobrazovány se standardní rychlostí posunu 25 mm/s. Vzorkovací frekvence registrace EKG byla 240 Hz, ATK 120 Hz a SpO<sub>2</sub> 60 Hz. Vzájemnou strukturu registrace dat ukazuje tabulka 3-3 a tabulka 3-4.

Monitor Eagle neexportuje absolutní, ale relativní hodnoty EKG, ATK a SpO<sub>2</sub>. Tyto relativní hodnoty dat při běžném používání monitoru slouží ke stejnému zobrazení hemodynamických dat na monitoru u lůžka pacienta i na centrální monitorovací jednotce. Praktickým následkem používání pouze relativních hodnot byl například posun číselných hodnot náležejících izoelektrické linii EKG od nulové hodnoty. Tento posun dosahoval řádu jednotek až desítek relativních jednotek škály užívané monitorem. Posun izoelektrické linie EKG měl přímý dopad na algoritmy automatického vyhledávání stimulačních impulzů na záznamu povrchového EKG (viz bod 9, kapitola 3.9.6.1).

Škálování ATK jsme používali fixní (viz kapitola 3.9.3.1), zatímco škálování SpO<sub>2</sub> není možné měnit a je automatické (viz kapitola 3.9.4). V číselných hodnotách po exportu křivek ATK a SpO<sub>2</sub> do počítače se tato situace projevila tak, že prakticky u všech probandů byla amplituda SpO<sub>2</sub> větší, než amplituda ATK (viz obrázek 3-5).

Na výpočetní techniku nebyly kladeny žádné nadstandardní požadavky. Byl použit osobní počítač (PC) s nainstalovaným systémem Windows 95, později Windows 98 firmy Microsoft Corporation. K počítači byla připojena standardní tiskárna.

Komunikace mezi monitorem životních funkcí a PC byla zajištěna standardním ethernetovým propojením (způsob síťové komunikace výpočetní techniky).

### 3.9.2. Software

V průběhu výzkumu jsme kromě systémových softwarových prostředků (součástí systému Windows) užívali tři druhy uživatelského SW:

- Onli - balík programů tvořící jednoúčelový SW pro načítání, zobrazení a uložení paketově uspořádaných dat z monitoru životních funkcí.
- Famulus, verze 3.5 – SW k modelování a zobrazování matematických výpočtů
- MS-Word verze 95 a 97 – textový editor firmy Microsoft Corporation.

Na začátku vývoje metody bylo maximum kroků při spouštění jednotlivých programů v patřičné posloupnosti ponecháno na obsluze PC a programeru stimulátorů, aby bylo možno kontrolovat činnosti provedené jednotlivými programy kaskády.

Jakmile byly jednotlivé prvky jednoúčelových programů vyladěny takovým způsobem, že výskyt softwarových chyb v průběhu měření byl minimální, autor programového vybavení překročil k částečné automatizaci procesu. Automatizace spočívala ve vytvoření dávkových souborů (syntaxe názvu \*.bat), které měli své zástupce umístěné na plochu Windows. Spuštění dávkového souboru umožnilo vybírat programy podle obsluhou požadované činnosti a sdružit některé navzájem nutně navazující činnosti pod společný ovládací prvek. Jeden dávkový soubor například umožnil spuštění programu Onli a ihned po skončení ukládání dat spustil první model v programu Famulus, který daná data zobrazil, zhodnotil kvalitu záznamu, vypočetl sledované ukazatele a požádal obsluhu o rozhodnutí, zda bude nutné měření opakovat nebo je možno záznam uložit do strukturovaného souboru pro další zpracování.

### **3.9.2.1. Onli**

Název Onli označuje soustavu programů vytvořených Ing. Jiřím Poupou z firmy VÚMS Legend Praha na objednávku výlučně pro projekt měření AKSp. Program Onli slouží k převzetí dat dopravovaných on-line z monitoru životních funkcí. Programy pracují v systému MS-DOS a byly spouštěny v okně Windows.

Spuštěný program Onli zobrazuje v reálném čase data EKG, ATK a SpO<sub>2</sub> na obrazovce PC a umožňuje tak vizuální kontrolu kvality měřeného signálu. Stisknutím klávesy „mezera“ zahájí ukládání paketově uspořádaných dat do textového souboru na harddisk PC. Začátek záznamu dat do textového souboru je doprovázen zvukovým signálem jako informace pro ostatní účastníky měření. Data jsou ukládána do téhož adresáře, ve kterém je program Onli nainstalován a spuštěn. Stisk klávesy „Esc“ ukládání i zobrazování dat ukončí a program je ukončen s návratem obrazovky PC na pracovní plochu Windows.

Na základě požadavků zadavatele byl soubor s aktuálně uloženými daty nazýván univerzálním jménem „ekg“ bez extenze. Šlo o textový soubor, ve kterém byly celočíselné hodnoty oddělovány mezerami. Strukturu souboru při současné registraci EKG, ATK a SpO<sub>2</sub> zobrazuje tabulka 3-3, strukturu souboru při registraci pouze EKG a SpO<sub>2</sub> zobrazuje tabulka 3-4.

**tabulka 3-3** Struktura paketu 7 hodnot v textovém souboru

<b>Struktura jednoho paketu textového souboru = 7 hodnot s mezerami</b>						
EKG1	EKG2	EKG3	EKG4	ATK1	ATK2	SpO <sub>2</sub> 1
<b>Zobrazení časových souvislostí zaznamenaných hodnot</b>						
EKG1	EKG2	EKG3	EKG4			
ATK1		ATK2				
SpO <sub>2</sub> 1						

**tabulka 3-4** Struktura paketu 4 hodnot v textovém souboru

<b>Struktura jednoho paketu textového souboru = 4 hodnoty s mezerami</b>				
EKG1	EKG2	EKG3	EKG4	SpO <sub>2</sub> 1
<b>Zobrazení časových souvislostí zaznamenaných hodnot</b>				
EKG1	EKG2	EKG3	EKG4	
SpO <sub>2</sub> 1				

### 3.9.2.2. *Famulus*

Famulus je originální český SW vyvinutý pracovníky Matematicko-fyzikální fakulty Univerzity Karlovy v Praze a jeho verze pro MS-DOS je komerčně dostupná. Je určen k provádění široké škály matematických výpočtů, modelování problémů různé povahy (statistika, mechanika atp.), ke grafickému i tabulkovému vyjádření výsledků modelování (Dvořák et al., 1992a; Dvořák et al., 1992b; Dvořák et al., 1992c).

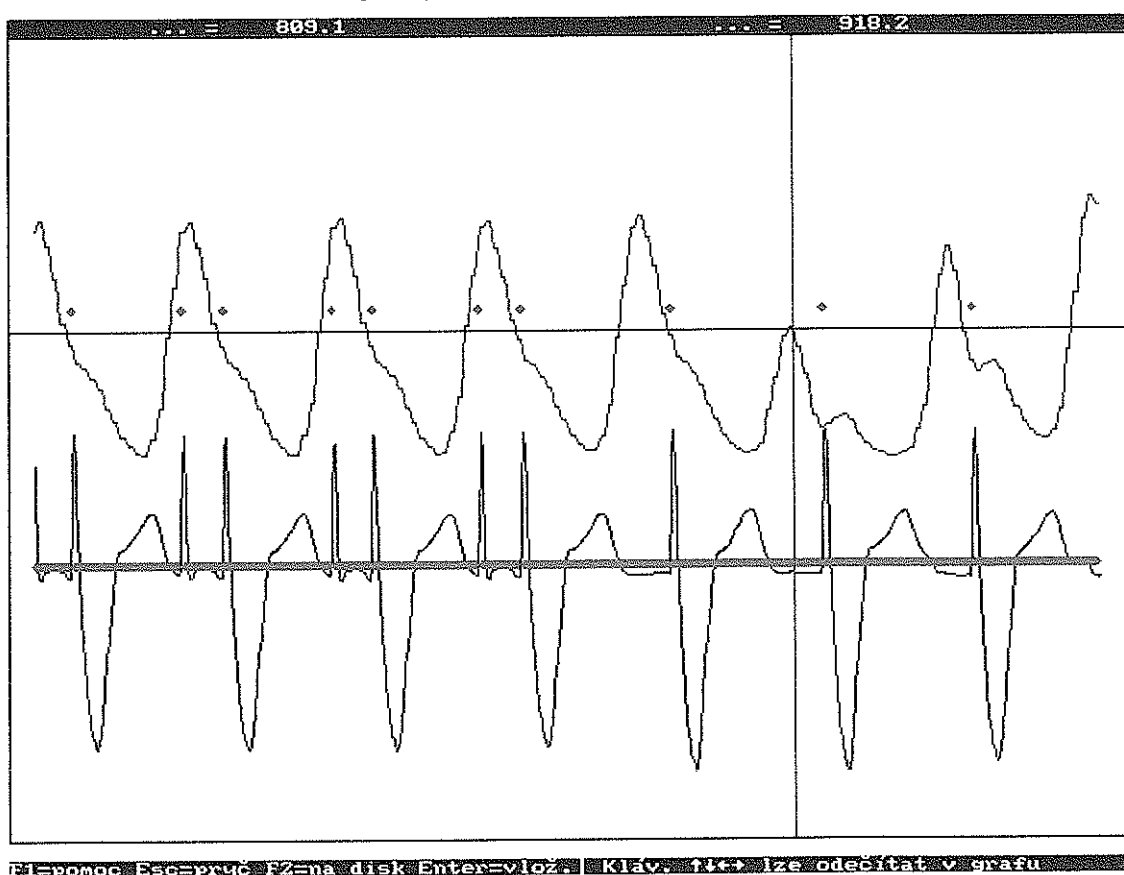
K řešení našeho výzkumného záměru byl program Famulus vybrán z několika důvodů. Famulus byl zvolen zejména pro dobrou znalost programu řešitelem projektu, která v průběhu let výzkumu umožnila provádět akutní změny v modelech vynucené neočekávanými komplikacemi při měření. Famulus je schopen načítat externí data uspořádaná v textovém souboru a do textového souboru je schopen i výsledky modelování exportovat. Je vybaven knihovnými procedurami a funkcemi, které usnadňují výpočty a grafické znázornění matematických problémů. Grafy mají snadno měnitelné škálování, barvy a grafické značky. Famulus metodou záměrného kříže umožňuje i odečítání hodnot z grafu (viz obrázek 3-3). Sledování vybraných proměnných v tabulkách v průběhu ladění



modelů bylo neocenitelnou pomůckou při volbě kritérií pro automatickou detekci stimulačních impulzů a velikosti AVD. Umožnilo mi nejednou objevit odchylky ve tvaru stimulovaných QRS komplexů, které automatickou detekci znesnadňovaly (např. u pacientů s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií).

Další přednosti programu Famulus, dokumentované ilustračními obrázky, vyplynou z popisu metodiky měření. Obrázky prezentované v této práci jsou obrazovkami PC v takovém stavu, v jakém se objevovaly v průběhu měření. Jedinou úpravou je inverzní barevné zobrazení. V reálu je pozadí obrázků černé s bílými rámečky a barevnými křivkami a textem.

**obrázek 3-3** Odečítání hodnot z grafu pomocí záměrného kříže



Jednoúčelové modely, vytvořené v prostředí Famulus 3.5, budou podrobněji popsány v kapitole o metodice měření. V průběhu let výzkumu byla vytvořena celá řada verzí modelů a knihoven s procedurami, které byly upravovány v reakci na problémy, se kterými jsme se při měření setkali. Níže v této práci jsou popsány pouze ty modely, které se staly součástí definitivního souboru modelů užívaných k rutinnímu měření AK v naší kardiostimulační laboratoři.

### **3.9.2.3. Microsoft Word**

K definitivnímu formátování textového souboru vytvořeného modely programu Famulus jsme používali standardní textový editor. Bylo vytvořeno makro ke zformátování stránky, textu do sloupců, vložení aktuálního data vyšetření a úpravě stylů písma. Stiskem jediné kombinace kláves byl zcela automaticky vytvořen finální vzhled protokolu z vyšetření (viz příloha 7.1). Program Word byl použit i pro snadné vložení grafu závislosti velikosti AK na AVD. Graf byl exportován z programu Famulus v grafickém formátu PCX.

### **3.9.3. Měření krevního tlaku**

Při vývoji nové metody byl používán výhradně invazivně měřený ATK (kapitoly 3.9 a 4.1). Až při rutinním používání metody měření AK pouze z SpO<sub>2</sub> byl využit TK měřený neinvazivně (ostatní kapitoly výsledků).

#### **3.9.3.1. *Invazivní měření krevního tlaku***

Aortální krevní tlak (ATK) byl měřen katétrem s jedním mikro-manometrem umístěným na hrotu od firmy Millar Instruments, Inc. Katétr byl zaveden 7F zavaděčem cestou arteria femoralis communis a retrogradně až do ascendentní aorty pod skiaskopickou kontrolou. Soustava byla před zavedením katétru kalibrována standardním způsobem a na monitoru byla nastavena konstanta podle typu použitého katétru. Při registraci ATK bylo na monitoru nastaveno škálování 200 mm Hg.

#### **3.9.3.2. *Neinvazivní měření krevního tlaku***

Měření bylo prováděno klasickým rtuťovým tonometrem nepřímou metodou u ležícího pacienta na končetině, na které při dvou po sobě navazujících měřeních byl naměřen vyšší TK. Před každým měřením TK byl pacient minimálně 5 minut v klidu vleže.

### **3.9.4. Registrace signálu pulzní prstové oxymetrie**

K registraci SpO<sub>2</sub> bylo použito standardní prstové čidlo k monitoru Eagle. Škálování křivky SpO<sub>2</sub> na monitoru je automatické a není možné je upravovat. Přístroj nepřetržitě kontroluje využití plochy obrazovky, která je SpO<sub>2</sub> vyhrazena. Jakmile dojde z jakéhokoli důvodu k poklesu nebo naopak vzestupu amplitudy

křivky SpO<sub>2</sub>, je po maximálně 5 pulsech provedeno opětovné škálování tak, aby byl prostor na obrazovce znovu maximálně využit.

### 3.9.5. Registrace EKG

EKG bylo registrováno přímo monitorem Eagle 4000 pomocí pětisvodového kabelu. Umístění elektrod zhruba odpovídalo obvyklé lokalizaci (tabulka 3-5). K registraci EKG do souboru spolu s ATK a SpO<sub>2</sub> byl zvolen záznam z II. standardního svodu. Ve II. standardním svodu se stimulační impulzy vykreslují nad izoelektrickou linií. Naopak stimulovaný QRS komplex bývá ve II. standardním svodu nejčastěji tvaru QS. K zajištění dostatečné amplitudy stimulačního impulzu na povrchovém EKG měli všichni vyšetřovaní po dobu měření nastavenou unipolární konfiguraci elektrod kardiostimulátoru.

tabulka 3-5 Umístění elektrod ke snímání EKG

Elektroda	umístění
červená	pravé rameno
žlutá	levé rameno
zelená	vlevo na oblouku žeberním
černá	vpravo na oblouku žeberním
bílá	pod mečíkem hrudní kosti

### 3.9.6. Popis metodiky měření

Při vyšetřování leželi probandi v horizontální poloze na zádech. Čidlo pulzního oxymetru jsme umisťovali na dominantní horní končetinu. Bylo nezbytně nutné vysvětlit pacientům, že ruka s prstovým čidlem SpO<sub>2</sub> musí zůstat po celou dobu měření v absolutním klidu. Abychom eliminovali možný vliv žilního tlaku krve, podložili jsme předloktí a ruku s čidlem tak, aby prst s čidlem SpO<sub>2</sub> ležel nad úrovní hrudníku a poloha byla pro pacienta pohodlná.

Kromě žilního tlaku krve bylo nutné eliminovat i vliv změn nitrohruďního tlaku v průběhu dýchacího cyklu na průběh křivky SpO<sub>2</sub>. Na změny nitrohruďního tlaku okamžitě reaguje křivka SpO<sub>2</sub> změnami amplitudy. V průběhu klidného dýchání jsme pacienty vyzvali, aby po skončení klidného výdechu na krátkou chvíli zadrželi dech. Bylo kriticky důležité, aby se před plánovaným zadržením dechu pacienti zhluboka nenadechli nebo se naopak nesnažili hlouběji vydechnout.

Kardiostimulátor vyšetřovaného byl programován do režimu sekvenční kardiostimulace (DDI). Stimulační frekvence komor byla udržována konstantní při změnách AVD anebo stimulačního režimu.

### **3.9.6.1. Postup „bazálního měření AKSp“ včetně detailního popisu počítačového zpracování dat**

1. Z pracovní plochy Windows byl pomocí dávkového souboru spuštěn první model programu Famulus, kterým byla zadána základní data o pacientovi (obrázek 3-4) a uložena do textového souboru s univerzálním názvem „data.txt“. Důležitým údajem pro další výpočty byla tepová frekvence (TF). Zadaná TF byla používána pro všechna prováděná měření.

**obrázek 3-4** Vzhled obrazovky modelu pro zadávání pacientových dat.

Zadejte postupne udaje o pacientovi (bez jednotek):

- jmeno:
- prijmeni
- cislo chorobopisu
- vysku
- hmotnost
- krevni tlak (format sss/ddd)
- tepovou frekvenci

Po zadani hodnot bude spusten model pro zadani cisla vysetreni.

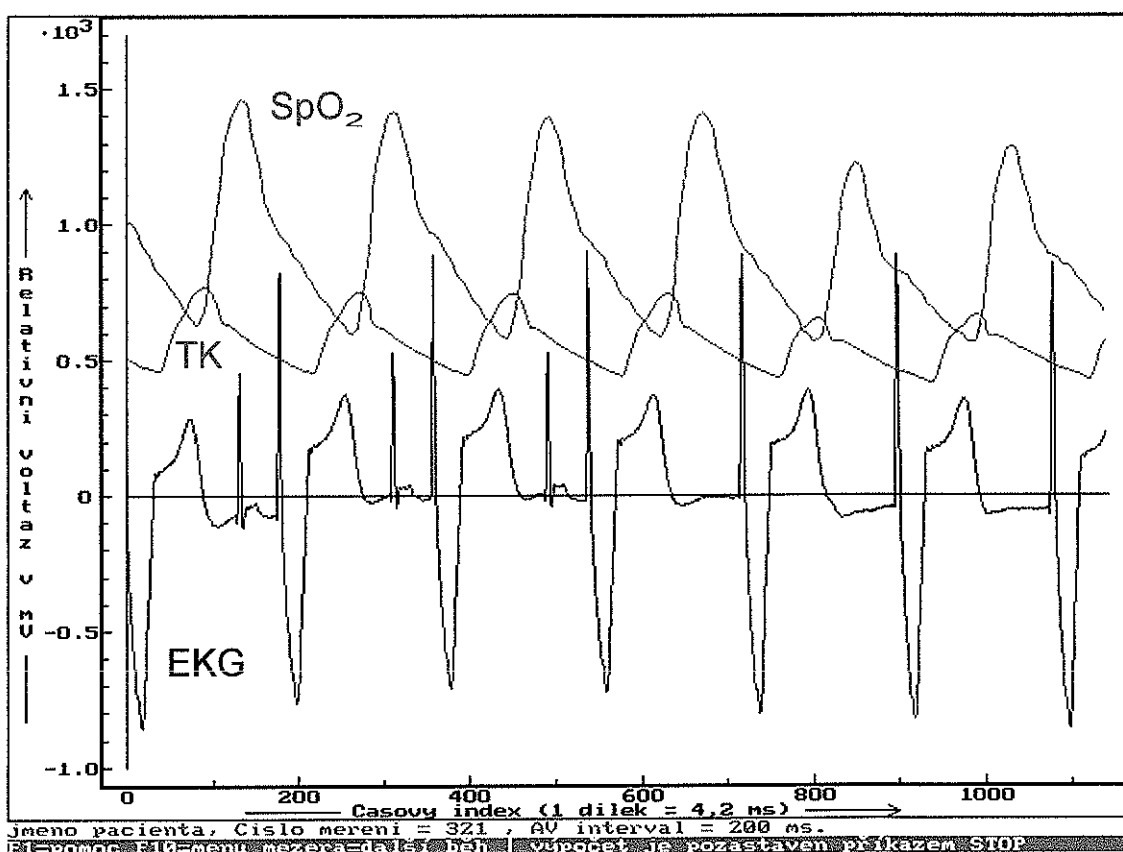
```
READ
JmenoPac~[]= Jmeno Prijm~[]= Prijmeni CisChor= 999 TF= 80
vyska= 180 vaha= 80 TK[]= 120/80 V pořádku
```

~~-----~~

2. Po zadání hodnot a ukončení modelu byl automaticky spuštěn další model, kterým bylo zadáno číslo série měření. Číslo série měření bylo uloženo do textového souboru „cislo.txt“.
3. Na pracovní ploše Windows byl spuštěn dávkový soubor, který v sobě obsahoval program Onli a model programu Famulus pro zhodnocení kvality měření, výpočet AKSp a rozhodnutí o přijetí nebo zamítnutí měření.

4. Při měření byl pacient vyzván, aby po klidném výdechu zadržel dech. V tento okamžik obsluha počítače zahájila záznam hemodynamických dat do textového souboru programem Onli.
5. Obsluha programeru kardiostimulátoru na zvukový signál z programu Onli odeslala instrukci ke změně stimulačního režimu z DDI na VVI.
6. Jakmile došlo k požadované změně kardiostimulace, obsluha počítače vyčkala ještě další 2-3 srdeční stahy a ukončila záznam měření programem Onli. Program Onli uložil získaná hemodynamická data do souboru „ekg“.
7. Pacient byl upozorněn, že opět může volně a klidně dýchat.
8. Stimulátor byl co nejrychleji přeprogramován zpět do režimu DDI.

**obrázek 3-5** Simultánní zobrazení křivek EKG, TK a SpO<sub>2</sub>

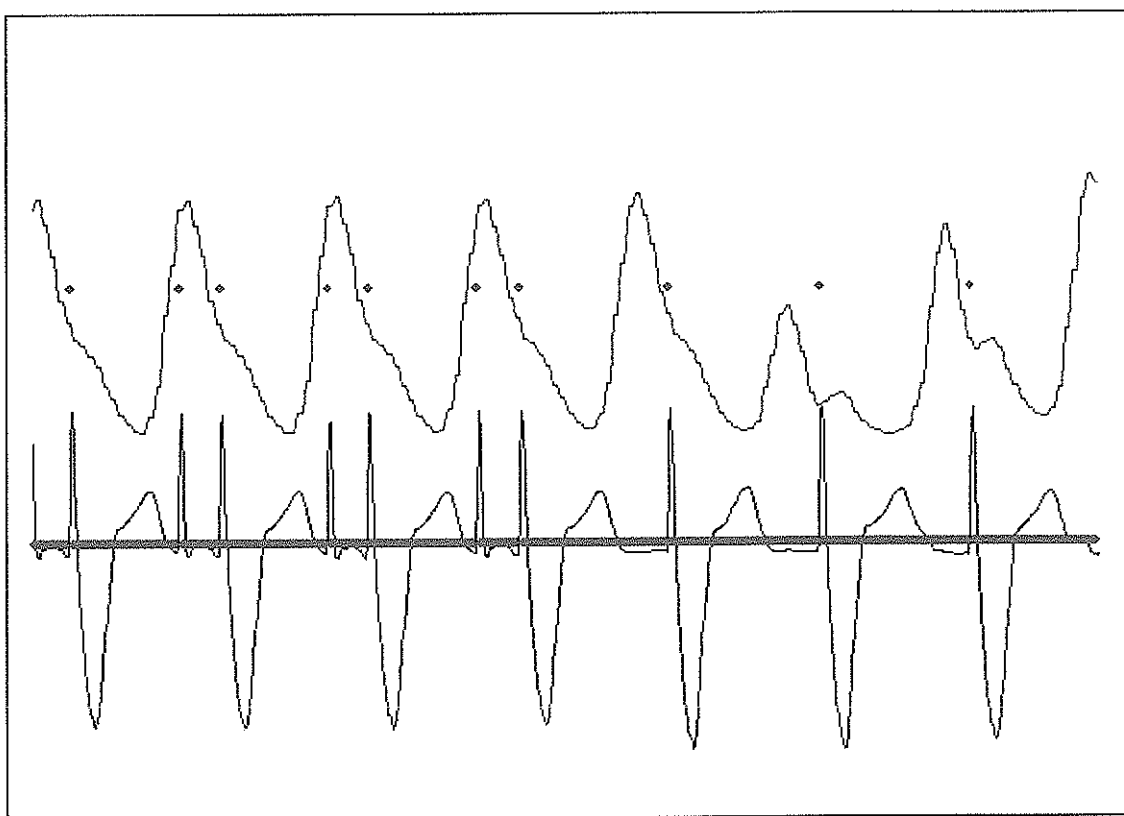


9. Hned po ukončení programu Onli byl automaticky spuštěn další model programu Famulus. Ten načítá data ze souborů „data.txt“, „cislo.txt“ a hemodynamická data ze souboru „ekg“. Všechna dostupná data zobrazil (obrázek 3-5).
10. V modelu byl zabudován automatický algoritmus vyhledání kardiostimulačního impulzu. Po identifikaci všech stimulačních impulzů byl celý záznam znovu

zobrazen. Obsluha vizuálně zkontrolovala, že byly označeny právě jen stimulační impulzy, že žádný z nich nebyl vynechán, nebo naopak nedošlo k falešné detekci jiných částí EKG křivky (obrázek 3-6). Pokud proběhla detekce správně, stiskem mezerníku pokračoval zbytek vyhodnocení.

11. Speciální procedura obsažená v modelu začala s automatickým vyhledáváním stimulačních impulzů. Její algoritmus byl schopen rozpoznat, zda první identifikovaný impulz je síňový nebo komorový. Procedura prohledávala záznam tak dlouho, až našla první sekvenčně stimulovaný stah. Pomocí dalšího vnořeného algoritmu identifikovala velikost výchozího AVD.

**obrázek 3-6** Zobrazení záznamu EKG, SpO<sub>2</sub> a filtrované první derivace EKG (DerivEKG) s identifikací stimulačních impulzů.



Programováno v prostředí Microsoft Visual Basic 6.0

Všichni vyšetřovaní měli programovanu stabilní šířku stimulačního impulzu 0,5 ms. Protože je stimulační impulz na povrchovém EKG širší než 0,5 ms a tvar náběžné hrany vykazuje jistou variabilitu, bylo nutné pro detekci velikosti AVD stanovit časové intervaly. Hodnoty detekovaných AVD a jim odpovídající intervaly na časové ose záznamu, udávané v indexech, obsahuje tabulka 3-6. Jeden časový index vychází ze vzorkovací frekvence EKG 240 Hz, má velikost

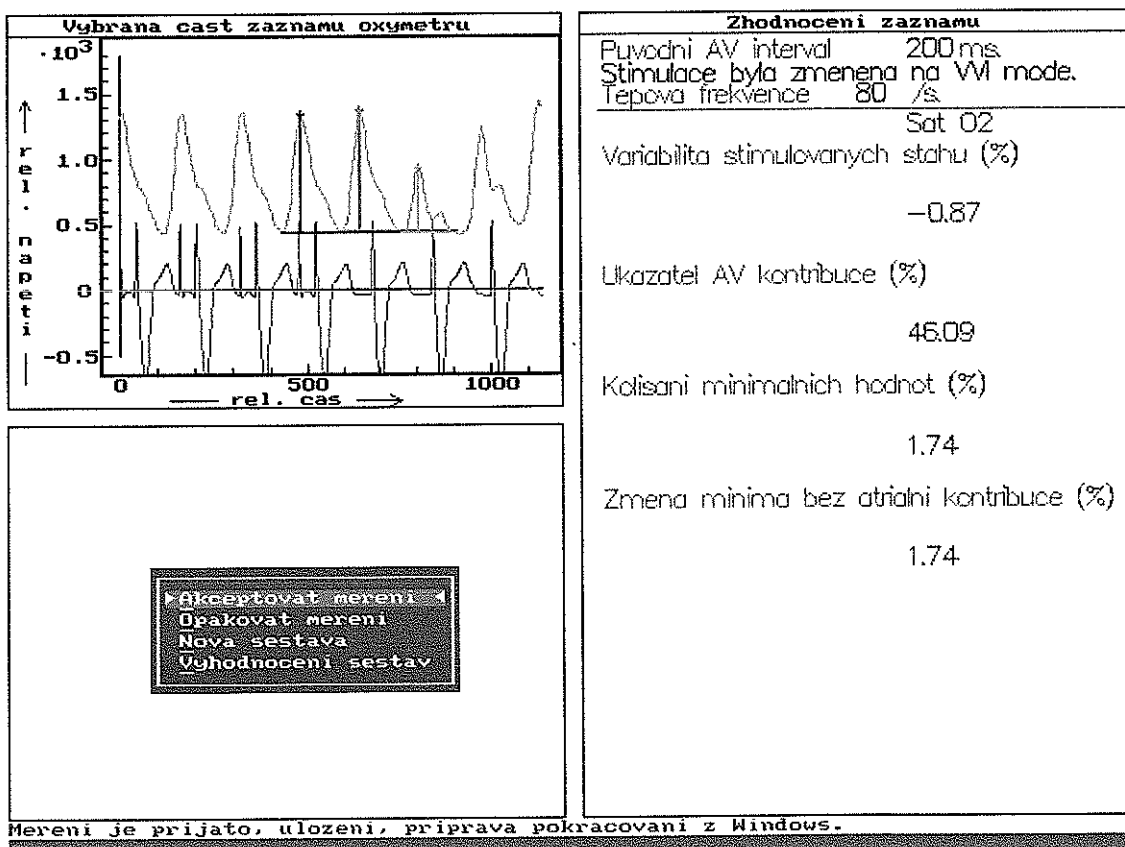
asi 4,2 ms a odpovídá času mezi sousedními hodnotami DerivEKG (obrázek 4-1).

tabulka 3-6 Hodnoty AVD a jim korespondující intervaly časové osy záznamu v indexech

AV interval (ms)	dolní mez (index)	horní mez (index)
50	6	14
75 (80)	15	22
100	23	26
125 (130)	27	34
150	35	39
175 (180)	40	46
200	47	50
225 (230)	51	58
250	59	67

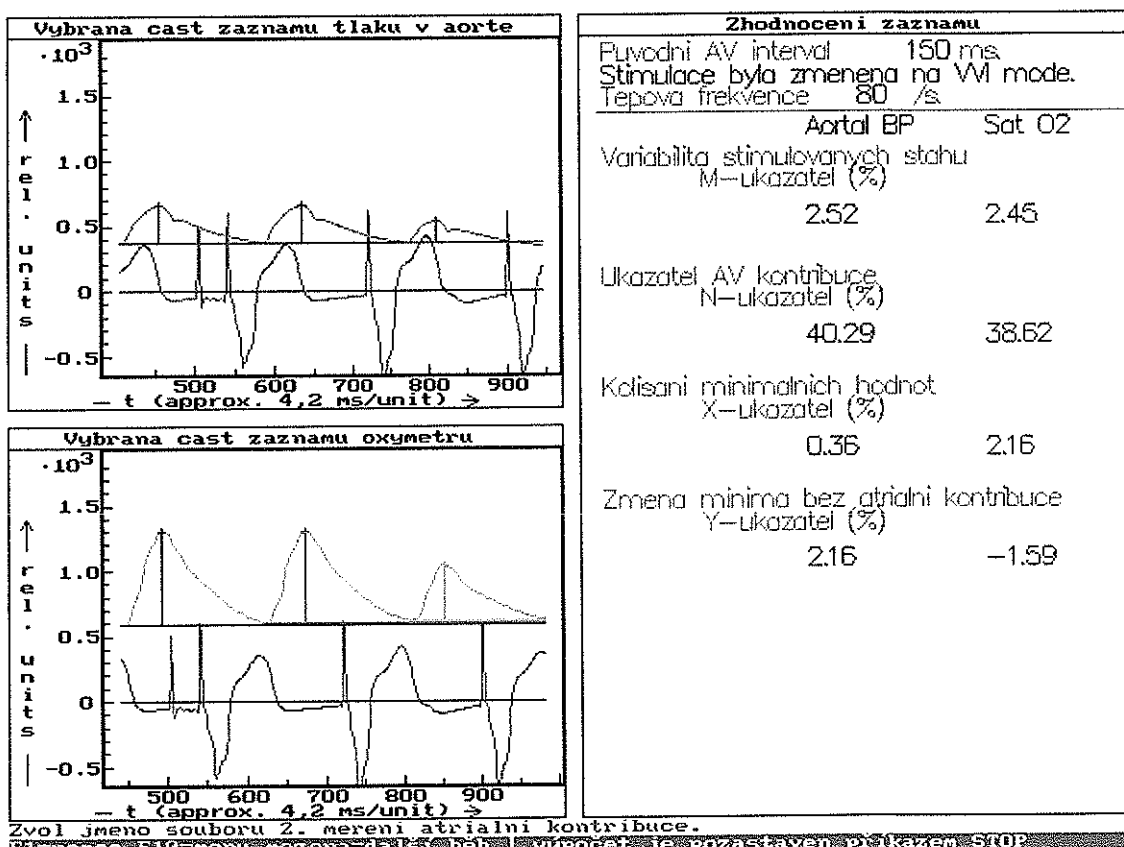
12. V dalším zpracování záznamu byly postupně identifikovány všechny síňové i komorové impulzy a vypočteny hodnoty AVD. Pokud by se AVD u některého stahu svou hodnotou lišil od prvního správně identifikovaného AVD v záznamu, kontrolní algoritmus by zpracování ukončil, měření by prohlásil za neplatné a vynutil si opakování celého měření.

obrázek 3-7 Obrazovka s grafem, výpisem zhodnocení záznamu a uživatelským menu.



13. Model rozpozná změnu stimulačního režimu z DDI na VVI, jakmile automatická procedura najde komorový impuls, který nepředchází impulz síňový. Zpětně označí stah S0, stah předcházející stah S0 a stah Sz (obrázek 3-1).
14. Model automaticky odečetl amplitudy stahu S0 a Sz a spočetl index atriální kontribuce. Detail křivky EKG a SpO<sub>2</sub> se změnou režimu a amplitud zobrazil v grafu a na obrazovku vypsal sledované veličiny (obrázek 3-7). Na začátku vývoje metody, kdy byly k dispozici i hodnoty ATK, vypadala obrazovka tak, jak ji ukazuje obrázek 3-8.
15. Model u všech identifikovaných stahů zkontroloval splnění kritérií kvality křivky SpO<sub>2</sub> a rozhodl o nutnosti měření opakovat nebo o možnosti pokračovat ve zpracování měření. Pokud měření nespĺnilo kvalitativní kritéria, pak se spolu se zvukovým signálem na obrazovce se objevilo hlášení druhu chyby a výzva k opakování měření.

obrázek 3-8 Obrazovka hodnocení měření s ATK i SpO<sub>2</sub>, vpravo je simultánní výpis ukazatelů.

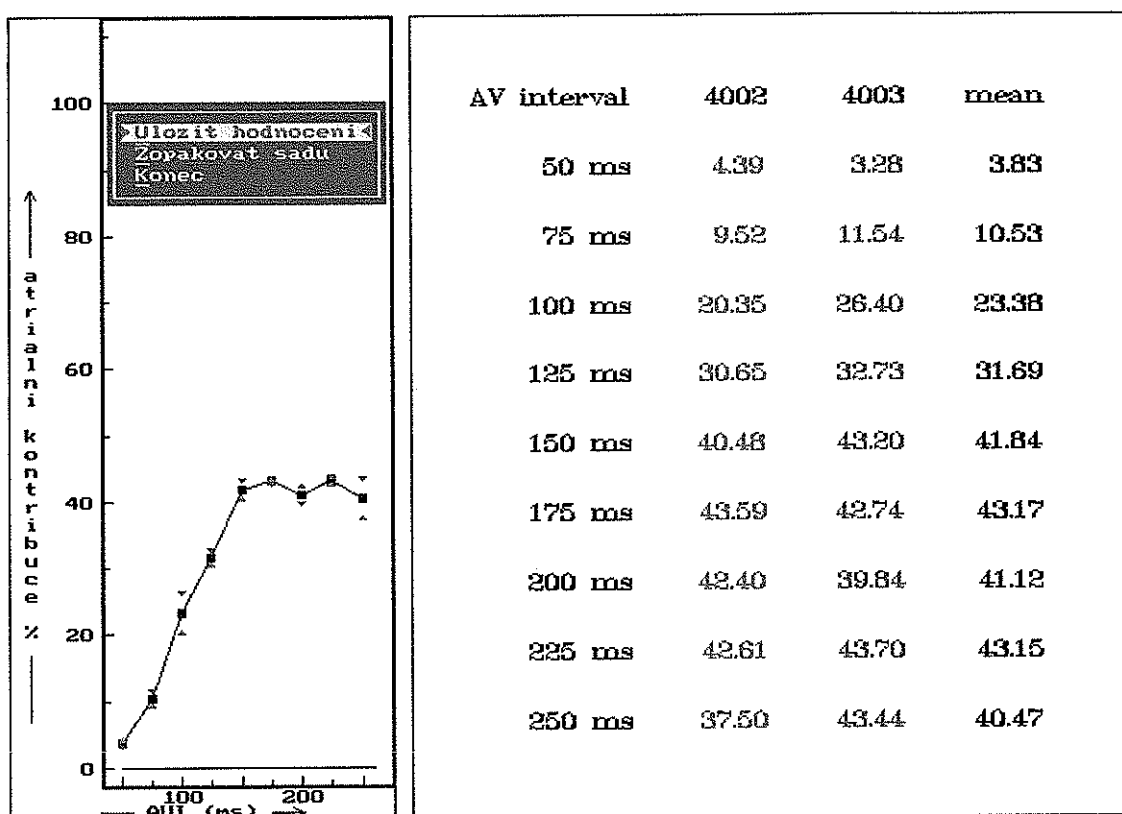


16. Jestliže byla splněna kvalitativní kritéria, položkou v menu byla data uložena do textového souboru. Textový soubor měl automaticky konstruované jméno ve tvaru „konXXX.v#“. Znaky XXX ve jménu souboru byly shodné s číslem měření



ze souboru „cislo.txt“. Hodnota náhradního znaku # mohla nabývat hodnot číslic 1,2,3,4 a 5 nebo písmen „a“, „b“, „c“ a „d“. Každá tato hodnota příslušela konkrétní hodnotě AVD. Tato notace jména souboru tedy umožňovala vizuálně okamžitě identifikovat totožnost vyšetřovaného a určit číslo AVD, při kterém bylo měření provedeno. Dále také sloužila k automatickému načítání jednotlivých měření při určování optimálního AVD (viz kapitola 3.9.6.2). Soubor obsahoval vždy identifikační údaje pacienta ze souboru „data.txt“ (obrázek 3-4), hodnoty indexů určující polohu stahu S0 a Sz v záznamu a hodnoty EKG a SpO<sub>2</sub> pro zobrazení křivek.

**obrázek 3-9** Finální obrazovka s vyhodnocením optimálního AV intervalu.



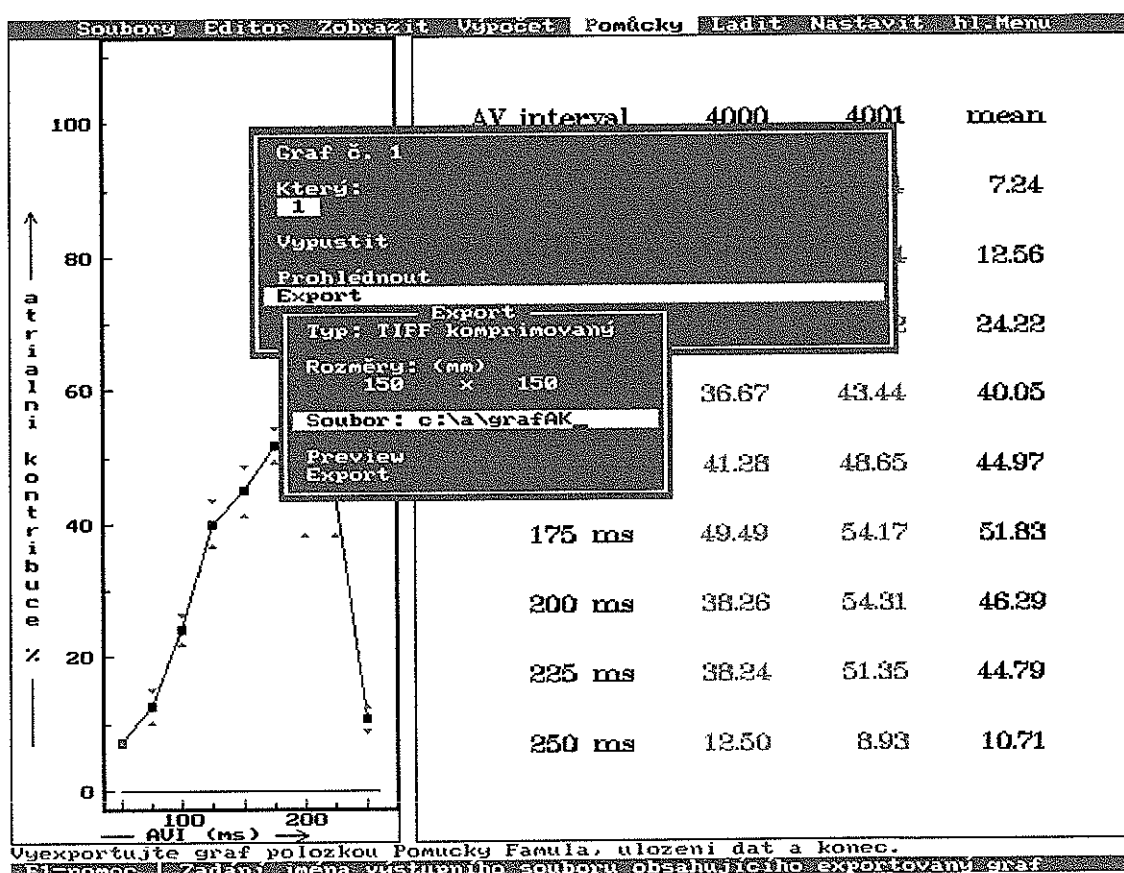
Выэкпортујте граф ползкомк Помощку Панела, улозени даџ а конец.

- Všechny předchozí body bylo nutné provést k získání jednoho měření AKSp při daném AVD. Toto jednotlivé měření při určité hodnotě AVD bude v dalším textu označováno jako „bazální měření AKSp“ (AKSpbasal#). Znak # je zástupný symbol pro pořadí měření (viz kapitola 3.9.6.2.). Po provedení všech výše popsaných akcí (získání hodnoty AKSpbasal#) byl model ukončen a obrazovka PC se vrátila zpět do stavu pracovní plochy Windows.

### 3.9.6.2. Metodika určení optimálního AV intervalu včetně počítačového zpracování dat

Pro každý z vybraných AVD, v pořadí od nejkratšího k nejdelšímu, byl změřen AKSpbasal1. Sada měření u různých AVD je v dalším textu nazývána jako „série měření AKSp“. Celá série pro stejné AVD byla poté zopakována a získali jsme sérii hodnot AKSpbasal2. Z AKSpbasal1 a AKSpbasal2 pro každý AVD byl vypočten aritmetický průměr (AKSpmean). Tento postup zajistil data pro analýzu reprodukovatelnosti metody (kapitoly 4.2 a 4.3).

obrázek 3-10 Export grafu závislosti indexu atriální ktribuce na AV intervalu do souboru



Jakmile byly provedeny dvě série bazálních měření pro vybrané AVD a soubory byly uloženy na disk PC, dávkovým souborem z pracovní plochy Windows byl spuštěn model programu Famulus pro určení optimálního AVD.

Model se nejprve dotázal na hodnoty AVD, u kterých byla měření provedena. Poté se dotázal na čísla dvou sérií vyšetření daného pacienta. Po zadání dat automaticky postupně načtl jednotlivá bazální měření. Model opět každé bazální měření zobrazil (obrázek 3-7), aby vizuální kontrolou mohla obsluha vyloučit chybu měření.

Model pro každý AVD vypočetl z hodnot AKSpbasal1 a AKSpbasal2 aritmetický průměr „AKSpmean“. Na výsledném zobrazení modelu (obrázek 3-9) byl graf závislosti AKSpmean na AVD. Hodnoty AKSpmean byly spojeny čarou. Barevně byly ke každému AKSpmean zobrazeny i příslušné AKSpbasal1 a AKSpbasal2. V tabulce vedle grafu model zobrazil číselné hodnoty. Pokud byl některý AVD z analýzy vyloučen, model k jeho hodnotě vypsál znaménko „?“.

Volba „Uložit hodnocení“ z menu zajistila uložení podrobného výpisu identifikačních dat vyšetřovaného a všech hodnot do textového souboru („HodXXX.txt“). Zároveň vyzvala obsluhu k exportu grafu z levé části obrazovky do grafického souboru. Export grafu do souboru v prostředí programu Famulus je snadné (obrázek 3-10).

Po exportu grafu se model automaticky ukončil a obrazovka PC se opět vrátila na pracovní plochu Windows.

V samotném závěru měření byl textový soubor „HodXXX.txt“ editován v programu Word. Makrem programu Word byl protokol z vyšetření zformátován. Do protokolu jsme jako grafický objekt vložili výše zmíněný graf závislost AK na AVD. Protokol jsme uložili jako dokument programu Word (\*.doc) na disk počítače a vytiskli (viz příloha 7.1).

### **3.10. Soubory pacientů v jednotlivých fázích výzkumu**

#### **3.10.1. Charakteristika souboru pacientů v etapě vývoje nové metody a srovnání AKSP a AKTK**

Po získání souhlasu jsme do první fáze výzkumu (kapitola 4.1 a 4.2) zařadili celkem 50 pacientů ve věkovém rozmezí 20 – 86 let (medián 73 let, 13 žen). U všech probandů byl již v minulosti implantován dvoudutinový kardiostimulátor pro AV blokádu vyššího stupně (27 pacientů) nebo sick sinus syndrom (23 pacientů). U žádného z pacientů nebyla přítomna hemodynamicky závažná chlopenní vada stenotická ani regurgitační ani vada zkratová na úrovni srdce nebo velkých cév. Žádný z pacientů neměl našit umělé arteriovenózní dialyzační zkrat. Ze stejného souboru pacientů vycházela i podskupina prvních 38 zařazených pacientů, u kterých jsme používali i alternativní postup stanovování velikosti síňového příspěvku s použitím ukazatele atriální kontribuce (kapitola 4.1.2).

### 3.10.2. Soubor pacientů zařazených do studie ovlivnění velikosti AKSp intravenózně podanými tekutinami a diuretikem

Do studie vlivu akutních změn hemodynamického stavu pacienta na velikost atriální kontribuce jsme zařadili 24 pacientů. Část souboru (16 pacientů) tvořili probandi z pilotního výzkumu k plánovanému grantu. Ostatních 8 probandů pocházelo ze souboru popsaného v kapitole 3.10.3. Charakteristiky souboru probandů obsahuje tabulka 3-7. Výsledky této části výzkumu obsahuje kapitola 4.5.

**tabulka 3-7** Charakteristika souboru pacientů zařazených do studie ovlivnění AKSp intravenózně podanými tekutinami a diuretikem

Pacient	Č.	Věk	Pohlaví	Indikace	EF (%)	AH	Diur	BB	CaB	HLK	ostatní
S-E	1	70	M	SSS	24	1	0	1	0	1	ACEI
V-O	2	69	M	AV III	35	1	1	0	1	1	
Val-O	3	70	M	SSS	36	0	0	0	0	1	
O-V	4	67	M	AV II	45	0	0	0	0	0	
V-R	5	63	M	AV II	45	0	0	0	0	0	lc antiarytmikum
Z-P	6	49	M	AV II	45	1	1	1	0	0	
P-H	7	73	Z	SSS	49	0	0	0	0	0	
D-M	8	75	M	SSS	51	0	0	0	0	1	
B-V	9	43	M	HCS	52	0	0	0	0	0	lc antiarytmikum
T-J	10	70	Z	AV II	52	0	0	1	0	0	
R-D	11	29	Z	SSS	52	0	0	0	0	0	
DoI-M	12	58	Z	AV III	53	1	1	1	1	1	
S-V	13	68	M	SSS	53	0	0	0	1	0	digoxin
R-V	14	44	Z	AV III	55	0	0	0	0	0	midodrin, fludrokortizon
P-Z	15	39	M	AV III	58	0	0	0	0	0	
N-J	16	60	Z	SSS	68	0	0	0	0	0	antiepileptika
F-Č	17	73	M	SSS	55	1	1	0	0	1	ACEI, amiodaron
J-S	18	53	M	AV III	64	0	0	1	0	0	lc antiarytmikum
M-N	19	69	M	SSS	55	1	1	1	0	0	ACEI
P-M	20	56	Z	AV III	72	0	0	0	0	0	
J-V	21	54	Z	SSS	62	1	0	1	0	0	
M-Z	22	62	M	SSS	45	0	0	1	0	0	ACEI
J-K	23	59	M	SSS	77	1	1	1	0	0	
J-R	24	58	M	SSS	69	0	0	0	0	0	amiodaron

**legenda:** M – muži, Z – ženy, SSS – sick sinus syndrom, AV II a AV III – AV blokáda II. nebo III. Stupně, HCS – hypersenzitivita karotického sinusu, AH – arteriální hypertenze, Diur – dlouhodobá léčba diuretiky, BB – dlouhodobá léčba betablokátory, CaB – dlouhodobá léčba blokátory vápníkových kanálů, HLK – hypertrofie levé komory dle UZ charakterizovaná jako tloušťka septa nebo zadní stěny levé komory  $\geq 11$  mm (0 – nepřítomná, 1 – přítomná), ostatní – další dlouhodobá léčba

### 3.10.3. Soubor pacientů zařazených do studie významu efektivní atriální kontribuce pro sekvenční kardiostimulaci

Do studie bylo ve sledovaném období zařazeno 22 probandů. V souboru bylo 13 mužů a 9 žen. Indikace ke kardiostimulaci byla sick sinus syndrom (SSS) u 14 pacientů a AV blok vyššího stupně (AV blok) u 8 pacientů. Přítomnost ischemické choroby srdeční (ICHS), arteriální hypertenze (AH) a AV bloku, v anamnéze sledovaného souboru ukazuje tabulka 3-8. Věk pacientů se pohyboval v rozmezí 48 až 74 (průměr 62,2) let. Ejekční frakce levé komory (EF) byla odhadnuta z transtorakálního 2D echokardiografického vyšetření jedním zkušeným vyšetřujícím a dosahovala hodnot 43 až 77 (průměr 62,2) %. Ve stejném souboru byla také stanovována reprodukovatelnost hodnoty AKSp s odstupem 24 hodin (kapitola 4.3.2). U pacientky M-Š nebylo pro paradoxní pohyb mezikomorového septa možné určit velikost EF.

**tabulka 3-8** Popis souboru pacientů zařazených do studie významu efektivní atriální kontribuce pro sekvenční kardiostimulaci

Číslo	Iniciály	Věk (roky)	EF (%)	AH	ICHS	AV blok
001	F-Č	72	55	ano	ano	ne
002	J-S	52	64	ne	ne	ano
003	M-Z	62	45	ne	ano	ne
004	P-M	56	72	ne	ne	ano
005	J-K	59	77	ano	ne	ne
006	M-N	68	55	ano	ano	ne
007	J-V	53	62	ano	ne	ne
008	J-R	57	69	ne	ano	ne
009	V-Z	71	55	ne	ne	ne
010	F-K	67	67	ne	ne	ne
011	H-K	67	43	ano	ne	ano
012	L-A	57	73	ne	ne	ne
013	V-S	59	68	ano	ne	ano
014	E-B	63	72	ne	ne	ne
015	H-M	47	75	ano	ne	ne
016	B-A	70	43	ne	ano	ano
017	L-L	70	56	ne	ano	ano
018	V-M	61	73	ne	ne	ne
019	V-R	49	70	ne	ne	ano
020	V-K	73	60	ano	ne	ne
021	J-Z	48	50	ne	ne	ano
022	M-Š	69	?	ano	ne	ne

### 3.10.4. Soubor pacientů zahrnutých do analýzy reprodukovatelnosti hodnoty AKSp a vyšetřování závislosti AKSp na AVD

Od začátku výzkumu v roce 1996 až do léta roku 2002 jsme metodou měření AKSp a optimalizace AV intervalu vyšetřili celkem 94 pacientů kardiostimulačního střediska I. interní kliniky FN v Hradci Králové, kardiostimulačního střediska Nemocnice Na Homolce v Praze, kardiostimulačního střediska Nemocnice v Ústí nad Orlicí a 3 pacienty z Karolinska Hospital ve Stockholmu. Ve zmíněném počtu 94 vyšetřovaných jsou zahrnuti i pacienti uvedení v kapitolách 3.10.1, 3.10.2 a 3.10.3, u kterých bylo měření AKSp a závislosti AKSp na délce AVD úspěšné.

### **3.11. Metodika měření vlivu intravenózně podaných tekutin a diuretika na velikost AKSp**

Pacienti byli vyšetřováni ambulantně. V průběhu studie jsme neměnili chronickou medikaci. Po celou dobu měření byl vypnut senzor aktivity kardiostimulátoru, který by se v klidových podmínkách stejně neuplatňoval.

Hodnoty AKSp jsme měřili ve třech hemodynamicky odlišných situacích – v klidovém, ustáleném stavu (označován v kapitole 0 indexem 1), ve stavu napodobujícím mírnou hyperhydrataci (v kapitole 0 index 2) a ve stavu po podání bolusu klíčkového diuretika (v kapitole 0 označován indexem 3). Jednotlivé sledované veličiny jsem pro potřeby této kapitoly označil následovně – hmotnost (H), systolický TK (TKs), diastolický TK (TKd) a index atriální kontribuce ze signálu pulzní oxymetrie (pouze v kapitole 0 označen jenom AK). Hodnotu AK jsme měřili pro AVD 125, 150, 175, 200, 225 a 250 ms. Pokud bylo vlastní síňokomorové vedení probanda kratší než AVD 225 a 250 ms, nebylo možné AK zjistit. Pro analýzy změny velikosti AK v reakci na akutní změny hemodynamiky jsme používali vždy maximální naměřenou hodnotu AK.

Nejdříve jsme změřili H1, TKs1, TKd1 a AK1 (za bazálních podmínek v ustáleném stavu). Ihned poté byla podána nitrožilní infúze fyziologického roztoku (F1/1) v množství 5 ml/kg hmotnosti po dobu 30 minut. Tato dávka byla arbitrárně zvolena s ohledem na sníženou systolickou funkci levé komory u části souboru a dále z časových důvodů. Infúzi bylo nutné zavést a podat v časovém úseku 30 minut. Bezprostředně po ukončení infúze jsme změřili H2, TKs2, TKd2 a AK2.

Hned po skončení měření AK2 jsme jednorázově podali dávku furosemidu 1 mg/kg hmotnosti nitrožilně. Furosemid jsme zvolili pro rychlý nástup diuretického i venodilatačního účinku, absenci klinicky významného dilatačního účinku na arteriální řečiště a pro jeho krátký biologický poločas okolo 45-60 minut. Furosemid na rozdíl od intravenózně podaných nitrátů splňoval naše požadavky na látku navozující stav podobný rychlé ztrátě intravaskulárního volumu.

Přesně za 2 hodiny po injekci diuretika jsme vyšetřované naposledy zvážili (H3), změřili jsme TKs3, TKd3 i AK3.

### **3.12. Design studie hodnocení významu efektivní atriální ktribuce pro sekvenční kardiostimulaci**

Studie byla koncipována jako multicentrická, randomizovaná, pro pacienta zaslepenou s cross-over designem.

Pacienti zařazení do studie pocházeli ze skupin pacientů sledovaných v kardiostimulačním středisku I. interní kliniky FN HK a v kardiostimulačním středisku Interního oddělení Nemocnice v Ústí nad Orlicí. Jejich charakteristiku obsahuje kapitola 3.10.3. Všichni pacienti se před vstupem do studie seznámili s plánem vyšetření a podepsali informovaný souhlas.

Typy užívaných kardiostimulátorů jsou zmíněny v popisu ostatních metod (kapitola 3.1). Programovaná bazální tepová frekvence (TF) byla 60 tepů/min. Pokud již z minulosti bylo známo, že pacient vyžaduje bazální TF vyšší, pak byla programovaná na 70 tepů/min. Při nastavení parametrů senzoru aktivity u každého použitého modelu stimulatoru byl použit medián hodnot na stupnici pro práh spouštění senzoru aktivity a medián hodnot na stupnici pro strmost urychlení TF. Individuální odchylky v programaci senzoru aktivity bylo možné učinit nejdříve po skončení V4 na základě klinických dat a informací z monitorovacích funkcí kardiostimulátorů.

Bylo plánováno celkem pět řádných vizit (V1 až V5) a další mimořádné vizity měly být uskutečněny v případě výskytu nežádoucích příhod a mimořádných událostí. Každý pacient byl instruován o povinnosti hlásit každou neobvyklou nebo závažnou nežádoucí zdravotní příhodu.

Pořadí kardiostimulačního režimu pro vyšetření na bicyklovém ergometru v jednotlivých dnech a pro dvě po sobě následující čtrnáctidenní období sledování

podléhalo randomizaci podle ročníku narození. Pacienti s lichým číslem na konci ročníku narození měli jako první randomizovaný režim VVIR, pacienti se sudým číslem na konci ročníku narození měli randomizovaný jako první režim DDDR.

První a druhou vizitu (V1 a V2) absolvovali všichni probandi v kardiostimulačním středisku I. interní kliniky FN HK.

První vizita (V1) probíhala vždy v pondělí. Pacientům byla odebrána anamnéza a byli podrobně fyzikálně vyšetřeni. Absolvovali vyšetření na 12-svodovém EKG, měření indexu AK (AK1), námahovou ergometrii v prvním randomizovaném kardiostimulačním režimu. Transtorakální ultrazvuk srdce vyšetřoval stejný echokardiografista při klidové tepové frekvenci v režimu DDDR. Sestra nebo lékař poprvé vyplnili s každým pacientem dotazník na kvalitu života (QOL), který obsahuje příloha 7.2.

Druhá vizita (V2) následovala ihned následující den v úterý. Po fyzikálním vyšetření byl změřen index AK (AK2, viz také kapitola 4.3.2) a následovala bicyklová ergometrie v alternativním kardiostimulačním režimu. U prvních 8 zařazených pacientů byl index AK změřen také po jednorázové intravenózní dávce furosemidu (viz též kapitoly 3.11 a 4.5.1), který byl podán až po zklidnění po návratu ze zátěžového testování. Po zakončení plánovaného programu V2 byli probandi odesláni domů s nastaveným stimulačním režimem shodným s režimem použitým ve V1 při bicyklové ergometrii.

Třetí, čtvrtá a pátá vizita (V3, V4 a V5) stejně tak jako všechny mimořádné vizity probíhaly v obou lokálních centrech studie.

Třetí vizita (V3) následovala s odstupem 14 dnů ve středu. Vyšetřovaní pacienti byli kompletně fyzikálně vyšetřeni, byla odebrána aktuální anamnéza zdravotního stavu v posledních 14 dnech a vyplněn QOL. Pokud nebyl přítomen žádný důvod k přerušení studie, byl programován alternativní stimulační režim daný randomizací a pacienti byli odesláni domů.

Čtvrtá vizita (V4) následovala za čtrnáct dnů od V3 ve středu. Program V4 byl totožný s úkony ve V3. Na základě výsledků fyzikálního vyšetření ve V3 a V4 a především na základě výsledků QOL z V3 a V4 byl zvolen preferovaný kardiostimulační režim. Zvolený režim byl naprogramován do kardiostimulátoru a proband byl odeslán domů.

Při programaci kardiostimulátorů ve V3 a V4 byla vždy zkontrolována diagnostická data s použitím monitorovacích funkcí kardiostimulátoru. Objektivní



data o srdečním rytmu byla posuzována s ohledem na subjektivní obtíže probandů.

Dotazník byl vyplňován celkem třikrát. V rámci vizity 1 (V1) šlo především o informativní seznámení pacienta s dotazníkem. Data z V1 nebyla brána v úvahu v průběhu hodnocení.

Data použitá pro hodnocení subjektivních preferencí vyšetřovaných byla získávána z dotazníků vyplněných v průběhu vizity 3 (V3) a vizity 4 (V4). Každý dotazník odrážel subjektivní cítění pacienta ze 14-denního období, kdy byl v nastavení stimulátoru daném randomizací.

Pokud došlo z důvodu nežádoucí události k mimořádné návštěvě, pak byl dotazník vyplněn za časový interval uplynulý od poslední programace stimulátoru, tj. za dobu kratší než 14 dnů.

Pátá, finální vizita (V5) byla plánována za rok od termínu V4 v souladu s běžným průběhem sledování v kardiostimulační poradně. Po zjištění anamnestických dat a fyzikálním vyšetření byly zkontrolovány parametry kardiostimulátoru. Byl zkompletován seznam všech nežádoucích událostí (pokud tak nebylo učiněno při mimořádných vyšetřeních). Poté byla ukončena účast pacienta ve studii.

Pacienti zůstali i po zakončení účasti ve studii dále sledováni výše zmíněnými stimulačními středisky.

Od zařazení do studie do konce V4 jsme žádným způsobem neupravovali chronickou medikaci pacientů s výjimkou řešení nežádoucích příhod, abychom neovlivnili výsledky sledované ve studii.

Nastavení bazální TF i parametrů senzoru (prahu reaktivity, strmosti křivky aktivity senzoru, doba decelerace po ukončení zátěže) bylo pro vyšetření na bicyklovém ergometru ve V1 a V2 konstantní. Jediný rozdíl mezi oběma vyšetřeními byl ve stimulačních režimech. Pořadí režimů bylo dáno randomizací.

## **4. Výsledky**

Výsledky výzkumu jsou členěny do celků podle jednotlivých cílů výzkumu. V každé podkapitole je specifikován soubor vyšetřovaných, odchylky od metod popsaných výše, vlastní výsledky a odůvodnění použitých statistických metod.

### **4.1. Vývoj metody měření indexu atriální kontribuce ze signálu pulzní oxymetrie**

Popis principu metody a metodika měření s maximální dosaženou mírou automatizace jsou uvedeny v kapitolách 3.9 a 3.9.6.

Zkušenosti z let 1996 až 2002 ukázaly, že i malé zhoršení pohody vyšetřovaného ve smyslu špatného umístění končetiny s oxymetrickým čidlem vždy vedlo k významnému zvýšení počtu artefaktů, odmítnutých vyšetření a v konečném důsledku k prodloužení doby měření (viz začátek kapitoly 3.9.6).

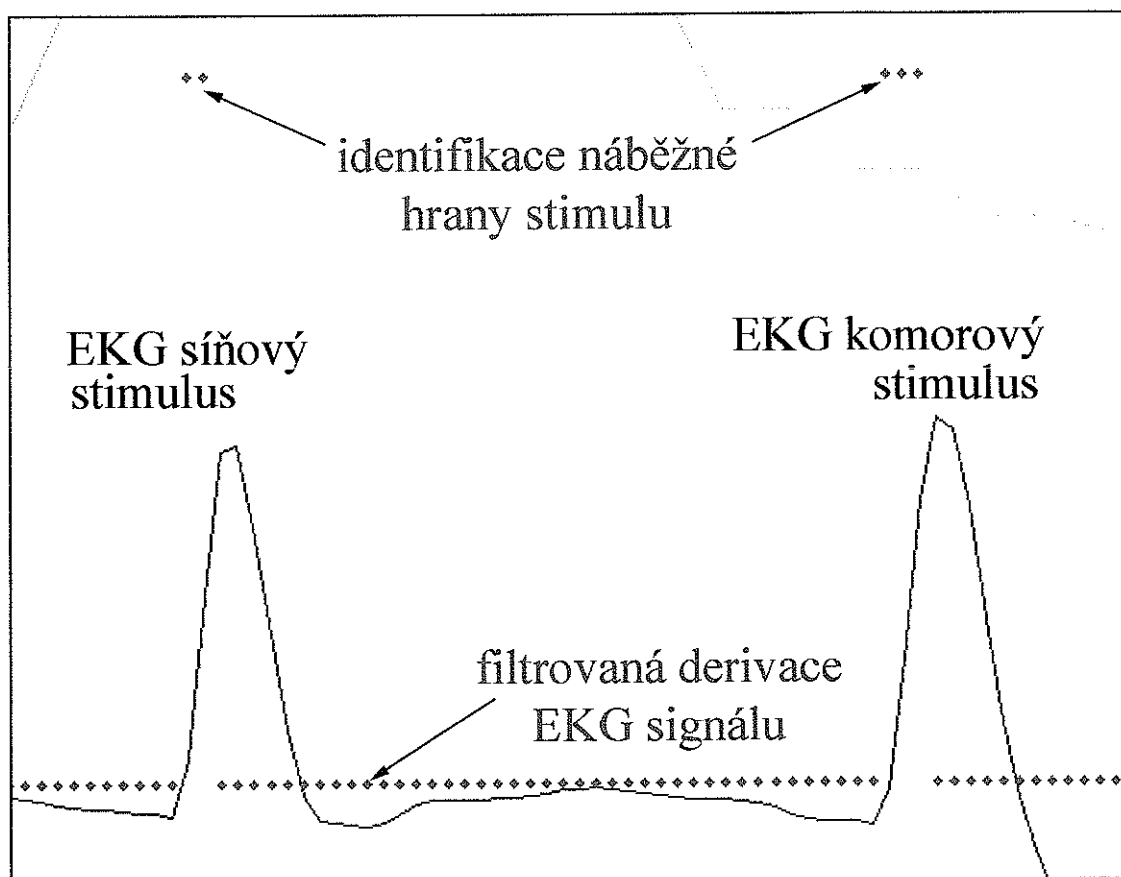
Nácvik specifického stylu dýchání s vyšetřovanými se ukázal jako nejlepší řešení stabilizace amplitudy  $SpO_2$  (kapitola 3.9.6). Probandi v průběhu měření klidně dýchali jako při odpočinku, frekvenci dýchání nebylo nutné měnit. Naopak klíčové bylo přesvědčit vyšetřované osoby, aby v průběhu měření neměnili hloubku dýchání oproti klidovému stavu. Doba zadržení dechu nikdy nepřekračovala 20 s, ve valné většině případů se pohybovala okolo 10-15 s. Tento způsob dýchání se v krátké chvíli naučili s výjimkou 2 pacientů všichni vyšetřovaní. Jakmile byl zvládnut styl dýchání a alespoň dvakrát vyzkoušen, byla šance na rychlé změření AKSp i optimalizaci AVD vysoká.

Aby bylo možné úspěšně měřit AK, bylo nutné splnit podmínku 100% sekvenční kardiostimulace. Jakékoli extrasystoly narušovaly požadovanou stabilitu pulzových amplitud  $SpO_2$ .

Na samém počátku vývoje metody byl spolu s EKG a  $SpO_2$  registrován také ATK. V této fázi výzkumu byl vyšetřovaným zaveden Millar katétr do ascendentní aorty (viz kapitola 3.9.3.1). Výše uvedeným způsobem jsme získali index atriální kontribuce vypočtený z křivky ATK (AKTK) a index atriální kontribuce vypočtený z křivky  $SpO_2$  (AKSp). Obrazovku PC při kvantifikaci AKTK a AKSp ukazuje obrázek 3-8. Srovnání simultánně získaných AKTK a AKSp obsahuje kapitola 4.2.

První měření AKSp byla provedena pomocí modelů, kde maximum činnosti včetně výběru stahu před a po změně režimu probíhalo manuálně. Teprve po získání zkušeností bylo přistoupeno k postupné automatizaci některých fází měření. Detekční algoritmus stimulačních impulzů v modelech vycházel z hodnoty první derivace EKG (DerivEKG) a známé vzorkovací frekvence EKG 240 Hz (kapitola 3.9.6.1, bod 10). Při této vzorkovací frekvenci přísluší kardiostimulačnímu impulzu nejvyšší kladná hodnota DerivEKG. V praxi se však ukázalo, že podobně vysokých hodnot, jako u stimulačního impulzu, mohla DerivEKG dosahovat i ve vzestupné části QRS komplexu u pacientů s excesivní hypertrofií levé komory při hypertrofické obstrukční kardiomyopatii. Aby byla vyloučena falešná detekce stimulačního impulzu v této části QRS komplexu, byla do modelu vložena filtrační procedura. Ta pomocí podmínkového cyklu přiřadila každé vypočtené hodnotě DerivEKG hodnotu 0 nebo hodnotu 1000 (vyjádřeno v relativních jednotkách škály monitoru). Hodnota 1000 byla speciálním algoritmem v konečném výsledku přiřazena pouze stimulačnímu impulzu, konkrétně jeho náběžné hraně (obrázek 4-1). Všechny ostatní hodnoty první derivace EKG byly převedeny na hodnotu 0.

**obrázek 4-1** Detail detekce náběžné hrany stimulačního impulzu.



Kritéria filtračního algoritmu pro přidělení hodnoty 1000 splňovaly vždy alespoň dvě hodnoty DerivEKG. Při analýze záznamů od prvních 30 pacientů jsme došli k závěru, že pro správnou automatickou identifikaci AV intervalu je třeba používat vždy první hodnotu filtrované DerivEKG, která u každého stimulačního impulzu dosáhla hodnoty 1000 (obrázek 4-1).

Protože u řady pacientů byla změna stimulačního režimu provázena výskytem ojedinělých komorových extrasystol bezprostředně po stahu Sz, byl model vybaven i algoritmem umožňujícím nalézt minimální hodnotu na křivce SpO<sub>2</sub> pro stah Sz i tehdy, kdy stah následující stah Sz nebyl stimulovaný (kapitola 3.9.6.1, bod 13).

Při pátrání po optimálním AVD (kapitola 3.9.6.2) byly nejprve vybrány hodnoty AVD, mezi kterými měl být optimální AVD nalezen. Metoda je připravena tak, aby optimální AVD hledala v rozmezí od 50 do 250 ms v krocích zprvu po 50 ms, po dosažení vyššího stupně automatizace i po 25 ms. Hodnotící model byl naprogramován tak, že nebylo nutné provést měření při všech možných AVD.

#### 4.1.1. Limitace metody měření AKSp

Ze zkušeností získaných při vývoji metody byly definovány následující situace, kdy kvantifikace AKSp není možná:

Fyzická zátěž vyšetřovaného. Několikanásobné zesílení činí signál digitalizované absorpce infračerveného světla v dynamické složce absorbovaného světla natolik citlivým, že i minimální pohyb rukou s čidlem nebo pravidelné, klidné dýchání v klidu znehodnotí záznam.

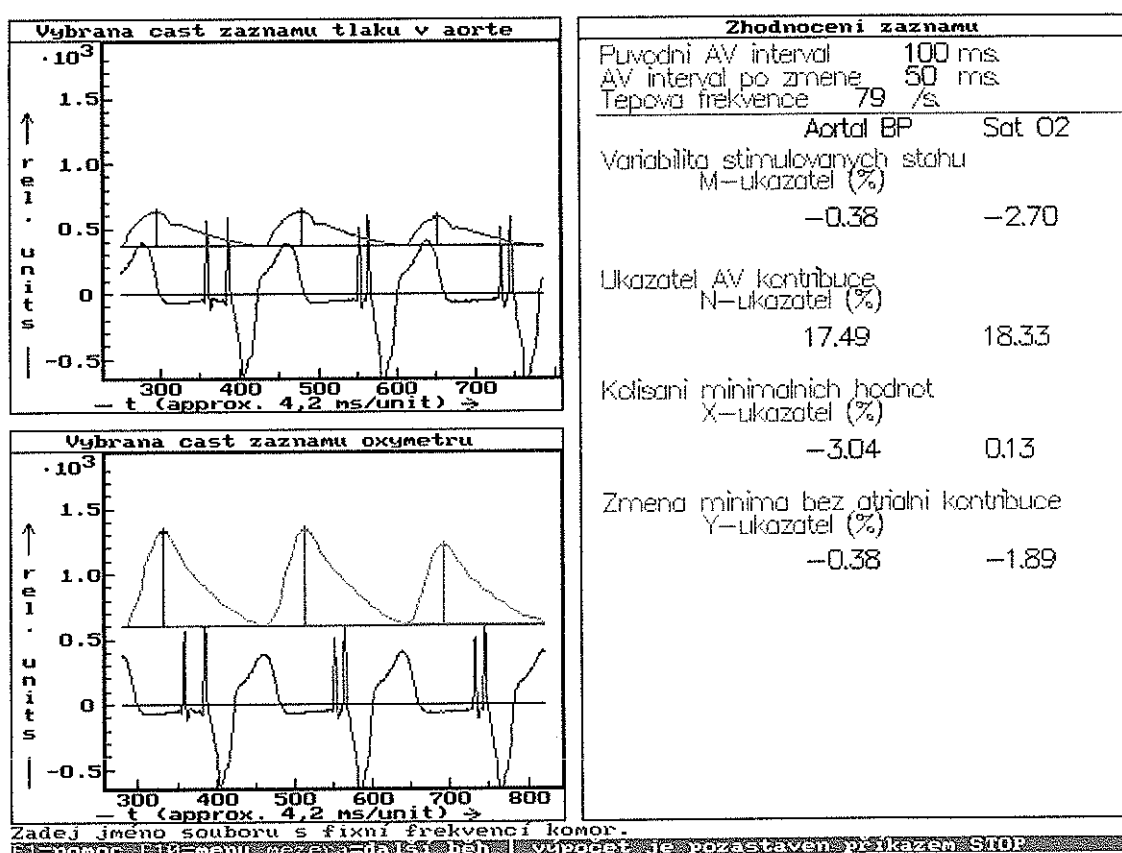
- Třes končetin jakékoli etiologie (parkinsonismus apod.).
- Nespolupráce vyšetřovaného při měření ve smyslu nezvládnutí mechaniky dýchání nebo psychomotorického neklidu.

Použití kardiostimulátorů, které při přiložení magnetu automaticky zvýší stimulovanou frekvenci na vyšší pulzovou hodnotu (nejčastěji 100/min), limituje použití metody relativně. Technicky je možné metodu použít s maximální TF 105/min. Při rychlejší TF dochází k chybám automatické identifikace délky AVD.

#### 4.1.2. Poznámky k vývoji metody – alternativní způsob určování optimálního AV intervalu

Kromě výše zmíněného postupu měření byl vyzkoušen i alternativní postup. Stimulační režim DDD zůstal nezměněn, ale skokově se měnila velikost AV intervalu v krocích po 50 ms. Pokud nebyl spontánní atrioventrikulární převod pacienta rychlejší než 250 ms (s výjimkou 1 probanda splněno u všech vyšetřovaných), byl zaznamenán efekt změny AVD na amplitudu ATK (i SpO<sub>2</sub>) u AVD 50, 100, 150, 200 a 250 ms.

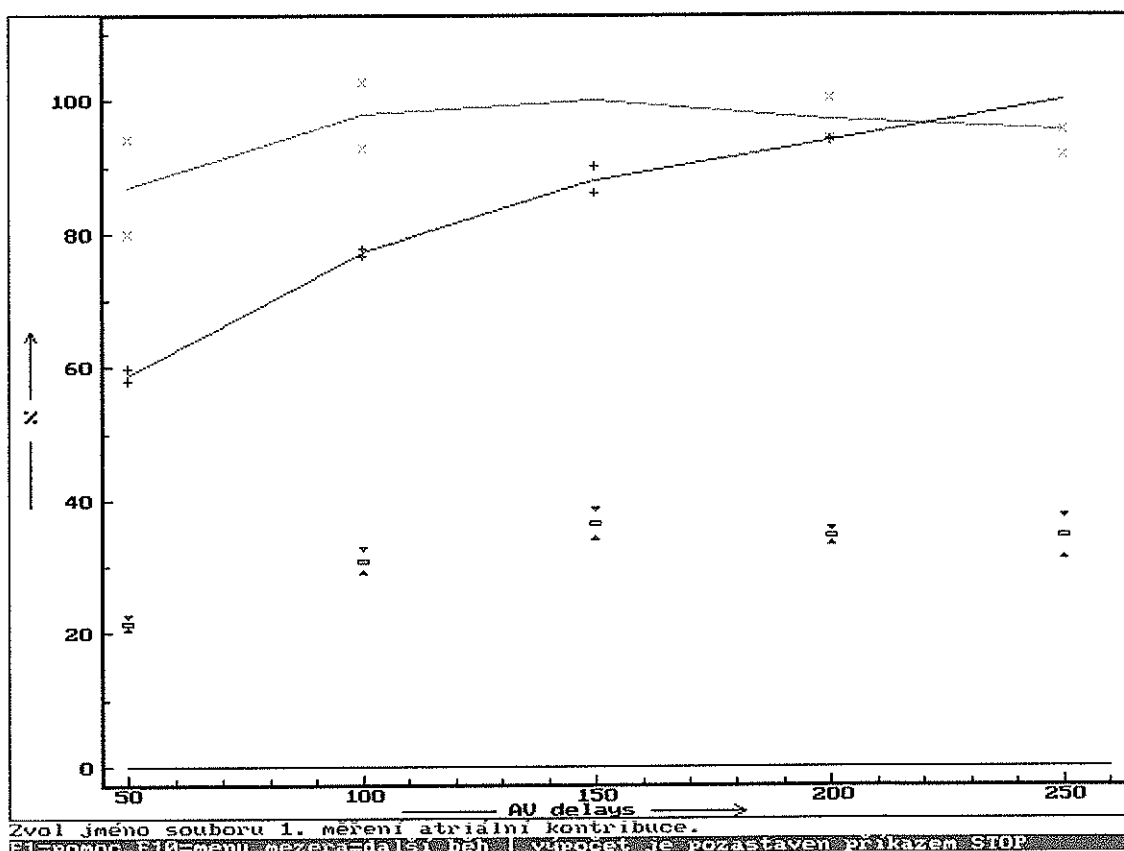
obrázek 4-2 Měření indexu atriální kontribuce pomocí akutní změny AV intervalu.



Nejdříve se AVD prodlužoval v krocích po 50 ms od nejkratšího k nejdelšímu (série a), v dalším průběhu měření byl naopak zkracován od nejdelšího AVD k nejkratšímu (série b). Ze změn pulzového tlaku a pulzové amplitudy křivky SpO<sub>2</sub> byly vypočteny bazální ukazatele atriální kontribuce (UAK<sub>TKa</sub>, UAK<sub>TKb</sub> a UAK<sub>Spa</sub>, UAK<sub>Spb</sub>). Termín „ukazatel atriální kontribuce“ byl zvolen záměrně, aby byl parametr získaný jiným postupem odlišen od „indexu atriální kontribuce (AK)“. Výpočet ukazatele atriální kontribuce je analogický výpočtu indexu atriální kontribuce (kapitola 3.9, obrázek 3-2). Jde o procentuální

vyjádření rozdílů pulzových amplitud v poměru k výchozí pulzové amplitudě před skokovou změnou AVD. Domnívali jsme se, že UAKa a UAKb se vůči sobě budou chovat inverzně a primárně jsme očekávali, že aritmetický průměr UAK z obou měření by se blížil nule. Při výpočtu průměrného UAK byly proto hodnoty ze série a vynásobeny  $-1$ . Takto byly získány celkem 4 hodnoty ukazatele atriální kontribuce (UAK) v každé sérii měření. Poté byl vypočten aritmetický průměr (UAKTK a UAKSp).

**obrázek 4-3** Alternativní způsob vyjádření ukazatele atriální kontribuce při náhlých změnách AV intervalu v rámci režimu DDI. Bližší vysvětlení grafu je v textu.



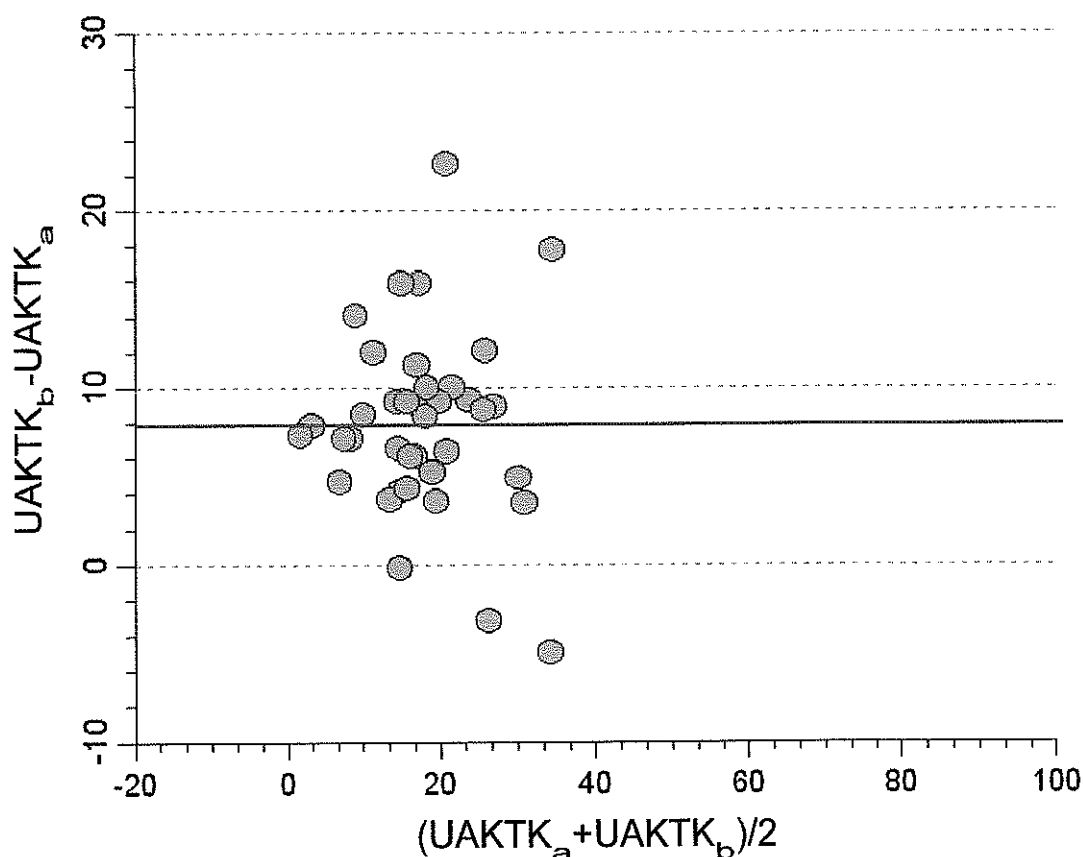
Výsledné průměrné hodnoty byly v grafu znázorněny následovně (viz obrázek 4-3): Jako „optimální“ byl označen takový AVD, u kterého bylo dosažen nejvyšší pulzový tlak (resp. pulzová amplituda na křivce SpO<sub>2</sub>) a jehož dalším prodloužením (resp. zkrácením) o 50 ms došlo vždy k poklesu pulzového tlaku (resp. amplitudy na křivce SpO<sub>2</sub>). Bodu grafu v souřadnici „optimálního AVD“ byla na ose y přidělena hodnota 100%. Pro každý zbývající AVD na obě dvě strany od „optimálního AVD“ byl příslušný bod grafu vynesena tak, že jeho ypsilonová souřadnice oproti sousednímu bodu grafu byla snížena o vypočtenou hodnotu příslušného průměrného UAK v procentech. Jednotlivé body v grafu byly spojeny

čarami tak, aby vznikla křivka závislosti hodnoty UAK na AVD s jasně vyjádřeným vrcholem v místě „optimálního AVD“. Optimální AVD se dá na grafu poznat také podle chybění bodů znázorňujících hodnoty ze vzestupné a sestupné série měření (obrázek 4-3).

Firma Biotronik (SRN) na naši žádost vytvořila funkci do standardního programu kardiostimulátorů, která měla kvůli urychlení měření zajistit změnu AVD v režimu DDD pouze na 3 stahy. Technici Biotroniku se však dopustili zásadní chyby proti zadání, a to v zachování konstantní frekvence síní místo zachování konstantní frekvence komor. Na tuto chybu nás upozornily výsledky měření 9 probandů. Na grafech těchto vyšetřovaných vycházela hodnota optimálního AVD zcela uniformě vždy 250 ms.

Abychom potvrdili, že jsou tyto výsledky způsobeny časovým posunem systoly komor mezi jednotlivými stahy, u sedmi vyšetřovaných byla provedena měření s fixní TF síní a poté i s fixní TF komor. Jednoznačný rozdíl ve výsledcích dosažených oběma postupy ukazuje obrázek 4-3.

**obrázek 4-4** Graf srovnání hodnot ze vzestupné a sestupné série měření UAKTK.



Zelená křivka v grafu znázorňuje měření s fixní frekvencí komor, červená křivka zobrazuje výsledek měření s fixní frekvencí síní. V případě zelené křivky se jako optimální jeví AVD 150 ms, v případě červené křivky AVD 250 ms. Modré body dole znázorňují AKTK. V konkrétním uvedeném případě průběh zelené křivky i číselné hodnoty UAKTK z měření s fixní frekvencí komor za optimální označují stejný AVD jako měření s použitím AKTK, tj. 150 ms. Podobná shoda mezi optimálním AVD určeným z AKTK a optimálním AVD určeným pomocí UAKTK s fixní frekvencí komor byla nalezena u všech sedmi vyšetřovaných. Ve stejné skupině sedmi vyšetřovaných měření s fixní frekvencí síní jako optimum chybně označilo AVD 250 ms.

Při měření UAKTK s fixní frekvencí síní v grafu byla nejvyšší hodnota UAKTK zjištěna vždy při AVD 250 ms, ale body označující bazální hodnoty UAKTK byly v tomto případě velmi blízko sebe (obrázek 4-3, červená křivka). Naopak z číselných hodnot i grafů u měření získaných při konstantní frekvenci komor byl patrný významný rozdíl ve velikosti UAKTK získaného ze vzestupné a sestupné série (obrázek 4-3, zelená křivka a body). Do porovnání byla zahrnuta data od 38 pacientů s měřeními UAKTK při fixní TF komor. Od každého pacienta byla pro další analýzu použita vždy největší číselná hodnota UAKTK. Ve všech případech odpovídala změně z AVD 50 ms na 100 ms a zpět. Při prodlužování AVD v *sérii a* byly naměřeny  $UAKTK_a$  v rozmezí  $-1,8$  až  $36,8$  %, průměr a směrodatná odchylka  $UAKTK_a$   $13,9 \pm 8,5$  %. V sestupné *sérii b* při zkracování AVD byly naměřené hodnoty  $UAKTK_b$  výrazně větší, tj. v rozmezí  $5,5$  až  $43,6$  %, průměr a směrodatná odchylka  $UAKTK_b$   $21,9 \pm 8,1$  %. Rozdíl mezi průměrnými hodnotami UAKTK byl analyzován párovým t-testem.  $UAKTK_b$  byl statisticky významně větší ( $P < 0,001$ ). Číselná převaha hodnot ze *série b* zavinila systematický posun průměrné hodnoty diferencí  $UAKTK_b - UAKTK_a$  od hodnoty 0 na hodnotu okolo  $8,0 \pm 5,3$  % (obrázek 4-4).

Nekonzistentní výsledky používání UAKTK (resp. UAKSp) nás vedly k opuštění této alternativní kvantifikace atriální kontribuce.

## 4.2. Porovnání indexů atriální kontribuce z krevního tlaku a AKSp

Cílem (kapitola 2, bod 1) bylo prokázat, zda objektivně a neinvazivně měřitelný AKSp může zastoupit invazivně a technicky náročně získaný AKTK.



U všech vyšetřovaných byl změřen AKTK a AKSp metodou popsanou v kapitole 3.9.6. U všech zařazených pacientů se podařilo bez komplikací umístit katétr s manometrem na hrotu do ascendentní aorty, nebyly žádné komplikace ani po odstranění katétru a zavaděče z femorální tepny.

Měření byla provedena oběma postupy – tj. akutní změnou stimulačního režimu z DDI na VVI se získáním indexu atriální kontribuce i akutními změnami AVD v rámci režimu DDI s výpočtem ukazatele atriální kontribuce (kapitola 4.1.2). Z konečného hodnocení jsme museli vyloučit 3 vyšetřované. U dvou mužů se nám nepodařilo provést všechna plánovaná měření kvůli nekvalitní křivce SpO<sub>2</sub>. Důvod nepřijatelné fluktuační křivky byl v nedostatečném stupni spolupráce při dýchání. U jedné pacientky se měření AKSp nepodařilo vůbec kvůli soustavné nestabilitě křivky SpO<sub>2</sub> způsobené třesem obou horních končetin. Třes byl příznakem neurologické poruchy při aterosklerotickém postižení mozku.

Výsledky od prvních 24 vyšetřovaných publikoval Kvasnička et al. (Kvasnička et al., 1997).

#### 4.2.1. Hodnocení shody AKTK a AKSp

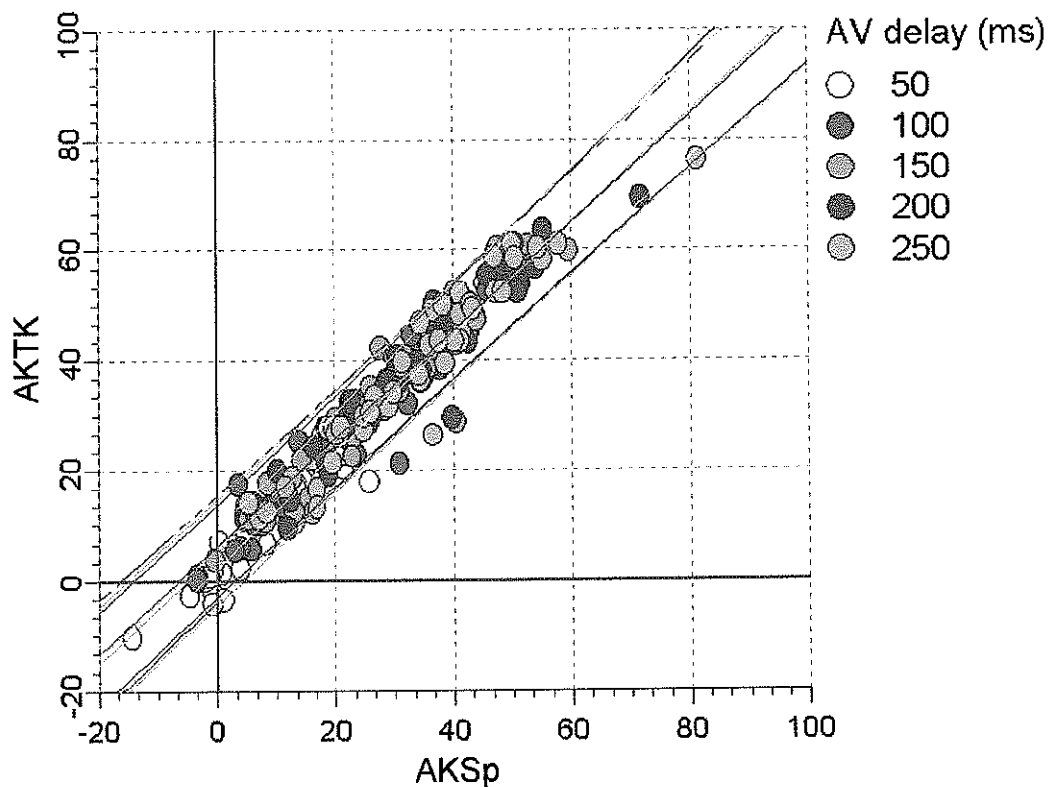
Do konečného hodnocení shody metod bylo zařazeno 47 pacientů. U každého pacienta jsme získali dvě bazální měření (AK<sub>TKa</sub>, AK<sub>TKb</sub> a AK<sub>Spa</sub>, AK<sub>Spb</sub>) a z nich jsme vypočetli aritmetický průměr indexů atriální kontribuce (AKTK a AKSp).

Regresní analýza (viz kapitola 3.8.1) všech AKTK a AKSp prokázala, že mezi naměřenými hodnotami existuje lineární vztah (obrázek 4-5). Pro každou hodnotu AVD je zobrazena spojnice trendu a meze pro 95% interval spolehlivosti.

Dále byla zhodnocena reprodukovatelnost hodnoty AKTK a AKSp. Následující dva grafy (obrázek 4-6 a obrázek 4-7) ukazují vztah diferencí mezi bazálními hodnotami a průměrnými hodnotami AK pro ATK i SpO<sub>2</sub>. Hodnoty jsou na obou osách vynášeny v procentech. Číselné doklady obsahují tabulka 4-1 a tabulka 4-2, které pro hodnotu diferencí mezi dvěma bazálními měřeními uvádějí aritmetický průměr, směrodatnou odchylku (SD), její dvojnásobek pro výpočet limitů shody a jejich dolní a horní mez (průměr – 2SD až průměr + 2SD). U AKTK i AKSp osciluje průměrná hodnota diferencí blízko nule a limity shody (LS) pro difference AKTK dosahují maximální hodnoty při AVD 150 ms. U AKSp je situace

obdobná a nejšířší limity shody pro diference bazálních měření jsou při AVD 200 ms.

obrázek 4-5 Graf regresní analýzy mezi AKSp a AKTK.



tabulka 4-1 Reprokovatelnost hodnot AKTK.

AVD (ms)	50	100	150	200	250
N	47	47	47	47	47
průměr diferencí (%)	-1,3	-0,1	-1,2	-1,4	-0,1
SD (%)	4,0	1,7	4,3	4,0	4,1
2SD (%)	8,0	3,4	8,6	8,0	8,2
průměr - 2SD (%)	-9,3	-3,5	-9,8	-9,4	-8,3
průměr + 2SD (%)	6,7	3,3	7,4	6,6	8,1

tabulka 4-2 Reprokovatelnost hodnot AKSp.

AVD (ms)	50	100	150	200	250
N	47	47	47	47	47
průměr diferencí (%)	-0,9	-0,4	-1,1	-1,2	0,4
SD (%)	4,8	4,0	3,9	5,0	4,6
2SD (%)	9,6	8,0	7,8	10,0	9,2
průměr - 2SD (%)	-10,5	-8,4	-8,9	-11,2	-8,8
průměr + 2SD (%)	8,7	7,6	6,7	8,8	9,6

Grafické a číselné vyjádření shody metod ukazuje obrázek 4-8 a tabulka 4-3. Tabulka obsahuje stejné typy hodnot jako předešlé dvě. Uváděné difference však nejsou počítány z bazálních měření, ale jde o difference průměrného AKTK a průměrného AKSp pro jednotlivé AVD (kapitola 3.8.1).

**tabulka 4-3** Porovnání shody metod kvantifikujících AKTK a AKSp.

AVD (ms)	50	100	150	200	250
N	47	47	47	47	47
průměr diferencí (%)	2,7	5,0	5,1	5,5	5,1
SD (%)	3,5	4,1	4,4	4,2	4,4
2SD (%)	7,0	8,2	8,8	8,4	8,8
průměr - 2SD (%)	-4,3	-3,2	-3,7	-2,9	-3,7
průměr + 2SD (%)	9,7	13,2	13,9	13,9	13,9

Číselné hodnoty naměřených AKTK a AKSp uvádí tabulka 4-4 a tabulka 4-5. Všechny hodnoty AK měly normální rozdělení, proto jsou hodnoty popsány aritmetickým průměrem a směrodatnou odchylkou. Průměrné hodnoty AKTK byly vyšší než průměrné hodnoty AKSp. Rozmezí hodnot AKTK i AKSp bylo interindividuálně široké. Konkrétně pro AKSp při AVD 250 ms byl rozdíl mezi nejnižší a nejvyšší naměřenou hodnotou až 76,1 %.

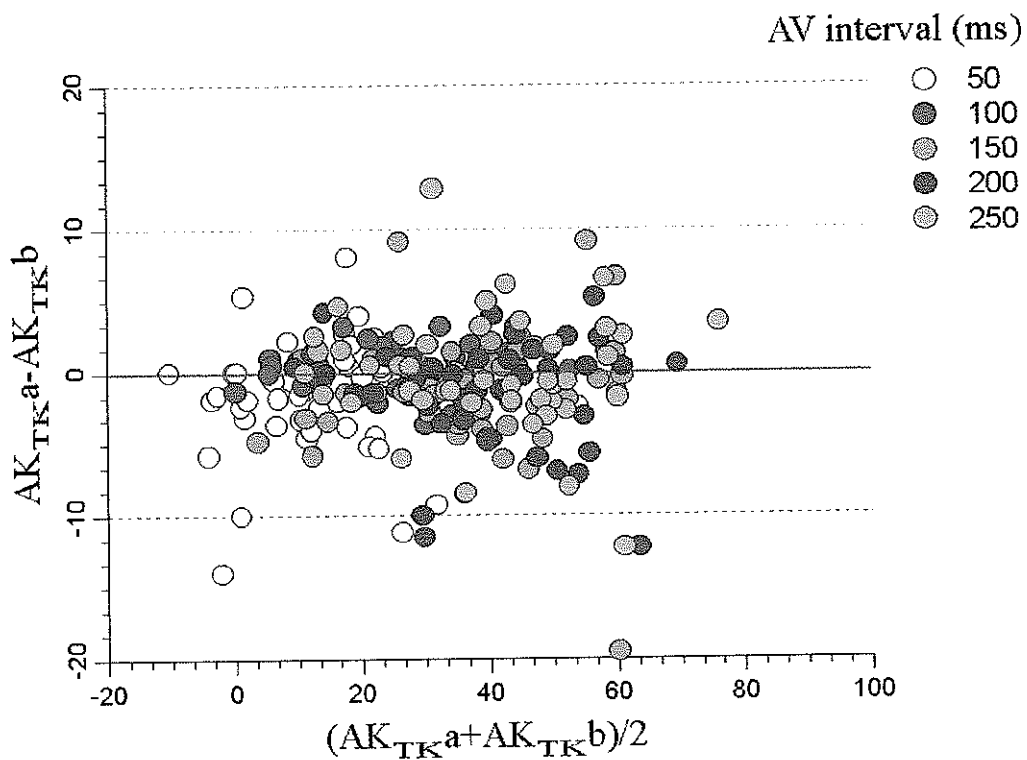
**tabulka 4-4** Popis hodnot AKTK v závislosti na AV intervalu.

AVD (ms)	Průměr AKTK (%)	SD	Min	Max	Median	Rozdělení
50	13,1	11,7	-10,3	54	13,3	normální
100	27,4	12,8	0,2	58,5	28	normální
150	36,4	14,7	3,7	61	36,3	normální
200	39,1	15	9,5	69,6	39,8	normální
250	38,7	15,5	11,2	76,2	39,4	normální

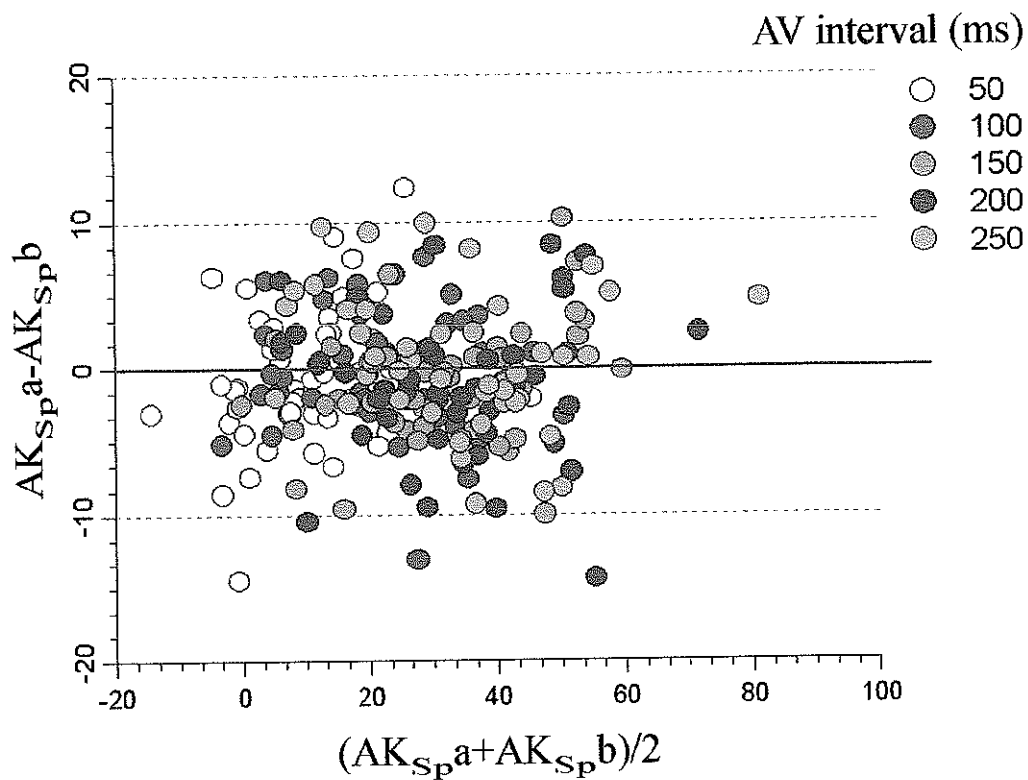
**tabulka 4-5** Popis hodnot AKSp v závislosti na AV intervalu.

AVD (ms)	Průměr AKSp (%)	SD	Min	Max	Median	Rozdělení
50	10,4	10,6	-14,4	45,5	11	normální
100	22,4	12,1	-3,3	50,6	22,8	normální
150	31,4	14	-0,2	59,7	30,1	normální
200	33,5	14,7	6,2	71,8	34,6	normální
250	33,6	15,2	5,3	81,4	34,6	normální

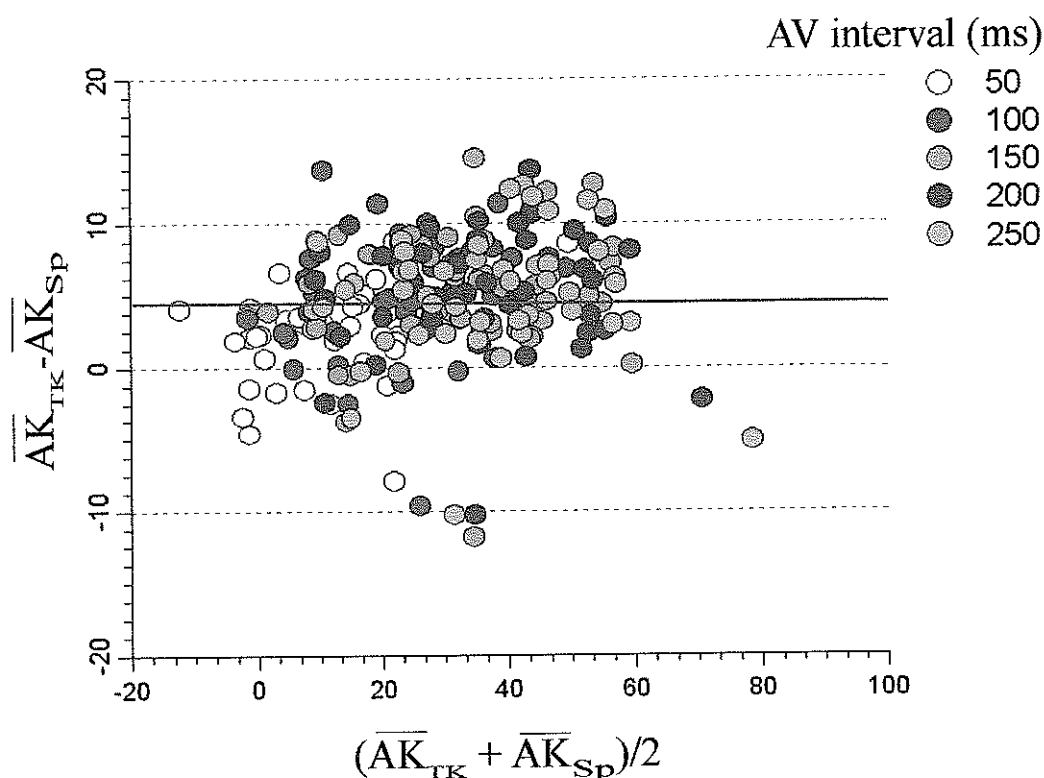
obrázek 4-6 Analýza reprodukovatelnosti měření AKTK



obrázek 4-7 Analýza reprodukovatelnosti měření AKSp



obrázek 4-8 Graf srovnání průměrných AKTK a AKSp



#### 4.2.2. Určení optimálního AV intervalu s použitím AKTK a AKSp

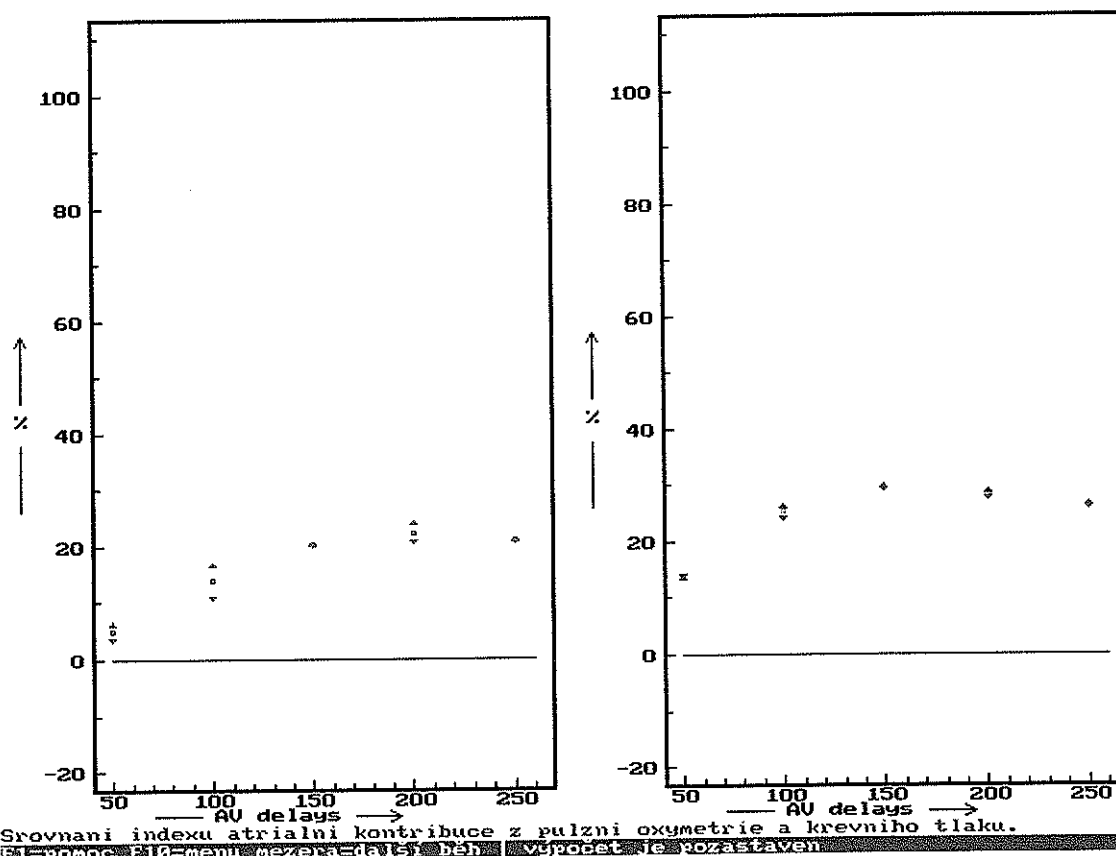
Jako optimální AV interval označujeme takový časový úsek mezi síňovým a komorovým stimulem, při kterém je index AK největší. Velká hodnota indexu AK znamená, že náhlým vypnutím síňového stimulu došlo k největšímu poklesu pulzové amplitudy signálu pulzní oxymetrie.

Uvedené hodnoty AVD byly jako optimální posouzeny podle nejvyšší hodnoty AKTK, protože pulzový tlak byl zvolen jako referenční kritérium. V souboru 47 probandů jsme optimální AVD 150 ms zjistili u 17 probandů, AVD 200 ms u 18 vyšetřovaných a AVD 250 ms se jevil jako optimální u 12 pacientů.

Ve 14 případech z celkového počtu 47 vyšetřovaných (29,8 %) byl optimální AVD určený pomocí AKTK odlišný od AVD, který by byl označen jako optimální podle nejvyšší hodnoty AKSp. U 5 pacientů s optimálním AVD 150 ms by byl podle AKSp za optimum označen AVD 200 ms, ne AVD 250 nebo 100 ms. U 9 probandů s optimálním AVD 200 ms dle AKTK se podle AKSp u 6 z nich jevil jako optimální AVD 150 ms a u 3 z nich AVD 250 ms. Jako příklad jsou uvedeny grafy

od probanda č. 320 (obrázek 4-9), u kterého byl dle hodnoty AKTK určen optimální AVD 150 ms (křivka vpravo), podle AKSp byl jako optimální označen AVD 200 ms (křivka vlevo). Ve všech případech neshody optimálního AVD dle AKTK a AKSp činil rozdíl mezi sousedními hodnotami AKTK i AKSp méně než 2 %. To je méně, než chyba metody stanovená pro AKTK i AKSp (kapitola 4.2.1, tabulka 4-1 a tabulka 4-2).

**obrázek 4-9** Graf závislosti AKSp vlevo a AKTK vpravo na hodnotě AVD.



Křivka závislosti AKTK na AVD v rozpětí 50 až 250 ms měla stoupavý tvar u 12 probandů, u 30 vyšetřovaných bylo možné na křivce najít vrchol, který označoval optimální AVD. Pouze u 5 probandů měla křivka plochý tvar, ze kterého bylo možné jen stěží určit, která hodnota AVD je nejvyšší. V podskupině vyšetřovaných s plochým tvarem křivky byly pro určení optimálního AVD rozhodující číselné hodnoty AKTK.

### 4.3. Hodnocení reprodukovatelnosti AKSp

#### 4.3.1. Hodnocení reprodukovatelnosti v krátkodobém odstupu

Abychom si potvrdili kvalitu dosažených bazálních měření, zhodnotili jsme ve všech měřeních AVD všechny naměřené párové bazální hodnoty indexu atriální kontribuce (AKSp<sub>basal#</sub>, kde znak # nahrazuje číslo série) metodou podle Altmana. Do analýzy byl zahrnut soubor pacientů charakterizovaný v kapitole 3.10.4. Metoda kvantifikace AKSp i vlastní metodika měření se v průběhu výzkumu neměnily. Proto do analýzy byla zahrnuta všechna úspěšná měření AKSp, která byla na souboru 94 pacientů provedena za klidových podmínek v ustáleném stavu (tj. bez farmakologických intervencí). Celkem do analýzy bylo zahrnuto 153 měření.

V letech 1996-1998 nedosahovala automatizace měření maximální úrovně a používali jsme starší modely stimulátorů (Paragon apod.), u kterých byla reprogramace z VVI zpět do DDI režimu časově náročnější. Přesné časové údaje o trvání měření nejsou k dispozici. Podle časových údajů o vytvoření souborů zdrojových dat se ale dá odhadnout, že časový odstup mezi bazálními měřeními v první a druhé sérii (AKSp<sub>basal1</sub> a AKSp<sub>basal2</sub>) byl okolo 20 minut v průměru, maximální časový odstup byl asi 41 minut. Naopak od roku 1998 jsme používali výše popsany automatizovaný postup a správný nácvik dýchání. V praxi jsme u opakovaných měření dosahovali kratších časů na provedení obou měření – medián 13 minut, rozpětí 8 min 20 s (rekordně nejkratší čas) až 23 minut.

tabulka 4-6 Deskriptivní statistika všech získaných AKSp z let 1996 až 2002.

AVD (ms)	50	100	125	150	175	200	225	250
N	97	115	42	153	56	150	48	116
medián AKSp	10,4	23,2	29,9	29	30,7	30	28,3	26,8
1. kvartil AKSp	0,9	14,9	19,8	21	20,2	22,4	18,5	19,7
3. kvartil AKSp	16,3	29,5	35,7	39,8	41,4	40,3	38,3	38,7
minimum AKSp	-14,4	-3,3	5,8	-0,2	8,2	3,55	6,55	2,5
maximum AKSp	45,5	50,6	51,4	63,6	72,7	80,4	68,2	81,4

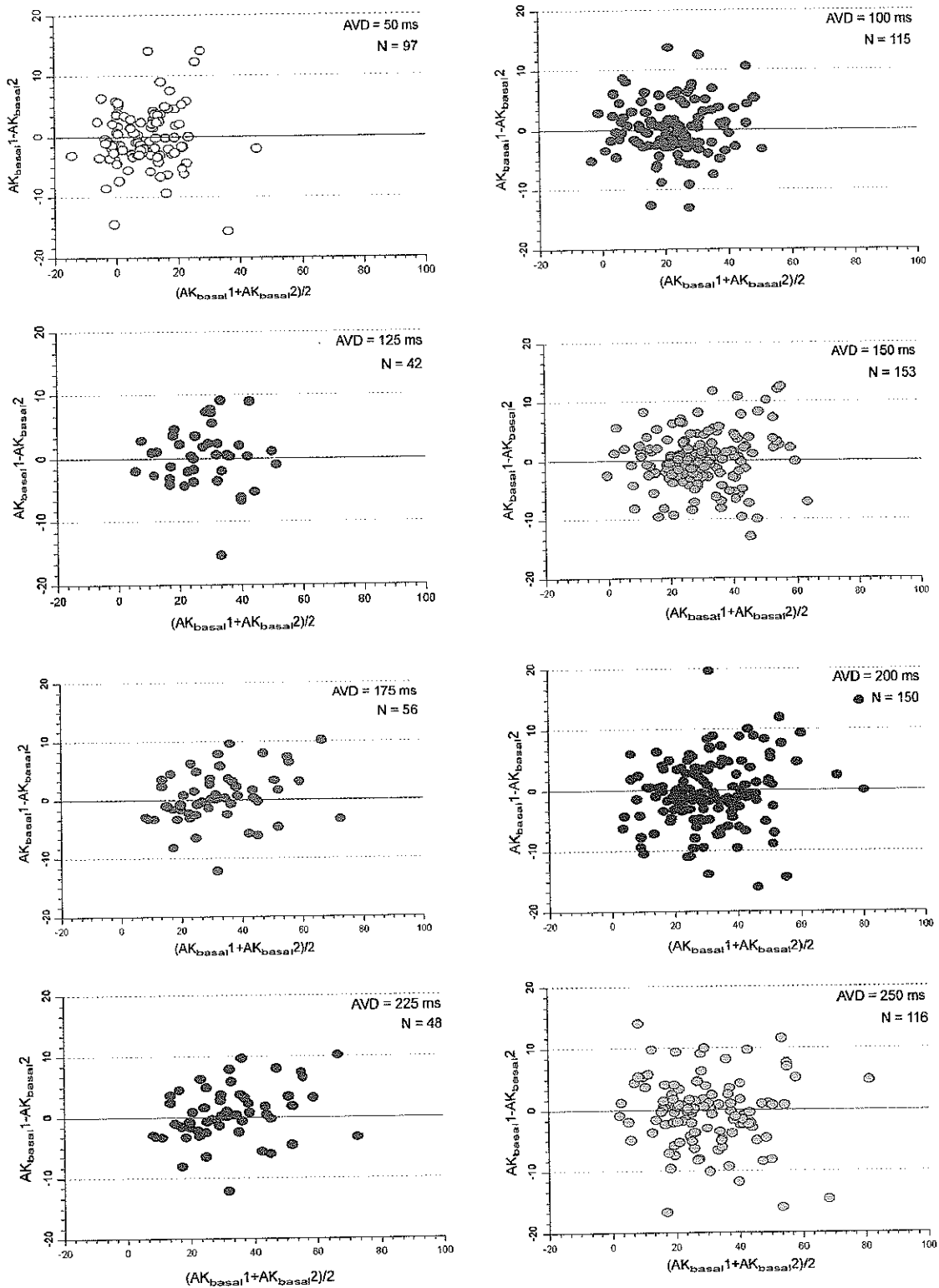
**tabulka 4-7** Hodnocení reprodukovatelnosti AKSp ze všech měření v letech 1996 až 2002.

<b>AVD (ms)</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>125</b>	<b>150</b>	<b>175</b>	<b>200</b>	<b>225</b>	<b>250</b>
<b>N</b>	97	115	42	153	56	150	48	116
<b>průměr diferencí (%)</b>	<b>-0,2</b>	<b>0,0</b>	<b>0,8</b>	<b>0,3</b>	<b>0,4</b>	<b>-0,5</b>	<b>-0,2</b>	<b>-0,9</b>
<b>SD (%)</b>	4,9	4,5	6,0	5,2	4,4	6,1	5,9	5,9
<b>2SD (%)</b>	<b>9,8</b>	<b>9,0</b>	<b>12,0</b>	<b>10,4</b>	<b>8,8</b>	<b>12,2</b>	<b>11,8</b>	<b>11,8</b>
<b>průměr - 2SD (%)</b>	-10,0	-9,0	-11,2	-10,1	-8,4	-12,7	-12,0	-12,7
<b>průměr + 2SD (%)</b>	9,6	9,0	12,8	10,7	9,2	11,7	11,6	10,9

Číselné shrnutí včetně množství sérií měření udávají tabulka 4-6 a tabulka 4-7. Protože hodnoty AKSp u většiny AVD neměly normální rozdělení, jsou k popisu použity medián, meze interkvartilového rozpětí a minimální a maximální hodnoty. Grafické znázornění pro každý z měřených AVD ukazuje obrázek 4-10. Nejhorší výsledek z pohledu hodnocení reprodukovatelnosti AKSp byl dosažen u AVD 200 ms, nejlepší reprodukovatelnost byla dosažena u AVD 175 ms a u obou hemodynamicky nevýhodných AVD 50 a 100 ms. Nižší počty měření pro AVD 125, 175 a 225 ms jsou dány faktem, že měření s takto jemnou diskriminací AVD po 25 ms jsme začali vyšetřovat až od roku 1998.



**obrázek 4-10** Analýza opakovatelnosti měření AKSp metodou dle Altmana ze všech měření za bazálních podmínek provedených v letech 1996 až 2002.



### 4.3.2. Hodnocení reprodukovatelnosti v odstupu 24 hodin

Část projektu při porovnávání vlivu velikosti AK na výběr kardiostimulačního režimu (kapitola 4.6) měla protokol koncipovaný tak, aby na začátku ve dvou po sobě následujících dnech, zhruba ve stejnou hodinu dopoledne, proběhlo měření AKSp (Měšťan et al., 2001a). Měření probíhalo bez zvláštních farmakologických intervencí. Probandi, jejichž podrobnější charakteristika je uvedena v kapitole 3.10.2, byli instruováni tak, aby ráno před měřením žádným způsobem neměnili své zvyklosti stran užívání medikace, příjmu stravy a tekutin. Hodnotitelné výsledky jsme získali od 20 z celkem 22 zařazených probandů. Pacientka V-K měla četnou ektopickou komorovou aktivitu, která prakticky znemožňovala získat dostatečně dlouhý záznam křivky SpO<sub>2</sub>, vhodný k provedení skokové změny stimulačního režimu a získání hodnoty AKSp. Ze stejného důvodu jsme byli neúspěšní při stanovení AKSp u pacienta F-K.

Jako orientační kritéria stability hemodynamického stavu vyšetřovaných byla změřena před každým vyšetřením v každém dni hmotnost a neinvazivně registrovaný TK. Tepová frekvence byla v průběhu měření konstantní 80/min a všechny stahy v průběhu měření byly stimulované.

Stabilita hodnot hmotnosti, systolického a diastolického krevního tlaku v obou dnech byla zhodnocena Wilcoxonovým testem z důvodu nenormality rozložení dat. Výsledky sumarizuje tabulka 4-8 a graficky situaci znázorňují obrázek 4-11, obrázek 4-12 a obrázek 4-13. U žádného ze sledovaných parametrů nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl. Obě stanovení průměrného AKSp v obou dnech (pro potřeby této kapitoly dále označované jako AK1 a AK2) proběhla za srovnatelných podmínek.

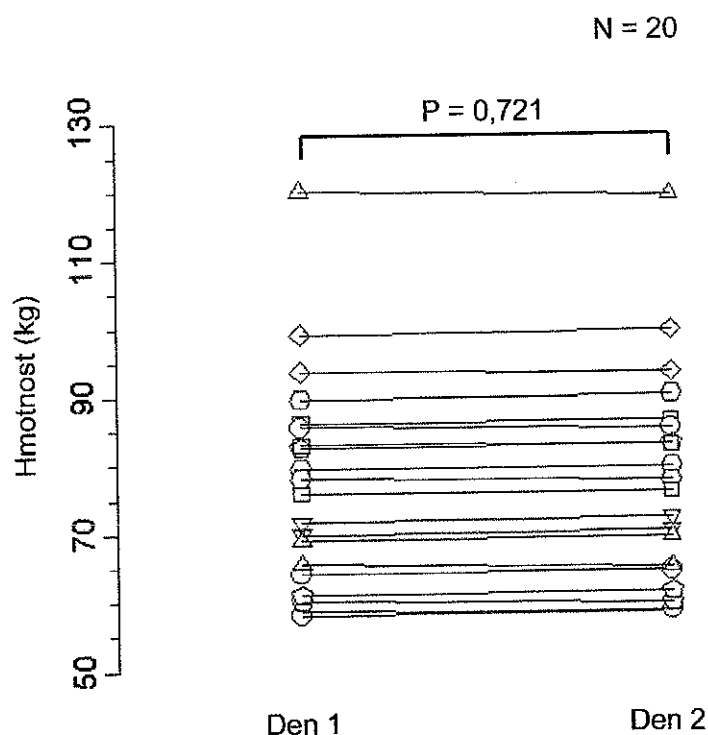
Abychom vyloučili vliv opakování měření na hodnotu AKSp, provedli jsme prostřednictvím ANOVA analýzu toho, zda se čtyři opakovaná měření hodnoty AKSp od sebe liší. K analýze jsme použili obě bazální měření získaná v prvním i ve druhém dni (tedy celkem 4 bazální měření u každého pacienta). Výsledek testu ( $P=0,138$ ) nesvědčí pro existenci rozdílů mezi hodnotami.

**tabulka 4-8** Výsledky Wilcoxonova testu pro porovnání stability hmotnosti, systolického a diastolického TK s odstupem 24 hodin

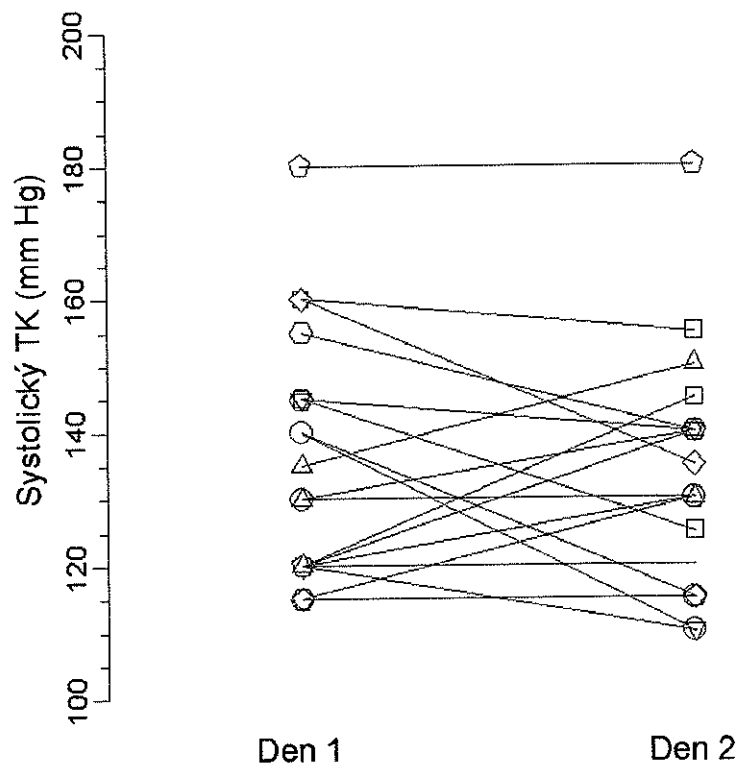
N=20	Den 1	Den 2	P
Hmotnost (kg)	77,5 ± 15,7	77,4 ± 15,6	0,722
systolický TK (mm Hg)	136 ± 18	133 ± 17	0,509
diastolický TK (mm Hg)	81 ± 10	78 ± 11	0,237

Při hodnocení stability hodnoty AKSp s odstupem 24 hodin jsme od 20 pacientů získali maximální hodnoty AKSp, které jsme v prvním dni označili AK1 a ve druhém dni AK2. Poté jsme AK1 a AK2 vynesli do regresního grafu (viz obrázek 4-14). Protože maximální hodnoty AK v obou dnech měly normální rozdělení, použili jsme k hodnocení Pearsonův korelační koeficient. Graficky i hodnotou Pearsonova korelačního koeficientu  $r=0,921$  jsme prokázali existenci silného lineárního vztahu mezi AK1 a AK2.

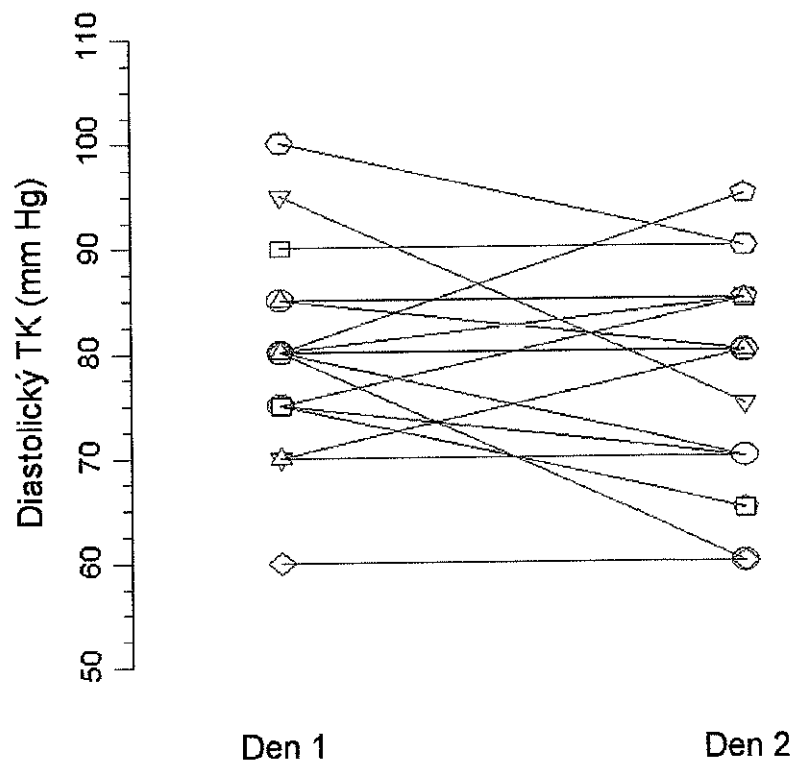
**obrázek 4-11** Hmotnost pacientů před měřením AKSp



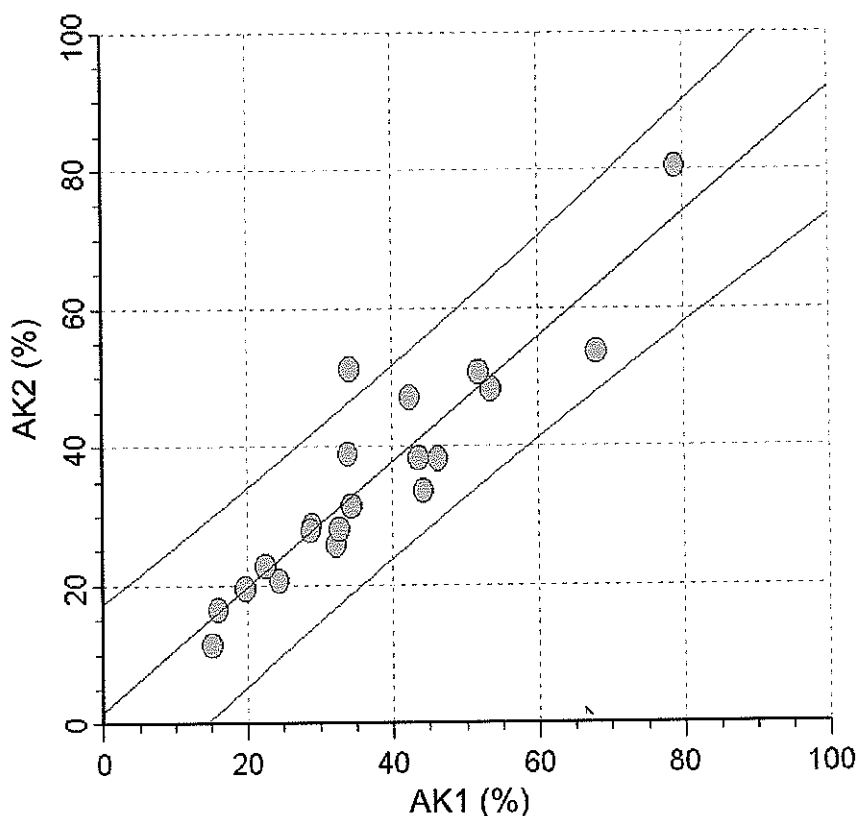
obrázek 4-12 Systolický TK před měřením AKSp



obrázek 4-13 Diastolický TK před měřením AKSp



**obrázek 4-14** Regresní graf maximálních hodnot AKSp z prvního (AK1) a druhého (AK2) dne měření.



V každé z vizit (V1 a V2, kapitola 3.12) jsme získali vždy dvě párová bazální měření AKSp. Provedli jsme hodnocení reprodukovatelnosti bazálních měření v rámci jednotlivých AVD v obou dnech (tabulka 4-9 a tabulka 4-10). Na první pohled nelze reprodukovatelnost hodnotit pro AVD 100 a 250 ms pro malý počet pozorování. Důležitý je velký rozptyl hodnot diferencí při AVD 200 ms v rámci V1. Rozptyl je způsoben dvěma odlehlými hodnotami, které byly způsobeny přijetím měření AKSp, u kterých došlo k maximálním, ale ještě povoleným, výchytkám ve fluktuaci minimálních hodnot i velikosti vzorových amplitud SpO<sub>2</sub> (kapitola 3.9, body 1,2). Podle dodatečné analýzy vzhledu záznamů křivek SpO<sub>2</sub> jsme tato ne příliš přesná měření provedli v době, kdy automatická kalibrace signálu SpO<sub>2</sub> nebyla zcela ustálená.

Hodnocení stability hodnot AK1 a AK2 s odstupem přibližně 24 hodin bylo opět provedeno metodou dle Altmana z celkem 20 měření. V tomto hodnocení může být každý vyšetřovaný zastoupen pouze jednou hodnotou AK. Zvolili jsme v každém dni maximální získanou hodnotu AK bez ohledu na AVD, při kterém byla získána. Hodnota průměrného rozdílu (bias) a jeho korigovaná SD mezi prvním a druhým dnem činila  $2,1 \pm 7,9$  %. Hodnota dvojnásobku korigovaných směrodatných

odchylek průměrné diference tedy byla 15,7 %. Výsledek znamená, že maximální hodnota AK dosažená v jednom dni je vzdálená od maximální hodnoty AK z následujícího dne v průměru o necelých 16 % (viz obrázek 4-15).

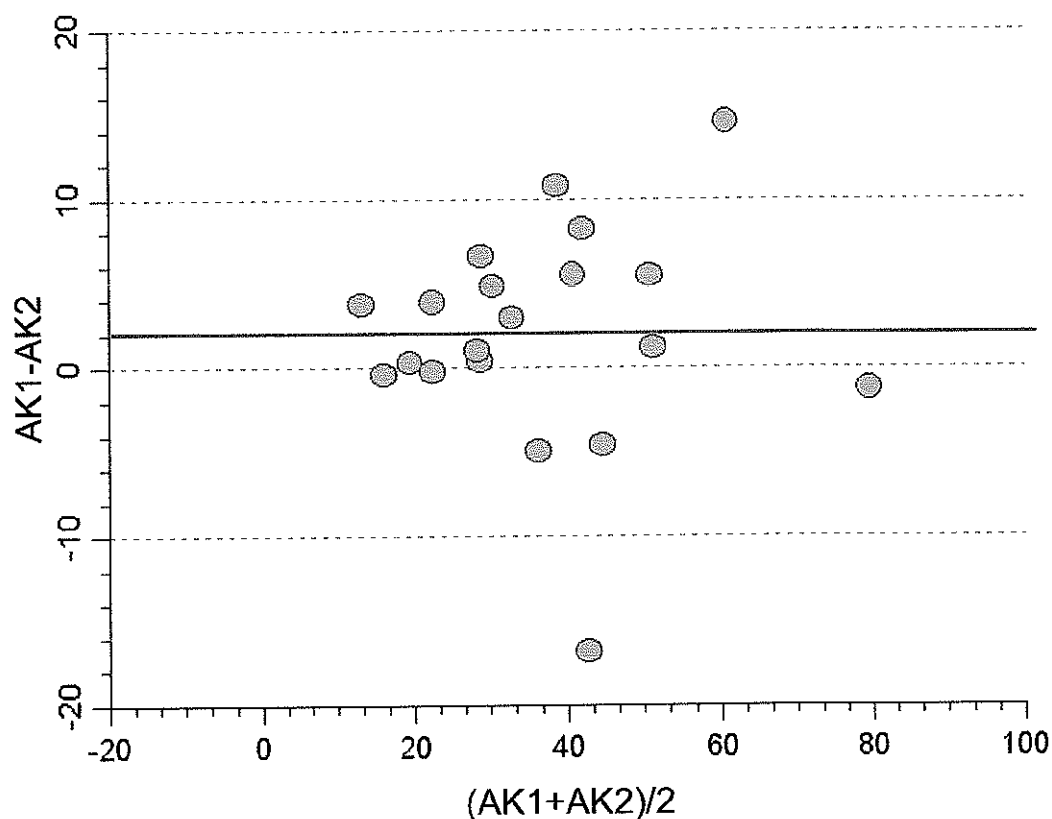
tabulka 4-9 Reprodukovatelnost bazálních měření AKSp v rámci V1

AVD (ms)	100	125	150	175	200	225	250
N	3	18	20	20	20	17	9
průměr diferencí (%)	4,2	-0,4	2,3	0,0	1,1	-0,4	-4,3
SD (%)	2,1	5,1	3,1	4,7	9,1	5,5	5,6
2SD (%)	4,2	10,2	6,2	9,4	18,2	11,0	11,2
průměr - 2SD (%)	0,0	-10,6	-3,9	-9,4	-17,1	-11,4	-15,5
průměr + 2SD (%)	8,4	9,8	8,5	9,4	19,3	10,6	6,9

tabulka 4-10 Reprodukovatelnost bazálních měření AKSp v rámci V2

AVD (ms)	100	125	150	175	200	225	250
N	3	19	20	20	20	17	9
průměr diferencí (%)	-3,0	1,1	-0,6	-0,2	0,7	1,2	-2,0
SD (%)	5,2	4,2	4,3	4,5	3,4	5,8	5,2
2SD (%)	10,4	8,4	8,6	9,0	6,8	11,6	10,4
průměr - 2SD (%)	-13,4	-7,3	-9,2	-9,2	-6,1	-10,4	-12,4
průměr + 2SD (%)	7,4	9,5	8,0	8,8	7,5	12,8	8,4

obrázek 4-15 Hodnocení stability průměrné hodnoty AK s odstupem 24 hodin, N=20.



#### 4.4. Použití AKSp k nalezení optimálního atrioventrikulárního intervalu

U většiny měření jsme měli za cíl zjistit hodnotu indexu AK pro různé AV intervaly v řadě 100, 125, 150, 175, 200, 225 a 250 ms (u stimulátorů firmy Medtronic jsme interval 175 ms nahradili intervalem 180 ms, interval 225 ms hodnotou 230 ms). U AV intervalů 200 ms a delších nebyla měření provedena u těch pacientů, kteří měli zachovaný vlastní, rychlejší síňokomorový převod.

V průběhu naší práce od roku 1996 až do roku 2002 jsme na souboru 94 pacientů (kapitola 3.10.4) provedli celkem 199 měření. Z nich 6 muselo být vyřazeno. Týkalo se to 1 pacienta, který dostával opakovaně paroxysmy fibrilace síní. Dva pacienti neadekvátně spolupracovali ve smyslu nepravidelného dýchání proměnlivé hloubky. Jeden pacient trpěl nekontrolovaným třesem končetin při mozkové ateroskleróze. Dva pacienti nebyli schopni dokončit měření, protože jejich akce byla rušena častými, ojedinělými komorovými extrasystolami.

Celkem jsme získali 193 úspěšných měření závislosti AKSp na AVD. Rozdíl mezi počtem pacientů a počtem měření je dán opakovanými měřeními u některých z nich. Část opakovaných měření náleží studiím o reprodukovatelnosti metody s odstupem 24 hodin (kapitola 4.3.2) a část opakovaných měření jsme provedli v rámci výzkumu chování AKSp v různých hemodynamických situacích (kapitola 4.5).

U celkem 22 vyšetřovaných jsme za bazálních, klidových podmínek provedli opakovaná měření vztahu AKSp a AVD s odstupem více než 1 roku (příklad ukazuje obrázek 4-20).

Při vyhodnocení závislosti AKSp na AVD jsme pozorovali čtyři základní typy křivky, které jsme charakterizovali následovně:

- a) Plochá křivka – v širokém intervalu zkoumaných hodnot AVD nedochází k takovým změnám hodnoty AKSp, které by nebyly na první pohled zanedbatelné nebo vysvětlitelné chybou metody (obrázek 4-18, tabulka 4-7).
- b) Vzestupná křivka – hodnota AKSp plynule narůstá a maxima dosahuje při nejdelším měřeném AVD 250 ms (obrázek 4-19).
- c) Křivka s vrcholem - v intervalu zkoumaných hodnot AVD je možné jednoznačně nalézt hodnotu AKSp, která převyšuje ostatní naměřené

hodnoty AKSp a neodpovídá krajním hodnotám vyšetřovaných AVD (obrázek 4-16).

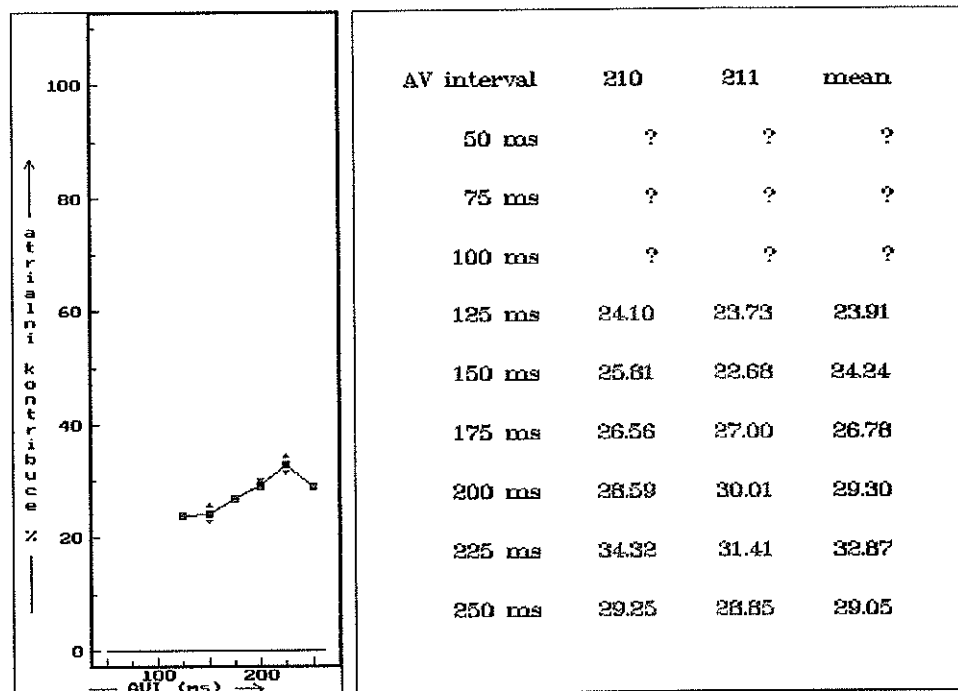
- d) Kombinovaná křivka - tímto termínem jsme arbitrárně označili takové křivky závislosti AKSp na AVD, u kterých AVD v rozmezí 50-125 ms náležejí nízké číselné hodnoty AKSp. Prodloužením AVD na 150 ms dochází k významnému vzestupu hodnot AKSp. Dalším prodlužováním AVD k hodnotám až 225 anebo 250 ms však ke zřetelnějším změnám AKSp už nedochází, nebo dochází jen k jejímu mírnému snižování (obrázek 4-17). Tento typ závislosti AKSp na AVD se vyskytoval v našem souboru nejčastěji.

Z výše uvedených 193 měření celkem jsme u 108 našli křivku kombinovanou nebo křivku s vrcholem, které nám umožnily určit hodnotu optimálního AVD. U 47 měření jsme zaznamenali plochou křivku, která nedovolila jednoznačně optimální AVD určit. U těchto vyšetření jsme ponechávali nastavenou hodnotu AVD nastavenou z výroby u nových kardiostimulátorů, tj. okolo hodnoty 180 ms. Naopak v 38 případech byla zaznamenána vzestupná křivka s optimálním AVD na horní hranici vyšetřovaných hodnot. Nikdy jsme nepokračovali v měření s AVD delším než 250 ms. Hodnoty AVD 100 ms a menší se ukázaly ve všech provedených měřeních (N=47) jako nevýhodné, a proto jsme v dalším pokračování výzkumu v tomto rozmezí optimální AVD nevyšetřovali (kapitola 4.2.1, obrázek 4-17 a obrázek 4-20).

Ze souboru 22 probandů (kapitola 3.10.3) jsme vybrali dvě podskupiny pacientů. U osmi pacientů se sníženou EF pod 60 % byl s jedinou výjimkou více či méně vyjádřen vrchol na křivce či dokonce byla křivka plynule stoupající, optimální AVD u všech těchto pacientů dosahoval hodnoty 200 ms a více. U pacienta J-Z s EF 50 % byla křivka zcela plochá a optimální AVD nebylo možné určit. V podskupině osmi pacientů s EF větší než 69 % se vyskytovaly křivky s vrcholem, kombinované i ploché. Optimální AVD byl u dvou vyšetřovaných 150 ms, u jednoho 175 ms a u zbylých probandů nebylo možné AVD jednoznačně určit. Podle číselných hodnot byly nejvyšší AKSp dosahovány u AVD 200 a 225 ms. Ve skupině pacientů s EF mezi 60 až 68 % se vyskytovaly všechny typy křivek.

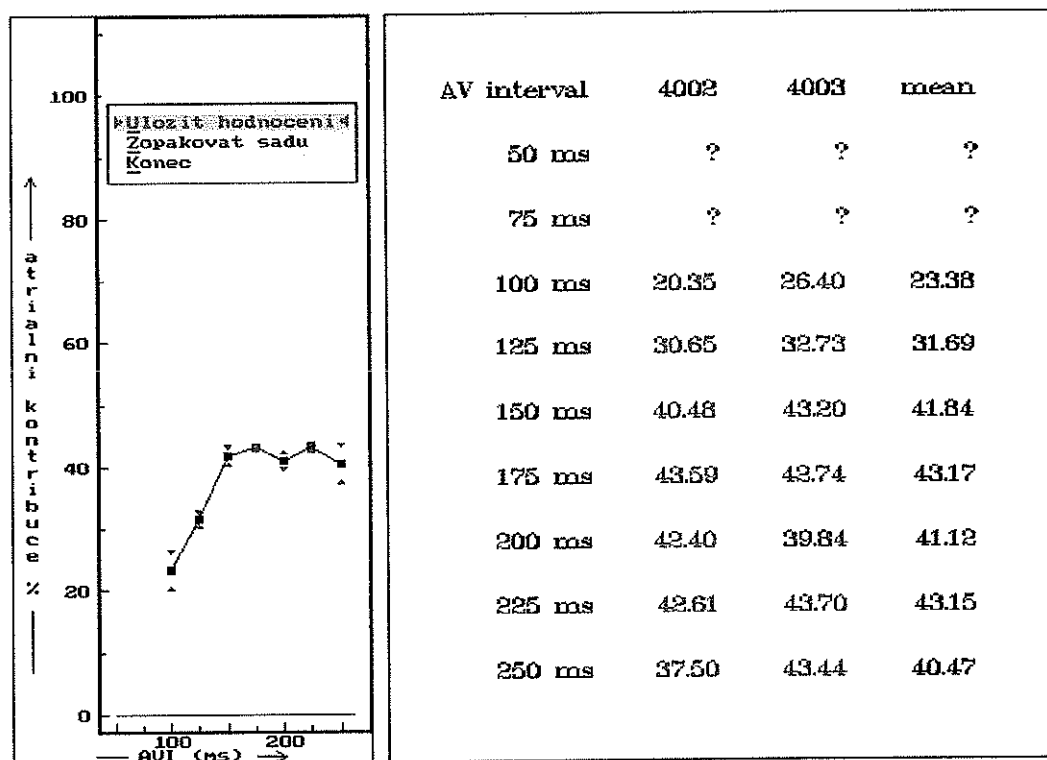


**obrázek 4-16** Zobrazení hodnotící obrazovky PC u vyšetřovaného, u kterého má závislost AKSp na AVD tvar křivky s vrcholem.



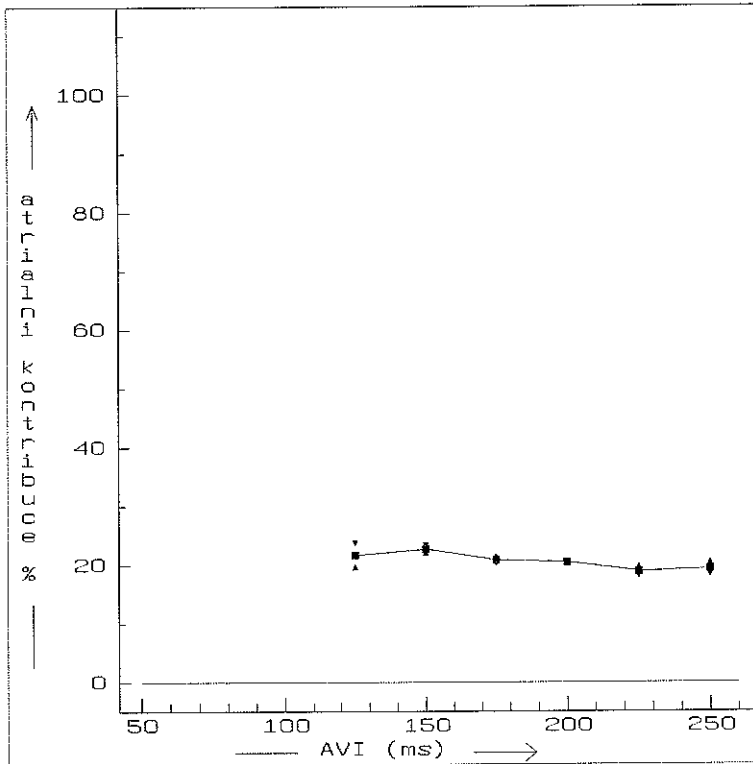
Stromopora: 210 momentálně nezavazuje daty a konci. Zkopírujte je, pozastavte a ukažte. STOR

**obrázek 4-17** Zobrazení hodnotící obrazovky PC u vyšetřovaného s kombinovaným typem křivky závislosti AKSp na AVD.

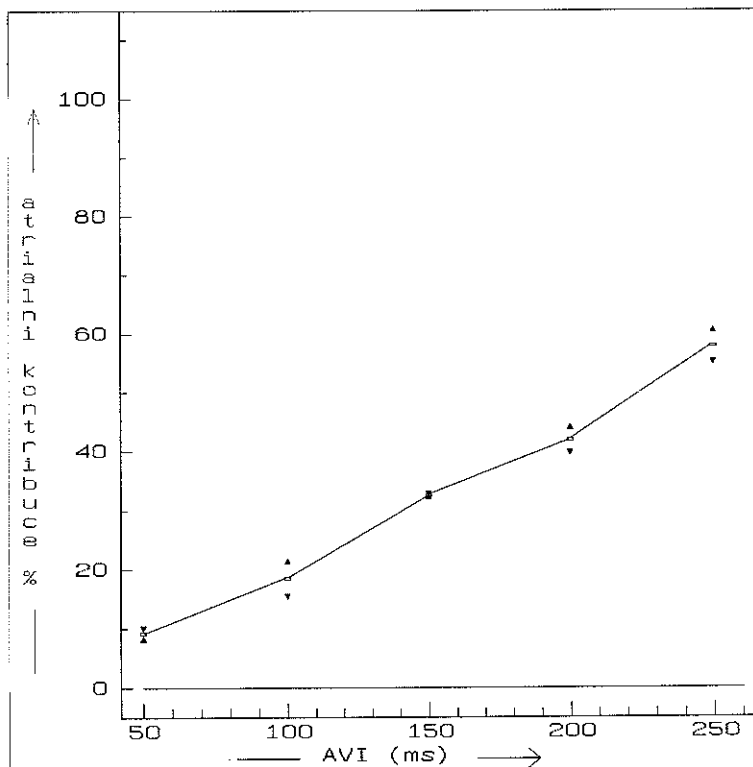


Vyexportujte graf položkou Pomůcky Fanula, uložení dat a konec.

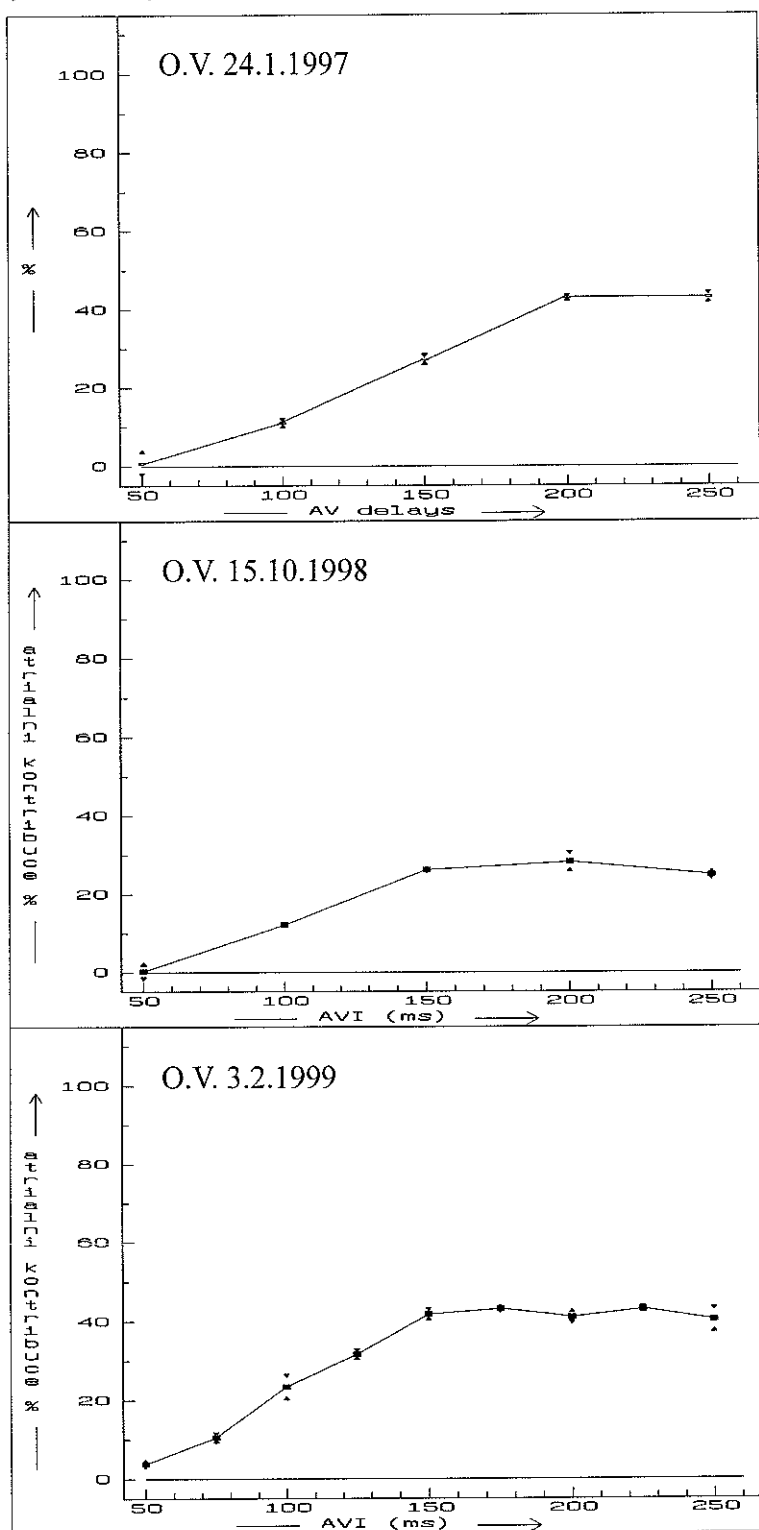
obrázek 4-18 Plochý tvar křivky závislosti AKSp na AVD



obrázek 4-19 Vzestupná křivka závislosti AKSp na AVD.



**obrázek 4-20** Příklad tvarové stability křivek závislosti AKSp na délce AVD u pacienta O.V. Data jednotlivých měření jsou uvedena v obrázku.



Při podrobné analýze křivek z opakovaných měření závislosti AKSp na AVD u stejných osob jsme zaznamenali, že intraindividuálně zůstává tvar křivky stabilní. V poslední studii 22 pacientů (soubor charakterizován v kapitole 3.10.3, design studie obsahuje kapitola 3.12) se charakter křivky u každého jednotlivého pacienta v prvním dnu (V1) zásadně nelišil od charakteru křivky ve druhém dnu (V2) měření. Pokud byla křivka závislosti AKSp na AVD ve V1 plochá, nestalo se, aby ve V2 byl na ní jasně vyjádřený vrchol. Totéž analogicky platilo i pro křivku se zřetelně vyjádřeným maximem AKSp.

Tvarová stabilita křivky závislosti AKSp na AVD však byla patrná i s dlouhým časovým odstupem mnoha měsíců (obrázek 4-20). Číselná hodnota AKSp v procentech byla při různých výchozích hemodynamických podmínkách různá, a to i v řádu desítek procent, průběh křivky závislosti AKSp na AVD však zůstal zachován.

#### **4.5. Vliv intravenózně aplikovaného diuretika na velikost AKSp**

Soubor pacientů obsahuje kapitola 3.10.2, tabulka 3-7. Metodika studie je popsána v kapitole 3.11. Rychlost měření a znalost přijatelné reprodukovatelnosti AKSp umožnila v časovém úseku celkem 4 hodin provést 3 měření AKSp u každého pacienta.

Hodnoty AKSp (dále v této kapitole jen AK) pro AVD 125 až 200 ms se podařilo získat od všech probandů.

Protože u prvních 16 pacientů infúze tekutin (viz kapitola 4.5.1) nevedla k zásadnímu ovlivnění velikosti AK, u dalších 8 pacientů jsme od podávání tekutin upustili. Těchto 8 pacientů tedy ihned po měření v ustáleném stavu dostalo intravenózní diuretikum .

Změny hmotnosti, systolického a diastolického krevního tlaku a hodnot průměrných indexů AK po výše popsaných intervencích obsahuje tabulka 4-11. Naměřené hodnoty sledovaných veličin neměly normální distribuci, proto jsou dále ve statistickém hodnocení uvedeny hodnoty mediánu (1. kvartil–3. kvartil). K porovnání hodnot v rámci jednoho souboru byl použit neparametrický Wilcoxonův test s Bonferoniho korekcí, protože difference neměly normální rozdělení.

**tabulka 4-11** Hodnoty hmotnosti (H) v kg, indexů atriální kontribuce (AK) v %, systolického (TKS) a diastolického (TKD) krevního tlaku v mm Hg.

Pacient	H1	H2	H3	AK1	AK2	AK3	TKS1	TKS2	TKS3	TKD1	TKD2	TKD3
1	86,2	86,4	85,8	43,6	46,3	45,9	130	130	120	60	60	60
2	91	91,6	90,2	20	26,1	52,6	160	160	160	85	85	80
3	112	112,5	111,2	51,8	43,2	65,6	170	170	140	100	100	90
4	76	76,2	74,8	60,5	58,6	99,8	135	135	135	70	70	65
5	77,4	77,4	76	19,1	19,2	25,2	180	180	170	95	95	70
6	74,6	74,8	74	18	16,6	22,8	160	160	130	90	90	80
7	77,6	78	76,2	25,1	23,2	40,7	150	150	130	80	80	70
8	72,8	72,8	71,8	50,3	77,8	83,5	130	130	120	80	80	60
9	98,6	99	96,8	40,5	40,1	85,6	140	140	130	95	95	95
10	80,4	80,6	79,4	31,4	29,9	46,9	125	125	120	70	70	70
11	63,6	63,4	62	11,6	18	24,2	115	115	120	75	75	80
12	81	81,2	80	20,6	23,5	35,4	140	140	140	80	80	80
13	86,6	87	85	28,8	25,3	33,5	140	140	120	65	65	60
14	63,8	63,8	62,8	21,1	17,6	17,7	150	150	120	90	90	70
15	83	83,4	81,8	19,7	26,9	31,9	120	120	125	65	65	80
16	55,6	55,4	54,6	29,4	25,7	33,1	165	165	130	90	90	70
17	82,6		81	80,3		90,5	155		120	90		80
18	58,2		56,8	25,8		65,2	120		115	70		75
19	79,4		78	48,2		100	130		120	80		80
20	58,4		57,8	33,5		37,3	110		120	60		55
21	64,2		63,2	12,6		18,9	115		110	80		80
22	93,2		92,4	38,9		85,5	115		105	60		55
23	99,4		97,6	38,2		73	135		140	90		90
24	70,2		68	51,2		30,1	110		120	70		70

#### 4.5.1. Hodnocení prvních 16 pacientů v ustáleném stavu, po podání infúze a po diuretiku

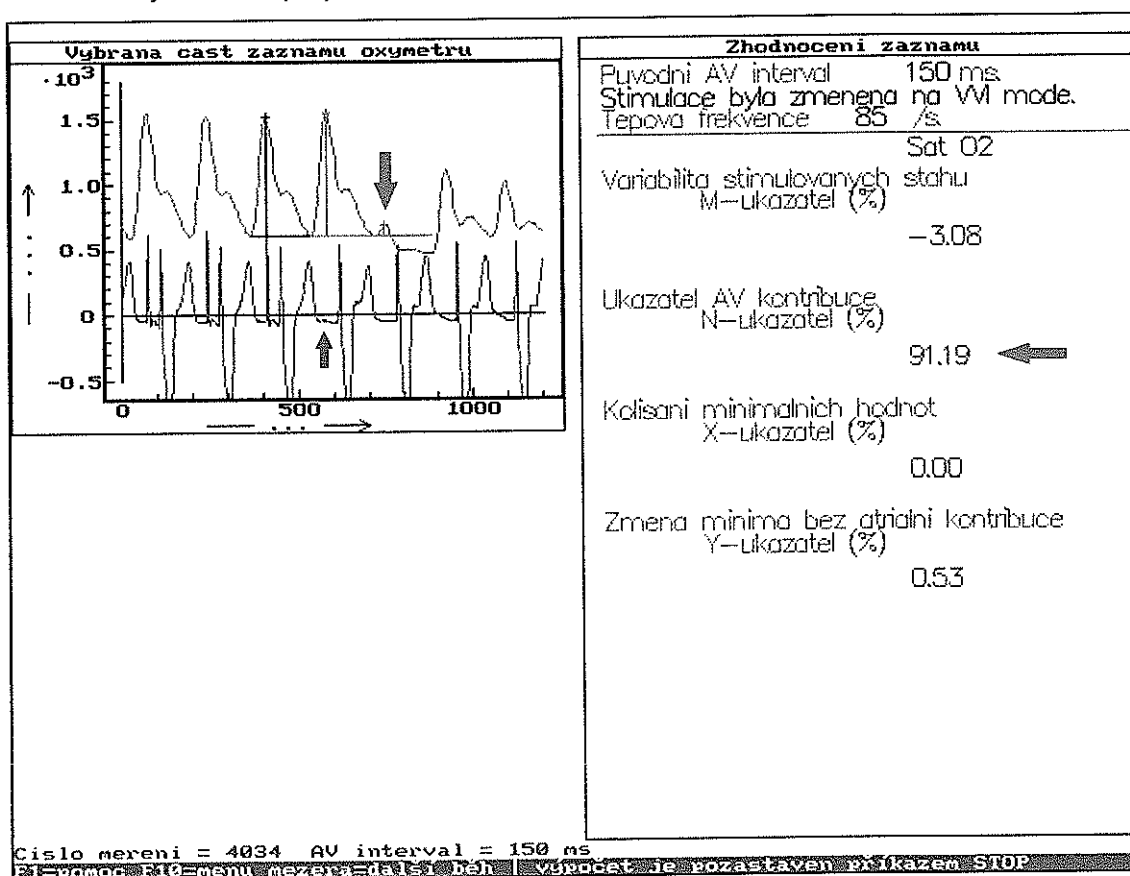
Změny v souboru prvních 16 pacientů jsme statisticky hodnotili pomocí Wilcoxonova testu s Bonferoniho korekcí pro mnohočetná porovnávání. Hodnota P je udávána s přesností na 3 desetinná místa.

Po podání infúze ve srovnání s klidovým stavem významně stoupla hmotnost z H1=79 (73,3-86,5) kg na H2=79,4 (73,3-86,9) kg a systolický TK z TKs1=135 (125-148) mm Hg na TKs2=140 (130-160) mm Hg (pro oba parametry  $P < 0,010$ ). Změna diastolického TK byla jen naznačena z TKd1=80 (70-89) mm Hg na TKd2=80 (70-90) mm Hg a nedosáhla statistické významnosti ( $P = 0,080$ ). Změna AK z výchozí hodnoty AK1=27 (19,8-42,8) % na AK2=25,9 (20,2-42,4) % byla zanedbatelná ( $P = 0,897$ ).

Po podání diuretika v této podskupině došlo k poklesu hmotnosti na H3=77,8 (72,4-85,6) kg, který byl významný ve srovnání s H1 i s H2 (pro obě

srovnání  $P < 0,001$ ). Systolický TK klesl na  $TKs3 = 130$  (120-139) mm Hg a tento pokles byl významný ve srovnání s hodnotou  $TKs2$  ( $P < 0,005$ ), ne však při srovnání s  $TKs1$  ( $P = 0,186$ ). Diastolický TK sice poklesl na  $TKd3 = 70$  (66-80) mm Hg, ale tento pokles se pohyboval pouze na hranici významnosti při porovnávání s  $TKd1$  ( $P = 0,085$ ) i  $TKd2$  ( $P = 0,021$ ). Současně stoupla hodnota indexu AK na  $AK3 = 38,1$  (26,9-62,4) %. Hodnota  $AK3$  byla významně vyšší než  $AK1$  i  $AK2$  (pro obě porovnání  $P < 0,001$ ). Příklad extrémního poklesu pulzové amplitudy  $SpO_2$  ukazuje obrázek 4-21.

**obrázek 4-21** Příklad extrémního poklesu pulzové amplitudy  $SpO_2$  (červená šipka) u pacienta č. 4 při změně stimulace z režimu DDI s programovaným AVD 225 ms na režim VVI (chybění síňového stimulu označuje modrá šipka)



#### 4.5.2. Hodnocení 24 pacientů v ustáleném stavu a po podání diuretika

Do analýzy byli zahrnuti všichni pacienti charakterizovaní v kapitole 3.10.2. Mediány sledovaných veličin (1. kvartil – 3. kvartil) v celém souboru uvádí tabulka 4-12. Protože difference všech sledovaných veličin nerespektovaly normální distribuci, byl k hodnocení použit neparametrický Wilcoxonův test. Mezi klidovým ustáleným stavem a stavem po podání diuretika byl statisticky signifikantně vyjádřen pokles hmotnosti ( $P < 0,001$ , obrázek 4-22) a diastolického TK ( $P = 0,041$ ,

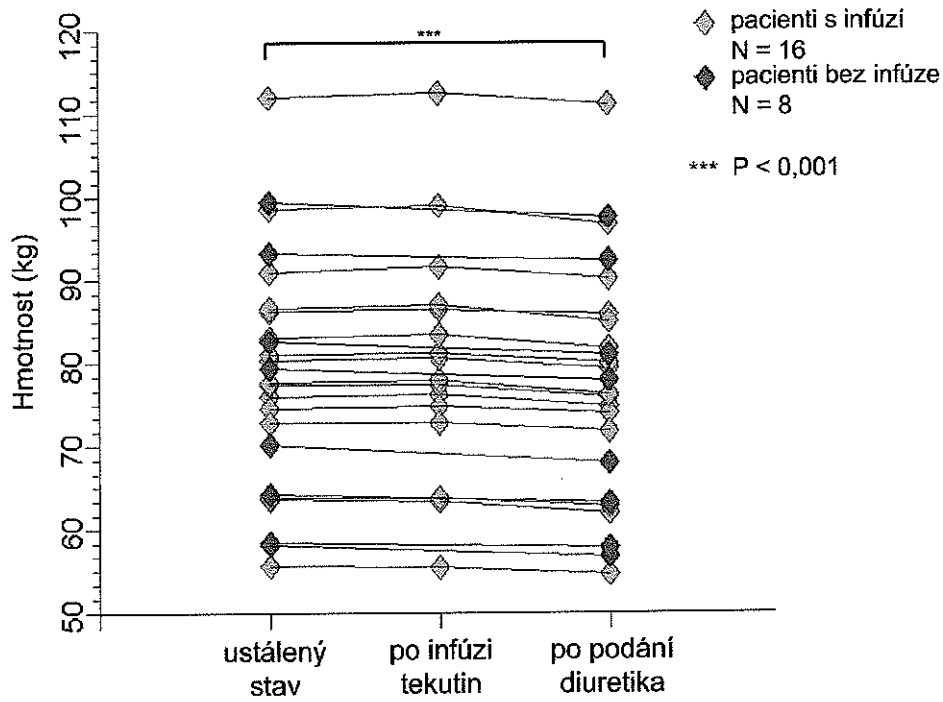
obrázek 4-24). Naopak došlo k významnému zvýšení indexu AK ( $P < 0,001$ , obrázek 4-25). Změna systolického TK nebyla významná ( $P = 0,134$ , obrázek 4-23).

**tabulka 4-12** Výsledky Wilcoxonova testu při párovém porovnání hmotnosti, systolického a diastolického TK a indexu atriální kontribuce za bazálních podmínek a po podání diuretika

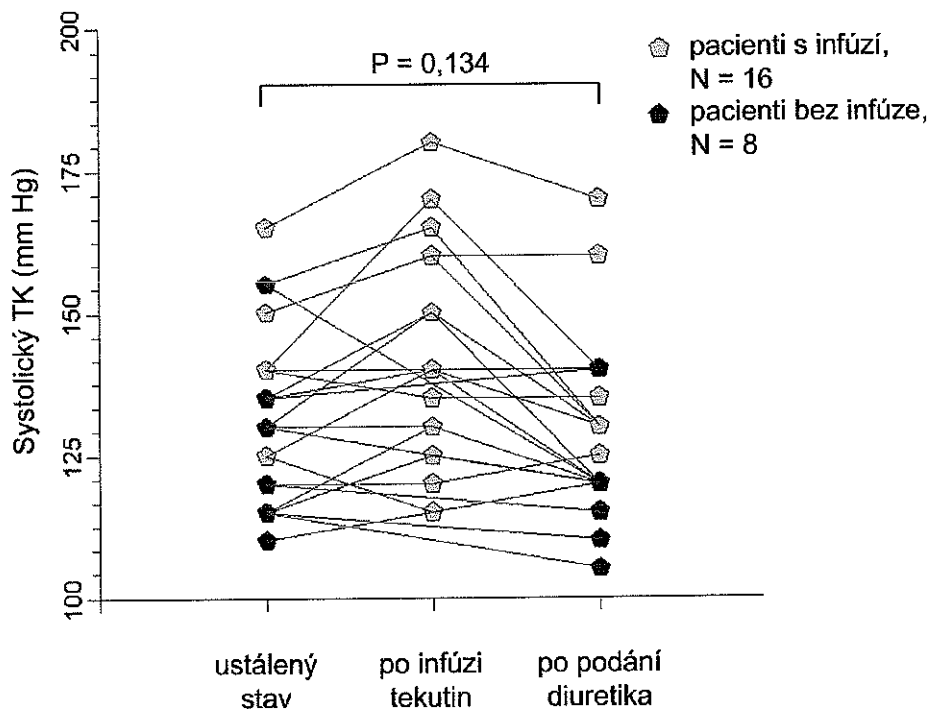
N=24	H (kg)	TKs (mm Hg)	TKd (mm Hg)	AK (%)
<b>klidový stav</b>	78,6 (65,7-86,5)	130 (116-140)	80 (70-89)	30,4 (20,2-47,1)
<b>po diuretiku</b>	77 (64,4-85,6)	120 (120-134)	73 (66-80)	43,3 (30,6-80,9)
<b>Wilcoxonův test</b>	$P < 0,001$	$P = 0,134$	$P = 0,041$	$P < 0,001$

Po podání diuretika jsme při měření AK3 zaznamenali v celém souboru 24 pacientů následující jevy. U tří pacientů stoupla frekvence ojedinělých, pozdních komorových extrasystol. U jednoho pacienta došlo k urychlení tepové frekvence ze sinusového uzlu, a proto bylo nutné měření provést při vyšší stimulované tepové frekvenci 90/min. U dvou pacientů došlo k urychlení vlastního síňokomorového převodu, a proto nebylo možné změřit index AK u všech AVD delších než 200 ms. Současné zvýšení tepové frekvence sinusového uzlu i urychlení síňokomorového převodu jsme pozorovali u jednoho pacienta (Měšťan et al., 2001b).

obrázek 4-22 Změna hmotnosti po podání diuretika oproti ustálenému stavu, N=24.

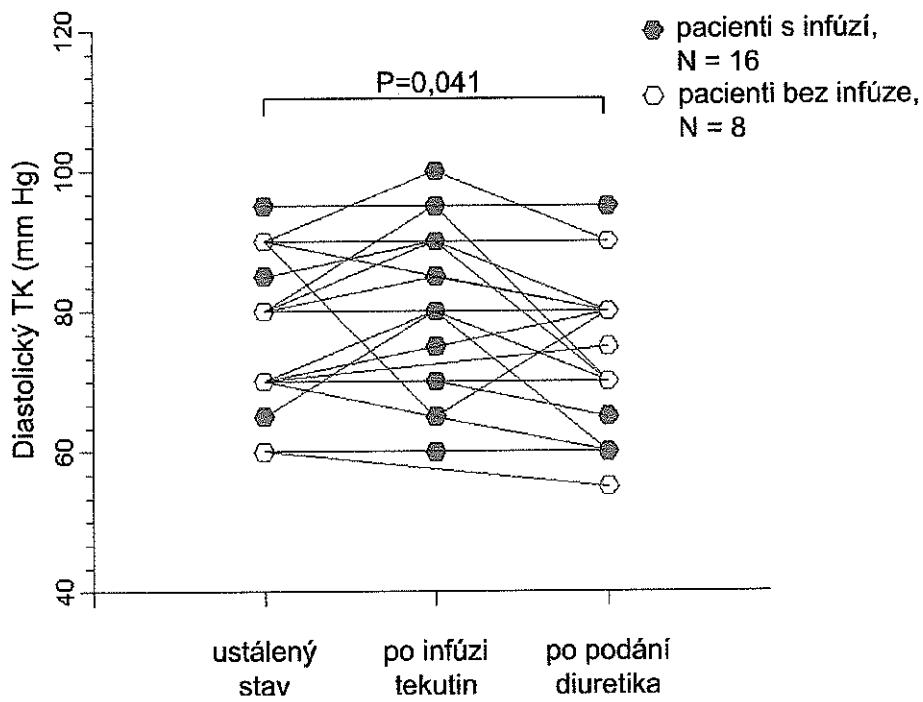


obrázek 4-23 Změna systolického TK po podání diuretika ve srovnání s ustáleným stavem, N=24.

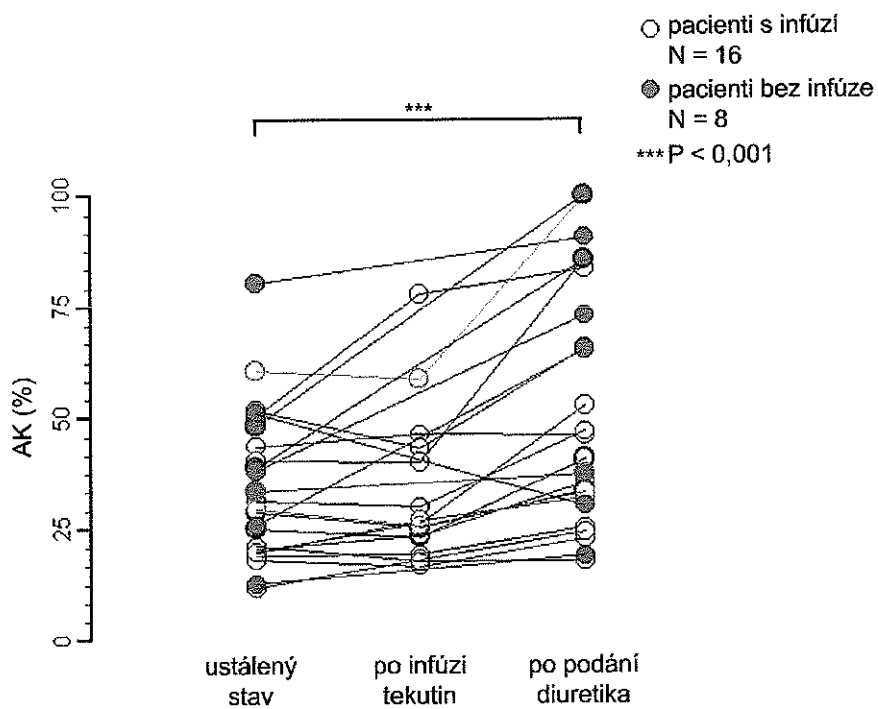




obrázek 4-24 Změna diastolického TK po podání diuretika ve srovnání s ustáleným stavem, N=24.



obrázek 4-25 Změna AKSp po podání diuretika ve srovnání s ustáleným stavem, N=24.



## 4.6. Význam efektivní atriální kontribuce pro sekvenční kardiostimulaci

Problém bylo možné definovat jako otázku: Kteří pacienti se zachovalou funkcí síní by strádali nejvíce po ztrátě atriální kontribuce při asynchronní komorové stimulaci?

### 4.6.1. Hodnocení subjektivních preferencí stimulačního režimu

K hodnocení subjektivních preferencí stimulačního režimu jsme použili odpovědi získané z QOL vyplňovaných ve V3 a V4 (Měšťan et al., 2003). Hodnocení nebylo provedeno u pacientky s kódem H-M, protože z důvodu pacemakerového syndromu ve VVIR režimu jsme museli stimulační režim změnit zpět na DDDR již po 90 minutách.

Hodnoty celkových skóre pro obě části QOL z obou stimulačních režimů udává tabulka 4-13. Hodnotili jsme vždy souhrnné skóre získané v každé ze dvou částí dotazníku.

Mann-Whitney U-testem byl analyzován problém, zda výsledky skóre pro část A a část B v dotazníku nezávisí na pořadí randomizovaných stimulačních režimů. Pro oba režimy a pro obě části dotazníku nebylo prokázáno ovlivnění výsledku celkového skóre pořadím randomizace (pro DDDR  $P=0,85$ , pro VVIR  $P=1,0$ ).

Podobná analýza byla provedena i pro jednotlivé otázky v obou částech QOL Fisherovým přesným testem. Pro každou z celkem 19 otázek QOL byl vyloučen vliv pořadí režimů dle randomizace a všechny vypočtené hodnoty hladiny významnosti  $P$  byly větší než 0,12. Vyloučení vlivu pořadí testovaných režimů umožnilo další srovnávání.

V dalším textu jsou hodnoty skóre QOL udávány jako medián a interkvartilové rozpětí (IQR, 1. kvartil – 3. kvartil). Párové porovnání skóre mezi režimy bylo provedeno Wilcoxonovým testem pro obě části QOL. V části A bylo v režimu DDDR získáno celkové skóre 9 (7-14) bodů. Celkové skóre 18 (10-27) bodů pro režim VVIR bylo významně vyšší ( $P=0,003$ ). V části B byla situace analogická – režim DDDR 16 (11-22) bodů, režim VVIR 25 (17-31) bodů, ( $P=0,002$ ). Na žádnou z 19 otázek QOL jsme ve VVIR nezískali lepší odpověď než v režimu DDDR.

**tabulka 4-13** Výsledky porovnání subjektivních preferencí stimulačních režimů z odpovědí v QOL.

Pacient	V4-V5	AK (%)	AH	ICHS	AV blok	WVIR - A	DDDR - A	WVIR - B	DDDR - B
J-K	DDDR	43,7	ano	ne	ne	27	11	31	16
J-R	WVIR	34,3	ne	ano	ne	9	12	20	23
V-Z	WVIR	31,9	ne	ne	ne	10	20	18	26
H-K	DDDR	16	ano	ne	ano	29	17	28	30
L-A	DDDR	32,9	ne	ne	ne	12	7	14	10
V-S	DDDR	34,5	ano	ne	ano	37	7	42	13
E-B	DDDR	24,5	ne	ne	ne	7	7	10	10
L-L	DDD	42,5	ne	ano	ano	27	17	31	20
V-R	DDDR	22,5	ne	ne	ano	7	7	12	10
J-Z	DDDR	19,8	ne	ne	ano	10	9	14	10
V-K	DDDR	?	ano	ne	ne	29	12	27	17
M-Š	DDDR	28,9	ano	ne	ne	29	8	36	17
F-K	DDDR	?	ne	ne	ne	10	7	19	11
F-Č	DDDR	79,1	ano	ano	ne	10	10	16	12
J-S	WVIR	32,4	ne	ne	ano	13	17	19	26
M-N	DDDR	53,6	ano	ano	ne	26	9	40	27
P-M	DDDR	44,4	ne	ne	ano	11	7	25	12
J-V	DDDR	15,2	ano	ne	ne	24	10	33	16
M-Z	DDDR	34	ne	ano	ne	18	16	27	18
B-A	DDDR	68,2	ne	ano	ano	23	7	26	10
V-M	DDDR	52	ne	ne	ne	23	7	30	11

Legenda: Sloupec V4-V5 udává stimulační režim programovaný pro několikaměsíční období mezi vizitami V4 a V5. Index A v 7. a 8. sloupci označuje část A z QOL, obdobně index B v 9. a 10. sloupci tabulky označuje část B z QOL.

Stimulační režim nastavený pro roční sledovací období mezi vizitami V4 a V5 uvádí tabulka 4-13 současně se skóre z QOL. Režim jsme vybrali vždy na konci V4 na základě subjektivních preferencí a klinického stavu. Režim WVIR byl pro dlouhodobé sledování vybrán pouze u 3 pacientů se zachovalou aktivitou síní. U pacienta L-L jsme z důvodu exacerbace chronické stabilní angíny pectoris museli inaktivovat senzor aktivity a ponechat pouze bazální programovanou TF 60/min.

Režim WVIR byl na základě výskytu nežádoucích účinků (kapitola 4.6.3) a subjektivních příznaků tolerován pacienty se zachovalou síňovou aktivitou jednoznačně hůře. Hodnota indexu AK na první pohled nebyl faktor, který by volbu stimulačního režimu zřetelně ovlivňoval. Rozhodli jsme se proto prozkoumat vliv modelu současné přítomnosti AH+ICHS+AV blokády vyššího stupně na celková skóre obou částí QOL v režimu WVIR. Analýza byla provedena mnohočetnou

regresí. Dle vyjádření statistika byl sledovaný soubor pro formulaci jednoznačných závěrů příliš malý. Následující výsledek uvádím proto jen pro zajímavost.

Analýza pro část A dotazníku ukázala, že námi zvolený model má již významný vztah ke zhoršení celkového skóre ve VVIR režimu ( $r^2=0,514$ ,  $P=0,006$ ). Výsledek regrese naznačil i to, že zásadní roli ve vztahu mezi přítomnými chorobami a intolerancí VVIR hraje ze tří zvolených chorob právě arteriální hypertenze (AH  $r^2=0,506$ , AV blok  $r^2=0,058$  a pro ICHS  $r^2=0,006$ ). V části B byly výsledky obdobné, i když vztah mezi trojkombinací chorob a intolerancí VVIR nebyl už tak silný ( $r^2=0,426$ ,  $P=0,021$ ). Zdá se, že i zde měla ze tří uvažovaných faktorů hlavní podíl na popsaném vztahu přítomnost arteriální hypertenze ( $r^2=0,406$ ).

Neparametrickým Mann-Whitney U testem jsme analyzovali dosažená skóre z QOL získaná v režimu VVIR s ohledem na izolovaný výskyt výše zmíněných chorob (arteriální hypertenze, ICHS a AV blokády). Nebyl prokázán rozdíl mezi vyšší celkových skóre u pacientů, kteří ICHS měli nebo neměli – část A s ICHS 21 (10-26) bodů, bez ICHS 13 (10-29) bodů,  $P=0,876$ , část B s ICHS 27 (19-33) bodů, bez ICHS 25 (14-31) bodů,  $P=0,559$ . Podobná situace nesignifikantního rozdílu v celkových skóre byla i u poruchy rytmu – část A u AV bloku 18 (10-29) bodů, u sick sinus syndromu 18 (10-27) bodů,  $P=0,689$ , část B s AV blokádou 26 (15-30) bodů, se sick sinus syndromem 27 (19-32) bodů,  $P=0,885$ . Skóre u hypertoniků bylo v obou částech dotazníku významně vyšší než u normotoniků - v části A s AH 28 (25-29) bodů, bez AH 11 (10-21) bodů,  $P=0,003$ , v části B s AH 32 (27-39) bodů, bez AH 19 (14-27) bodů,  $P=0,007$ .

Vliv modelu přítomnosti AH, ICHS a typu základní poruchy rytmu na celková skóre obou částí QOL při jednoznačně lépe tolerovaném DDDR režimu jsme nezkoumali.

#### 4.6.2. Vztah mezi velikostí AKSp a výkonem na bicyklovém ergometru v obou testovaných stimulačních režimech

Všech 22 nemocných jsme testovali do maximální zátěže na bicyklovém ergometru.

Do režimu VVIR jsme ve V1 programovali 12 pacientů, u ostatních 10 byl ve V1 programován režim DDDR. V rámci V2 stimulační režimy recipročně změnili.

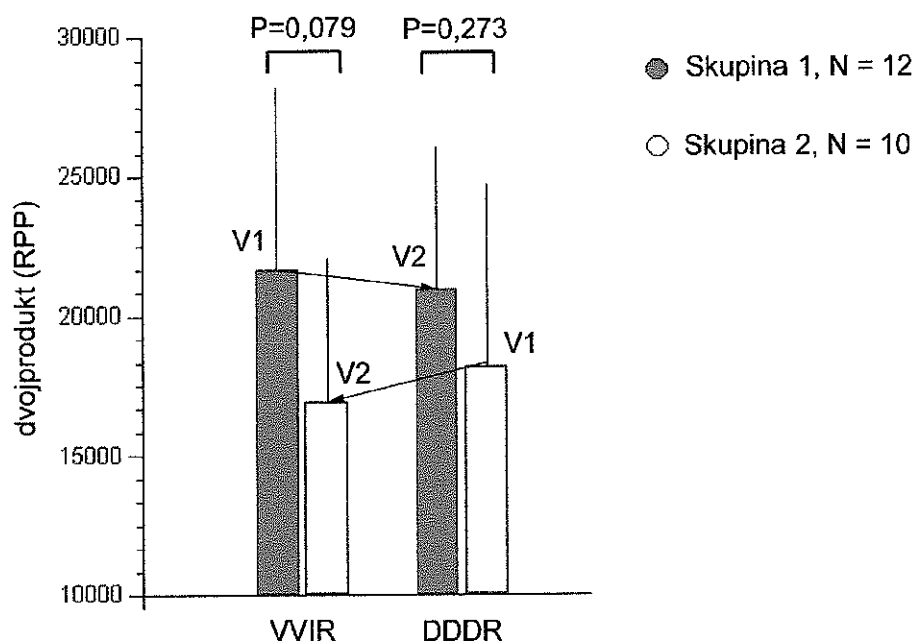
Jedna skupina pacientů (dále Skupina 1, N=12) dle randomizace absolvovala první vyšetření na ergometru v stimulačním režimu VVIR v rámci V1. Druhá skupina (Skupina 2, N=10) měla režim VVIR programovaný až ve V2. Skupina 2 v rámci V1 absolvovala vyšetření do maximální zátěže v alternativním DDDR režimu a její výkonnost ve V2 tedy mohla být ovlivněna únavou z předchozího dne. Podobný stav platil i pro Skupinu 1, ve které mohl být kompromitován výkon naopak v režimu DDDR. Proto jsme zhodnotili rozdíly v naměřených hodnotách RPP s ohledem na den, kdy byl sledovaný režim (VVIR a DDDR) nastaven. Cílem statistické analýzy bylo odpovědět na otázku, zda rozdíl mezi hodnotami RPP z vizit V1 a V2 vyšetřených ve stejném režimu (např. VVIR) byl statisticky významný. Pro zkrácení bude v dalším textu používána zkratka DRPP pro hodnotu dvojproduktu získanou v režimu DDDR, analogicky bude zkratka VRPP vyhrazena hodnotě dvojproduktu získané v režimu VVIR.

F-testem nebyl prokázán rozdílný rozptyl naměřených hodnot v obou skupinách pacientů a pro oba sledované režimy, ani testy normality nezamítly hypotézu o normalitě naměřených hodnot. Proto jsme mohli použít nepárový t-test. U hodnot naměřených v režimu VVIR byl naznačený trend možného rozdílu, nedosáhl však statistické významnosti (hodnota VRPP ve Skupině 1 byla  $21623 \pm 6518$ , ve Skupině 2 byla  $16928 \pm 5128$ ,  $P=0,079$ ). V režimu DDDR nebyl mezi skupinami statisticky významný rozdíl (hodnota DRPP naměřená ve Skupině 2 byla  $18189 \pm 6503$ , ve Skupině 1 pak  $20963 \pm 5043$ ,  $P=0,273$ ). Proti významným odlišnostem v maximálním výkonu mezi VVIR a DDDR režimem svědčí i hodnoty Pearsonových korelačních koeficientů mezi DRPP a VRPP v každé ze skupin. Ve Skupině 1 korelační koeficient dosáhl hodnoty 0,630 a ve Skupině 2 hodnoty 0,773. Graficky naměřené hodnoty uvádí obrázek 4-26. Opticky se na první pohled zdá, že maximální výkon ve Skupině 2 je oproti Skupině 1 nižší. Je to dáno faktem, že dva pacienti P-M a B-A s nejnižším maximálním výkonem ( $RPP < 10000$  v obou stimulačních režimech) byli randomizováni oba do Skupiny 2. Ani takto vyvolaný rozdíl mezi skupinami však podle výše uvedených výsledků testů nedosáhl statistické významnosti.

Z výsledků je dále patrné, že ve Skupině 1 byl RPP o  $660 \pm 5150$  vyšší při programaci VVIR režimu (programován jako první v pořadí) oproti režimu DDDR ( $P=0,666$ ). Naopak pro Skupinu 2 (jako první programován DDDR) byl RPP v DDDR režimu o  $1261 \pm 4125$  vyšší oproti režimu VVIR ( $P=0,185$ ). V obou

případech rozdíl nedosáhl statistické významnosti. Naznačuje však možný trend sníženého výkonu na bicyklovém ergometru při opakovaném vyšetření ve V2.

**obrázek 4-26** Porovnání dosaženého dvojproduktu v obou skupinách v závislosti na pořadí a programovaném stimulačním režimu. Naznačen i trend možného vlivu únavy ve druhém dni studie.



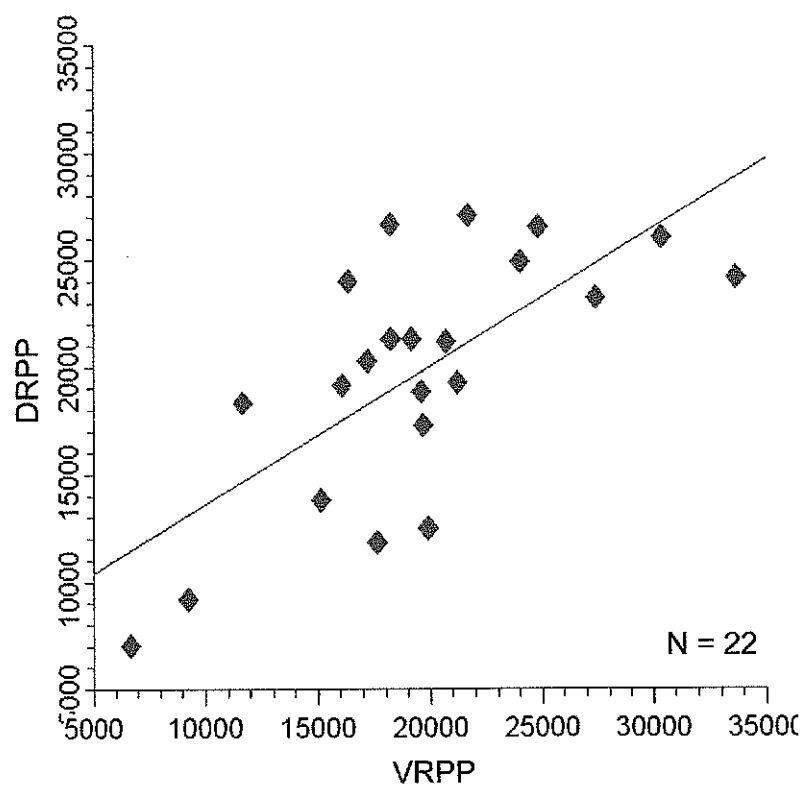
V celém vyšetřeném souboru byla průměrná hodnota RPP, získaná v režimu DDDR,  $19702 \pm 5783$ . Průměrná hodnota RPP z režimu VVIR byla  $19489 \pm 6265$ . Párovým T-testem (diference hodnot byly distribuované normálně) nebyl prokázán rozdíl v hodnotě RPP mezi stimulačními režimy při maximální zátěži na bicyklovém ergometru ( $P=0,83$ ). Proti významnému rozdílu v maximálním výkonu při veloergometrii mezi stimulačními režimy svědčí i hodnota Pearsonova korelačního koeficientu 0,698 mezi VRPP a DRPP, získaná z celého souboru vyšetřených (obrázek 4-27).

Stimulační režim se v průběhu testování u žádného z nemocných neprojevil negativně ani po klinické stránce (presynkopa, synkopa, stenokardie apod.) a žádná z nežádoucích událostí, uvedených v samostatné kapitole 4.6.3, nebyla zaznamenána v průběhu zátěžového testování.

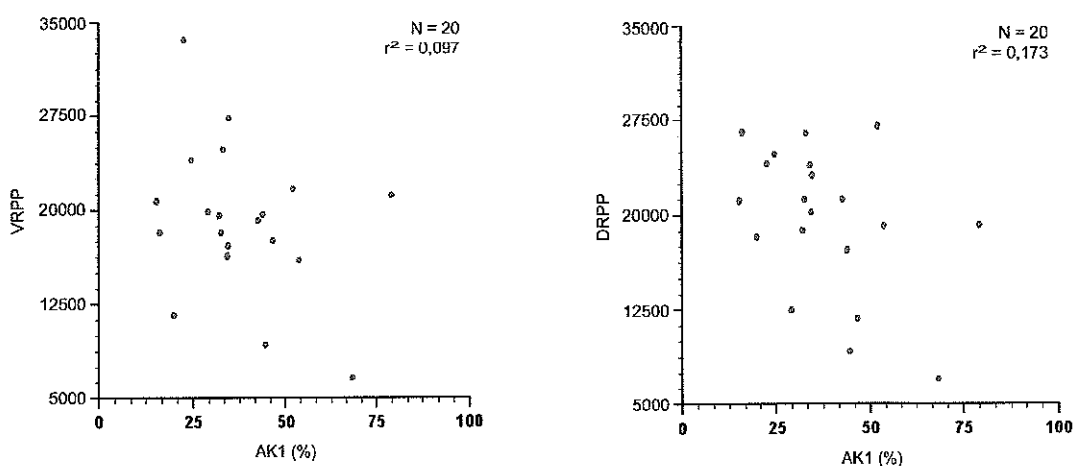
Zajímala nás možná existence vztahu mezi velikostí indexu atriální kontribuce a dosaženým výkonem na veloergometru, vyjádřeným ve formě RPP. Jak ukazuje obrázek 4-28, regresní analýzou při zvolené  $\alpha=0,05$  jsme neprokázali

vztah mezi velikostí AK1 a RPP získaným v obou stimulačních režimech (AK1 proti RPP v DDDR  $r^2=0,173$ , AK1 proti RPP ve VVIR  $r^2=0,097$ , grafické znázornění v obou případech nesvědčí ani pro lineární ani pro jiný druh závislosti proměnných).

**obrázek 4-27** Graf pro zobrazení korelace mezi VRPP a DRPP z celého měřeného souboru.



**obrázek 4-28** Regresní graf mezi AK1 a RPP z režimu VVIR vlevo, z režimu DDDR vpravo.



#### 4.6.3. Nežádoucí příhody v průběhu sledování, jejich vztah ke kardiostimulaci a velikosti AKSp

V průběhu studie jsme nezaznamenali žádné úmrtí, všichni pacienti dokončili plánované třináctiměsíční sledovací období.

Souhrn všech nežádoucích příhod (dále NP) mezi vizitami V1 až V4, tj. v době sledovaných čtrnáctidenních období s randomizovanými režimy, obsahuje tabulka 4-14. Souhrn všech NP mezi vizitami V4 až V5, tj. v době dvanáctiměsíčního sledování ve zvoleném stimulačním režimu, uvádí tabulka 4-15.

V souboru pacientů se objevily 2 NP technického rázu. U pacienta J-S došlo k poškození izolace síňové elektrody s následnou poruchou stimulace při zachovalé správné funkci snímací. Nelze vyloučit, že počátky této poruchy mohly mít vliv na subjektivní preferenci VVIR režimu pro sledovací fázi studie mezi vizitami V4 a V5. Plný rozvoj poruchy síňové elektrody jsme prokázali až po 7 měsících sledování, kdy byla porucha izolace elektrody patrná i na skiaskopii. Problém jsme vyřešili reimplantací síňové elektrody. U pacientky E-B došlo k přerušení komorové elektrody se synkopou, které si vyžádalo reimplantaci elektrody.

**tabulka 4-14** Nežádoucí příhody v časovém úseku V1-V4.

Pacient	Pohlaví	Věk	AK1 (%)	AH	ICHS	arytmie	Režim	Nežádoucí příhoda
H-M	Ž	48	46,4	ano	ne	SSS	VVIR	Pacemakerový syndrom
H-K	Ž	68	16	ano	ne	AV blok	VVIR	Srdeční selhání
V-M	M	62	52	ne	ne	AV blok polékový	VVIR	Pacemakerový syndrom
V-K	Ž	74	?	ano	ne	SA blokáda	VVIR	Pacemakerový syndrom
J-K	M	59	43,7	ano	ne	SSS	VVIR	Pacemakerový syndrom
L-L	M	71	42,5	ne	ano	AV blok	VVIR	Pacemakerový syndrom
L-L	M	71	42,5	ne	ano	AV blok	DDDR	Zhoršení námahové angíny pectoris
B-A	M	71	68,2	ne	ano	AV blok	VVIR	Srdeční selhání



Nejzávažnějšími NP byly cévní mozkové příhody (CMP). U pacienta B-A šlo o ischemickou CMP s trvalým, závažným defektem v oblasti intelektu, bez poruch čítí nebo motoriky. Po osmitýdenní hospitalizaci byl schopen dalšího života v domácím ošetřování pod dohledem další osoby. Nebyl při závěrečné vizitě schopen podat anamnézu ani vyplnit QOL. Pacient V-Z subjektivně pro sledovací období upřednostnil VVIR stimulaci. V čase došlo k výskytu fibrilace síní, pro kterou byla nastavena chronická antikoagulační léčba. S odstupem několika měsíců došlo k pádu a rozvoji subarachnoideálního krvácení s trvalým následkem těžké hemiparézy.

**tabulka 4-15** Nežádoucí příhody vzniklé v dvanáctiměsíčním sledovacím období mezi V4 a V5.

Pacient	Pohlaví	Věk	AK1(%)	AH	ICHS	arytmie	Režim	Nežádoucí příhoda
H-M	F	48	46,4	ano	ne	SSS	DDDR	Fibrilace síní paroxysmální
V-M	M	62	52	ne	ne	AV blok polékový	DDDR	Fibrilace síní paroxysmální
V-M	M	62	52	ne	ne	AV blok polékový	DDDR	Subarach. krvácení při antikoagulační terapii
J-K	M	59	43,7	ano	ne	SSS	DDDR	Fibrilace síní paroxysmální
B-A	M	71	68,2	ne	ano	AV blok	DDDR	Ischemická CMP
B-A	M	71	68,2	ne	ano	AV blok	DDDR	Cholecystolithiáza - kolika
J-S	M	53	32,4	ne	ne	AV blok	DDDR	porucha izolace na síňové elektrodě
V-Z	M	72	31,9	ne	ne	AV blok	VVIR	Fibrilace síní chronická
V-Z	M	72	31,9	ne	ne	AV blok	VVIR	Ischemická CMP
E-B	F	64	24,5	ne	ne	AV blok	DDDR	Porucha izolace na komorové elektrodě

U pacienta V-M se vyskytlo spontánní subarachnoideální krvácení při chronické antikoagulační léčbě Warfarinem, kdy došlo k dočasnému vzestupu

hodnoty INR na 4,75. Krvácení bylo vyřešeno konzervativně bez následků. Terapie Warfarinem je v další léčbě kontraindikována. Lze říci, že šlo o NP bez příčinného vztahu k účasti ve studii.

Závažnými NP byly také dva výskyty městnavého srdečního selhávání, oba při nastaveném režimu VVIR. Obě epizody se podařilo rychle zvládnout programací režimu DDDR, v jednom případě jsme museli podat diuretika a ACE inhibitory. Jde o ojedinělé případy, u kterých nelze provést statistickou analýzu.

Významnou skupinu NP tvořil pacemakerový syndrom, zjištěný u 5 pacientů. U pacientky H-K se vyskytl současně s městnavým srdečním selháním. U pacientky H-M a pacienta V-M dosáhl takové klinické závažnosti, že pro presynkopální stavy muselo být nastavení stimulátoru z režimu VVIR přeprogramováno zpět na režim DDDR s odstupem málo hodin.

Bez prokazatelného příčinného vztahu k účasti ve studii se vyskytly také paroxysmy fibrilace síní, které jsme u dvou probandů dokumentovali v minulosti již před vstupem do studie. Ani u jednoho nemocného se na základě fibrilace síní neobjevila v době mezi V1 až V4. Možný výskyt fibrilace síní jsme se snažili odhalit pomocí subjektivních a klinických známek, v době programace DDDR režimu i na základě diagnostických dat kardiostimulátorů. Přítomnost fibrilace síní byla odvozena z dat o automatické změně režimu (AMS) při záchyту supraventrikulární aktivity o tepové frekvenci vyšší než 250/min. Všechny paroxysmy byly dokumentovány pouze u pacientů s režimem DDDR. S výjimkou pacienta V-Z nemáme žádné doklady o tom, že by se fibrilace síní objevila i u pacientů s režimem VVIR mezi V4 a V5.

V režimu VVIR jsme zaznamenali více a závažnějších nežádoucích účinků než v DDDR. Toto pozorování se odrazilo i v subjektivních preferencích stimulačního režimu, které uvedla kapitola 4.6.1 a tabulka 4-13. Režim VVIR si pro dlouhodobou programaci stimulátoru zvolili pouze 3 pacienti z 22 sledovaných.

#### 4.6.4. Vztah velikosti AKSp k věku a vybraným echokardiografickým parametrům

U 20 pacientů se známou EF (kapitola 3.10.3) jsme mnohočetnou regresí analyzovali při zvolené  $\alpha=0,05$  vztah mezi věkem a průměrnou hodnotou indexu AK z prvního dne (AK1). Podle našich výsledků ve sledovaném souboru probandů

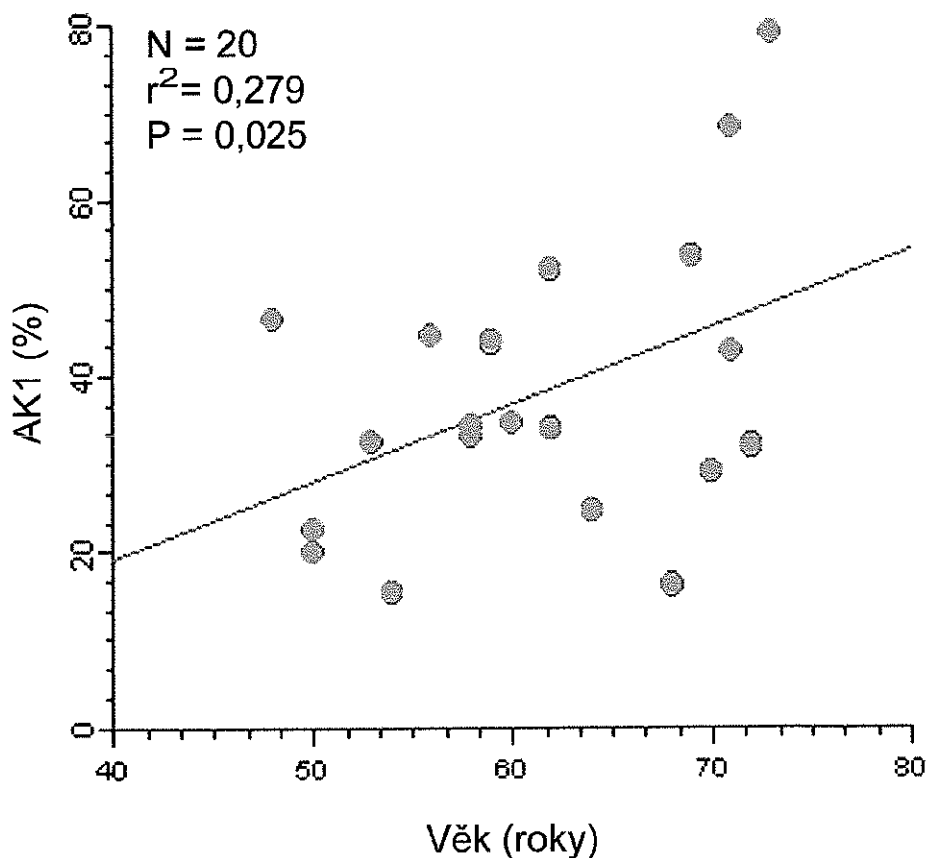
středního a vyššího věku existuje slabý vztah mezi věkem a AK1, který ilustruje obrázek 4-29. Koeficient determinace dosáhl nízké hodnoty  $r^2=0,279$ ,  $P=0,025$ .

Všech 22 pacientů (kapitola 3.10.3) jsme vyšetřili echokardiograficky. Sledovali jsme vztah indexu AK1 k EF, k poměru E/A (stanoveného z Dopplerovské průtokové křivky na mitrálním ústí) a k velikosti levé síně. Veškeré regresní analýzy jsme spočetli při zvolené  $\alpha=0,05$ .

Hodnotu EF se nepodařilo z transtorakálního UZ vyšetření stanovit u pacientky M-Š z důvodu paradoxního pohybu mezikomorového septa a středně významné insuficienci na mitrální chlopni. Do závěrečného hodnocení jsme nezahrnuli poslední dva vyšetřené pacienty, protože s vysokou pravděpodobností by konečný výsledek stejně neovlivnili.

Vztah indexu AK1 a EF regresní analýzou nebyl prokázán ( $r^2=0,004$ ,  $N=19$ , obrázek 4-30).

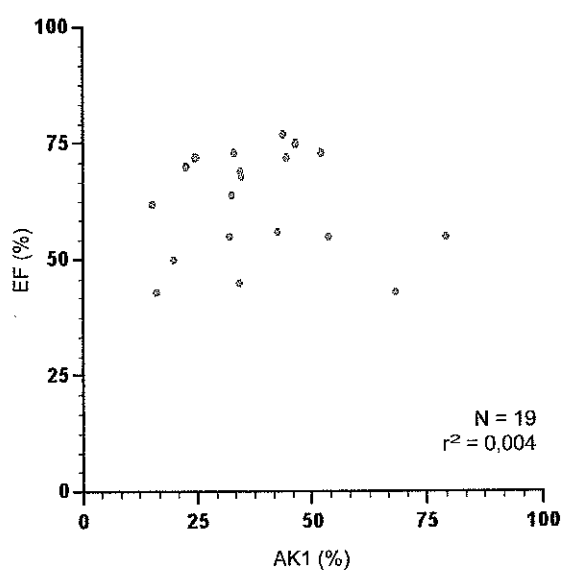
**obrázek 4-29** Graf regrese mezi věkem a hodnotou průměrného indexu AK z V1.



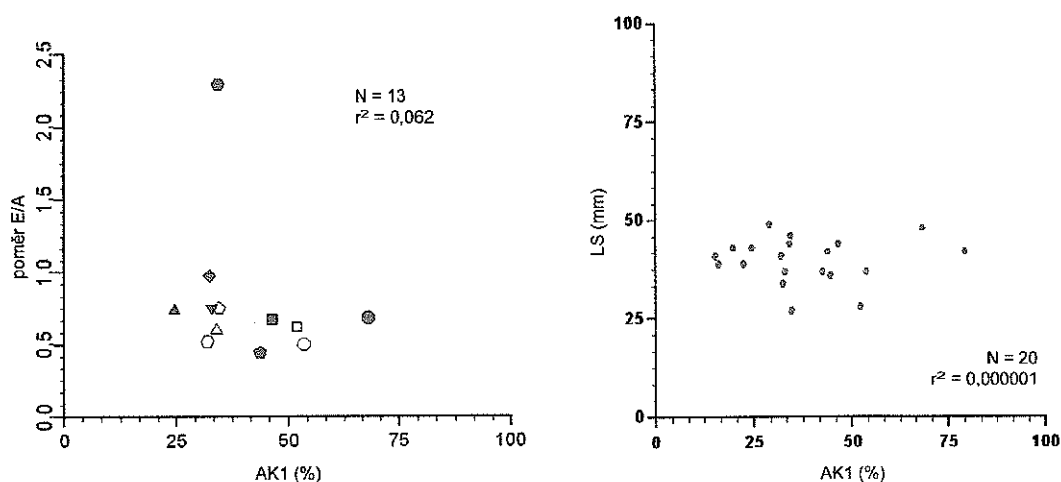
Poměr E/A byl z videozáznamu stanoven u 13 pacientů. Dopplerovskou křivku průtoku krve ústím mitrální chlopně nebylo pro špatnou vyšetřitelnost možné zhodnotit u 5 pacientů. Koeficient determinace dosáhl zcela nevýznamné hodnoty  $r^2=0,062$  (obrázek 4-31). Protože nebyl prokázán vztah mezi poměrem E/A a hodnotou AK1, bylo od dalšího detailního vyšetřování parametru jsme upustili.

Regresní analýzou jsme pátrali i po možném vztahu hodnot AK1 a rozměru levé síně (LS) v mm, který jsme však nenalezli ( $r^2=0,000001$ , N=20, obrázek 4-31).

**obrázek 4-30** Graf regrese mezi AK1 a EF.



**obrázek 4-31** Graf regrese mezi AK1 a poměrem E/A (vlevo) a rozměrem levé síně (vpravo).



## 5. Diskuse

### 5.1. Vývoj metody měření indexu atriální kontribuce ze signálu pulzní oxymetrie

#### 5.1.1. Co je atriální kontribuci ke komorovému plnění a čím se liší od AKSp?

Hlavní cíl práce srdce je přečerpávat krev, která k němu žilami přitéká v množství určeném periferními tkáněmi, do tepenného řečiště. Měření AKKP poskytne informaci o roli síní pro komorovou náplň na konci diastoly. Velikost náplně a jí vynucené napětí komorové stěny má pro komorový stah velký význam. Nelze z ní ale jednoduše odvodit velikost finálního systolického objemu (a tedy ani AKSV či AKCO). AKKP nezohledňuje efekt afterloadu ani kontraktilního stavu myokardu. Primárně z tohoto důvodu jsme se rozhodli nehodnotit AKKP, ale použít parametr popisující výdej krve ze srdce směrem ke tkáním.

K odměnění měření AKKP při vývoji popisované metody nás vedly i závažnější důvody. Velké množství prací o AKKP vznikalo v době, kdy se Dopplerovská echokardiografie stala široce rozšířenou, rutinní metodou (Labovitz et al., 1985; Iwase et al., 1986; von Bibra et al., 1986; Choong et al., 1987; Pearson et al., 1989; Iwase et al., 1993; Cottini et al., 1996; Dernellis et al., 1998b). Autoři v nich odvozovali velikost a změny AKKP z mnoha parametrů (vrcholové rychlosti a časově rychlostní integrály včetně jejich poměrů u vlny E, vlny A, celé doby diastoly, apod.). Řada výzkumníků si neuvědomovala nebo uvědomovala jen částečně, že z Dopplerovských parametrů na mitrální chlopi (odrážejících jen momentální interakci tlakových gradientů v síni a v komoře) nejde jednoduše odvodit skutečnou velikost AKKP. Nelze vyloučit, že se v metodikách některých prací uplatnila i jistá míra záměrného zjednodušení problému. Bez znalosti objemu síně a průměru mitrálního ústí nelze pouze na základě Dopplerovské křivky měřit skutečné objemy protékající krve. Je známo, že průměr nekalcifikovaného mitrálního ústí se mění v průběhu diastoly (Ormiston et al., 1981). V průběhu redukce preloadu dochází ke zmenšení objemu levé síně i levé komory (Triulzi et al., 1990). Na nízkou specificitu Dopplerovských parametrů ve vztahu k různým situacím v preloadu a afterloadu levé komory upozornil Voller

(Voller et al., 1993). Výše uvedené Dopplerovské charakteristiky jsou také ovlivňovány TF a délkou PR intervalu (Galderisi et al., 1993).

Mezi AKKP a AKSV/AKCO nebyl prokázán jednoduchý vztah. Vedle obtížně odlišitelné role kontraktility myokardu se zde pravděpodobně uplatňuje i možnost úniku krve zpět do plicních žil proti původnímu směru proudění (Nishimura et al., 1990; Douchet et al., 1998). Přesto v současnosti dominují způsoby optimalizace AVD založené na echokardiografii a pracující s AKKP (Ritter et al., 1994). Zejména ve spojení s resynchronizační léčbou srdečního selhávání působí tento postup přinejmenším překvapivě, protože hlavní cíl CRT je zlepšit systolickou srdeční funkci.

Jiné než echokardiografické metody registrace AKKP jsou obtížné technicky, finančně nebo časově.

### 5.1.2. Čím se liší atriální kontribuce k minutovému srdečnímu výdeji od AKSp?

Minutový srdeční výdej nepatří mezi hemodynamické veličiny snadno měřitelné jednoduchými prostředky. Nejpřesnější měření jeho velikosti poskytují katetrizační metody založené na Fickově principu nebo metody diluční buď s využitím barviva, nebo principu termodiluce. Měření CO založené na Fickově principu má zásadní nevýhodu v tom, že jej nelze v krátkém časovém intervalu 1 až 2 minut opakovat. Existují kvalitní data o tom, že měření CO barvivovou dilucí lze provádět v odstupech 1 minuty mezi jednotlivými měřeními s chybou v rozmezí 10 až 20 %, což je dle autorů klinicky akceptovatelné (Benchimol et al., 1964).

V nepřítomnosti onemocnění schopných limitovat velikost CO (závažná mitrální stenóza, těžká srdeční dysfunkce po rozsáhlém infarktu myokardu apod.) je velikost CO určena požadavky periferních tkání a řízena především velikostí žilního návratu krve k srdci. Mohli bychom tedy spekulovat, že v klidu nebo při mírné fyzické zátěži by u kardiostimulovaných pacientů bez přidruženého onemocnění limitujícího velikost CO neměly změny v nastavení parametrů kardiostimulátoru vést k trvalým změnám hodnoty CO.

V experimentu na psech s uměle navozeným kompletním AV blokem bylo popsáno, že v klidu nebo při neměnné zátěži mírné intenzity vedou změny TF způsobené kardiostimulátorem k takovým změnám systolického objemu (SV), které udrží CO na stejné úrovni (Warner a Toronto, 1960). U lidí popsal podobnou

situaci Sowton (Sowton, 1965), který zavedl komorovou stimulaci pacientovi se zachovalým sinusovým rytmem. Po zahájení stimulace zprvu CO poklesl, s odstupem málo minut však došlo k vzestupu CO téměř na původní úroveň. I on ale vypožoroval, že správně načasovaná síňová kontrakce zvýší hodnotu klidového CO o 15-25 % ve srovnání s asynchronní komorovou stimulací, kdy se vlna P objevila současně s QRS komplexem. Stejný autor v jiné práci na člověku potvrdil Warnerovy nálezy reakce velikosti CO na změnu TF pomocí změny SV.

Nishimura se svými kolegy podával zprvu alfa-sympatikomimetika na straně jedné s cílem alespoň o 20 % zvýšit systolický TK, poté naopak podávali infúzi nitroglycerinu na straně druhé pro snížení systolického TK a krevního tlaku v zaklínění alespoň o 20 %. Při obou těchto intervencích zůstal klidový CO statisticky nezměněn (Nishimura et al., 1990).

Jiné pozorování ukázalo, že po akutní změně srdeční frekvence ze 70 na 112/min došlo k ustálení velikosti CO ve sledovaném souboru 5 pacientů v horizontu 3 až 7 minut (Sowton, 1964). Při zátěžovém testování a měření CO metodou založenou na Fickově principu prokázal kompenzatorní zvýšení SV při fixní komorové frekvenci Karlöf (Karlöf, 1975).

Z podrobných studií velikosti AKCO vzešly důkazy o nevýhodnosti AV intervalů kratších než 50 ms a delších než 300 ms (Benchimol et al., 1965a). Autoři také publikovali, že největší přínos síňové kontrakce ke komorové funkci vzniká při TF v rozmezí 50 až 80/min, dokonce s lepším výsledkem u rychlejší z uvedených TF. Při jiném hledání optimální TF s ohledem na velikost CO u pacientů asynchronně stimulovaných pouze v komoře tuto Sowton (Sowton, 1964) našel v rozmezí 55 až 90/min (optimum 71/min).

Benchimol (1964) popsal, že i za bazálních podmínek jsou variace ve velikosti CO, registrovaného s odstupem 1 minuty, až 20 % při použití velmi přesné metody barvivové diluce. Pokud nezpochybníme základní fyziologické pravidlo, že velikost CO u vyšetřovaného bez zásadních limitací cirkulace je určována potřebami periferních tkání a platí-li Sowtonovo pozorování (Sowton, 1965), pak by za klidových podmínek mělo po změně parametrů kardiostimulace dojít k obnovení velikosti CO na novou hodnotu blízkou původní hodnotě CO, a to v ne zcela přesně definovaném časovém úseku, čítajícím však řádově několik minut.

K opětovné restituci velikosti CO přitom dochází komplikovanou a vzájemně provázanou, neurohumorálně řízenou adaptací všech komponent cirkulace. Různé regulační komponenty v cirkulaci mají rozdílné reakční časy i časy přetrvávání účinku jejich reakce. V dostupné literatuře se mi podařilo najít jen jednu práci, která by se rychlostí a vývojem změn CO, způsobených různými intervencemi v cirkulaci, zabývala (Sowton, 1964). Práce zabývající se měřením AKCO zpravidla buď neudávají přesný čas od intervence do registrace CO anebo měří velikost CO v různých odstupech po intervenci. Samet et al. (Samet et al., 1968) například stanovovali CO za 1-2 minuty po změně stimulace zatímco v echokardiografických studiích (Stewart et al., 1984) výzkumníci zpravidla čekali na „ustálení“ cirkulace (zpravidla okolo 10 minut) a do analýz používali zprůměrované hodnoty CO. Ve skutečnosti jim ale chybí důkazy o tom, že zrovna jimi zvolený časový odstup je pro sledování vývoje CO ten pravý. Toto čekání vede navíc ke klinicky nežádoucímu prodlužování vyšetření.

Nejdůležitější a asi nezodpovězenou otázkou tedy zůstává: V jakém časovém odstupu po intervenci v nastavení kardiostimulátoru je správné registrovat CO a hodnotit jeho změny?

Další klíčový problém je s registrací CO. V dnešní době je invazivní měření CO z důvodu zjištění atriální kontribuce a optimalizace AV intervalu u sekvenčně stimulovaných pacientů pravděpodobně eticky neobhajitelné. Zbývají tedy neinvazivní postupy – bioimpedance, metody nukleární kardiologie a především echokardiografie. Všechny tyto metody však registrují CO jistě s menší přesností než metody katetrizační a jejich použití je obhajitelné pouze proto, že vylučují rizikovou intervenci do pacientova těla. Zásadní limitací echokardiografických studií je také subjektivní komponenta vyšetřující osoby. Výsledky a kvalita vyšetření odpublikovaná z jednoho centra nemusí být bezezbytku přenositelná na jiná pracoviště např. s horším přístrojem nebo méně zkušeným echokardiografistou. Ve prospěch neinvazivních metod na druhé straně hovoří relativně nižší cena vyšetření.

V moderní kardiologii získala velkou oblibu v registraci průtokových změn zejména Dopplerovská echokardiografie. Existuje řada prací již z počátku 80. let 20. století, která porovnávala hodnoty CO stanovené pomocí echa s hodnotami CO stanovenými termodiluční metodou (Nishimura et al., 1984), barvivovou dilucí (Kiowski et al., 1981) nebo vyšetřením s použitím termodiluce i Fickova principu



(Davies et al., 1991). V posledně zmíněné studii s 12 elektivně koronarografovanými pacienty porovnali metody nejen korelační analýzou (ne zcela správně), která spočetla korelační koeficient CO z Dopplerovského echa vůči CO stanoveného termodilucí na 0,81 a pro porovnání vůči CO stanoveného Fickovou metodou jen na 0,76. Tento autorský kolektiv však jako jeden z mála použil statistickou metodu, která je určena právě k porovnávání výsledků měření stejné veličiny různými metodami (Bland a Altman, 1986). Davies et al. publikovali, že distribuce diferencí mezi hodnotami CO stanovenými porovnávanými metodami byla normální. Střední hodnota difference (termodiluce minus Doppler) byla  $0,32 \pm 0,48$  l/min, a limit shody dosahoval rozmezí  $-0,64$  až  $+1,28$  l/min. Tyto hodnoty lze interpretovat i tak, že hodnota CO změřená termodilucí byla od hodnoty CO změřené Dopplerovským echem vzdálená 0,96 l/min se stejnou pravděpodobností na obě strany. Autoři své výsledky hodnotí jako přijatelné z pohledu možného zastoupení invazivní metody relativně levnou a neinvazivní metodou. Jestliže se však na jejich výsledky podíváme z hlediska hodnocení změn velikosti CO, pak velikost dvou směrodatných odchylek 0,96 l/min představuje zhruba 20 % normální hodnoty CO u člověka v klidu (5 l/min). Jestliže přesná metoda (Benchimol et al., 1964) chybí o 10 až 20 %, pak se echokardiografie při opakovaných vyšetřeních CO dopouští ještě větší chyby. Tato data nás vedla k pochybnostem o tom, zda je echokardiografie metoda dostatečně přesná na to, aby mohla posuzovat změny, ke kterým dochází při hodnocení změn AKCO.

Naše pochyby posílil text referenční učebnice echokardiografie, který upozorňuje na limitace echokardiografické metody měření systolického výdeje a nabádá k opatrnosti při interpretaci výsledků (Feigenbaum, 1994).

Práce publikovaná echokardiografisty a psaná pro potřeby kardiostimulačních laboratoří přímo komentuje fakt, že echokardiograficky se už z principu metody neměří absolutní hodnoty systolického a minutového srdečního výdeje, ale pouze jisté indicie, které nám umožňují změny v SV a CO posuzovat. Upozorňuje na celou řadu artefaktů a limitací, které echokardiografie při měření CO má (Schuster a Nanda, 1982).

Na obhajobu echokardiografie je ale třeba říci, že žádná z neinvazivních technik kvantifikace CO není přesná a nedosahuje kvalit metod založených na Fickově principu nebo na principu barvivové diluce (Stok et al., 1993) a nelze zpochybnit přínos echokardiografie pro jiné oblasti vyšetřování v kardiologii.

Studie srovnávající velikost CO v režimu DDD oproti VVI by měly zohledňovat další faktor, a to převahu efektu parasymptiku při programaci VVI režimu. U pacientů se zachovalým retrográdním ventrikulo-atriálním vedením stah síní proti uzavřeným atrioventrikulárním chlopním reflexně působí převahu parasymptické aktivity (Janosik a Ellenbogen, 2000b).

Měření atriální kontribuce k systolickému objemu ve srovnání s výše uvedenými metodami zůstává metodou volby pro větší jednoduchost a v ustáleném stavu i pro menší chybovost (odpadá násobení tepovou frekvencí a zkreslení ventrikuloatriálním převodem).

Platí tvrzení, že nelze jednoduše extrapolovat velikost AKSV na AKCO pouhým vynásobením prvně zmíněné hodnoty tepovou frekvencí. Stah-od-stahu vyvolané změny odrážejí pouze změny ve funkci srdce, tj. v kontraktilitě myokardu (frekvenční jevy) anebo v plnění komory, a v tom vidíme hlavní výhodu přístupu měření atriální kontribuce k systolickému výdeji.

Myšlenka použít stah-od-stahu vyvolané změny v cirkulaci k hodnocení atriální kontribuce není nijak nová. Sofistikovaný výzkum na anestezovaných psech s chirurgicky navozeným AV blokem a stimulací síní i komor prokázal, že náhlá ztráta síňové kontrakce vede k zhruba  $20\pm 5\%$  poklesu systolického výdeje při tepové frekvenci v rozmezí 60 až 90/min a k poklesu systolického výdeje o až  $37\pm 12\%$ , jestliže se tepová frekvence pohybovala mezi 180 až 210 stahy/min (Mitchell et al., 1965). V průběhu studie byl udržován konstantní minutový srdeční výdej i při vyšších tepových frekvencích. Autoři prokázali vzestup AKSV, kterým síně kompenzují pokles v komorové náplni vynucený zkrácením fáze rychlého plnění na začátku diastoly při stoupající tepové frekvenci a zároveň konstantním minutovém srdečním výdeji.

Studování průtoku krve periferním řečištěm a tím spíše aortou bylo však technicky náročnější v porovnání s registrací pulzového tlaku, a proto se někteří autoři pokusili vytvořit modely vypočítávající systolický volem z amplitudy pulzového tlaku (Hamilton a Remington, 1947; Warner et al., 1953; Bourgeois et al., 1976). Obecně však jejich výsledky nebyly uspokojivé. Byla publikována i metoda, která byla schopná vypočít systolický volem z neustále se měnící tlakové křivky v přítomnosti arytmií s přesností na 10 % (Guier et al., 1974). Nevýhodou metody byla nižší přesnost při dlouhodobém sledování pacienta.

Hodnotu AKSV stanovovali i pomocí UZ a pohybovala se okolo 30 %, výjimečně až 50 % (Haskell a French, 1986).

Stěžejní pro vývoj v této práci prezentované metody byly tři výzkumy.

Fagrell a Lindvall (Fagrell a Lindvall, 1979) se pokusili nahradit echokardiograficky měřený systolický objem digitálně registrovaným objemem pulzu na periferní tepně a podařilo se jim prokázat těsný vztah s regresním koeficientem v rozmezí 0,83 až 0,97 v souboru 10 pacientů.

Druhý výzkum se naší metodě velice podobal tím, že k registraci velikosti pulzové vlny na periferní tepně využíval fotoplethysmografii (Eliakim et al., 1973). Autoři navíc demonstrovali, že rychlost šíření pulzové vlny je nezávislá na délce PQ intervalu a na variacích amplitudy pulzového objemu. Při „optimálním“ AVD zaznamenali nejčasnější výskyt pulzové vlny od začátku QRS komplexu na EKG a tato pulzová vlna dosahovala největší velikosti.

Třetí výzkum studující změny pulzového tlaku v brachiální tepně při náhlé změně stimulace s „vypnutím“ síňové kontrakce (Kvasnička et al., 1996) nám poskytl referenční metodu pro stanovování indexu AKSV. Hodnoty maximální AKSV se pohybovaly od  $29.3 \pm 8,9$  % u pacientů se sick sinus syndromem po pouhých  $10,8 \pm 2,1$  % u pacientů s organickým onemocněním srdce a kompletní AV blokádou při AV intervalu 170 ms. V jejich práci bylo zaznamenáno i poměrně široké rozpětí hodnot AKSV od 4,4 po 51,7 %.

Pro kvantifikaci AKSV jsme nakonec použili variantu „vypnutí“ síňového stahu změnou z DDD na VVI režim. Inverzně prováděný pokus by měl design, kdybychom do VVI stimulace zastimulovali v definovaném předstihu síně. Zde bychom však neměli jistotu, že asynchronně probíhající vlastní síňová aktivita proběhne v době začátku stimulované komorové systoly. Pak by kriticky záleželo na vztahu času uplynulého mezi poslední spontánní depolarizací síní (P) a následnou stimulovanou síňovou systolou (A) a intervalem mezi dvěma sousedními stimulovanými komorovými systolami (V). Jestliže interval P-A bude různý od intervalu V-V, výsledná hemodynamická změna bude jistě zkreslená frekvenčními jevy (Katz, 2001). U námi použitého designu měření tento problém odpadl a bylo jisté, že jsme se u prvního stahu po změně stimulačního režimu nemuseli obávat ani zkreslení případným ventrikulo-atriálním převodem.

Opakovaně bylo prokázáno, že optimální TF pro člověka za klidových podmínek se pohybuje v intervalu mezi 55 až 90 tepy/min. Existuje i důkaz o tom,

že při TF 100/min a vyšší se už může hodnota atriální kontribuce k CO signifikantně měnit (Benchimol et al., 1965a). Také hodnota optimálního AVD při rychlejší komorové akci nabývá odlišných hodnot.

### 5.1.3. Komentář k metodě kvantifikace atriální kontribuce s využitím signálu pulzní oxymetrie

V dostupné literatuře se mi nepodařilo nalézt práci, ve které by užívali časového průběhu a amplitudy křivky SpO<sub>2</sub> ke kvantifikaci jiné hemodynamické veličiny než tepové frekvence.

Dnes je k dispozici široký sortiment oxymetrických čidel, určených k opakovanému nebo jednorázovému použití. Před započítím vlastního výzkumu jsme měli možnost testovat prstové a ušní čidlo pro opakované použití. Na první pohled bylo zřejmé, že křivka SpO<sub>2</sub> získaná z prstového čidla byla kvalitnější a stabilnější. Citlivost AC signálu je díky zesílení obecně vysoká a u monitoru Eagle 4000 algoritmus filtrace AC signálu pravděpodobně nepatřil k nejdokonalejším. Obě tyto skutečnosti vedly k četnému výskytu poruch v periodickém průběhu křivky SpO<sub>2</sub> a byly jedním z limitů metody popsané v této práci.

V roce 1995, kdy byl výzkum s užitím pulzního oxymetru zahájen, byly publikovány i první výsledky prototypu systému Masimo (Elfadel et al., 1995; Weber et al., 1995) a výzkum a vývoj nových pulzních oxymetrů a oxymetrických senzorů do roku 2002 výrazně postoupil. Firma Masimo (Masimo www2) vyvinula komplikované filtry a algoritmy, které ze „surového“ záznamu absorpce RL a IRL extrahují AC signál a stanovují finální hodnotu SpO<sub>2</sub>. Filtrující algoritmy firma založila na poznatku, že všechny pohybové artefakty ovlivňují pohyb žilní krve málo saturované kyslíkem a tyto artefakty vedou ke korespondujícím změnám v absorpci RL a IRL. Systém je náchylnější k nadhodnocení SpO<sub>2</sub> v situacích, kdy dochází k pohybu senzoru vůči snímanému prostředí (kůži, kosti apod.). Úspěšnost systému byla podrobena testování v podmínkách kontrolovaného pokusu se simulací pohybových artefaktů a po srovnání se systémy Nellcor, Agilent/HP a Datex-Ohmeda byla vyhodnocena jako nejúspěšnější (Barker, 2002). V jiné práci byl systém Masimo SET (Signal Extraction Technology) testován i na neonatologické jednotce a dosáhl nejlepších výsledků v hodnocení změn TF (kontrolováno EKG), ve shodě hodnoty SpO<sub>2</sub> s hodnotou SatO<sub>2</sub>, ve vyšším počtu správně zachycených hypoxemických epizod a v menším počtu falešných

alarmových situací ve srovnání s produkty Nellcor, Novamatrix a Philips (Hay et al., 2001). Úspěchy firmy Masimo vedly i renomované výrobce k inkorporování systému Masimo SET do svých posledních výrobků (GE www).

V reakci na tento úspěch konkurenční firma Nellcor (Nellcor www2) naopak pokračuje ve vývoji výrobou oxymetrických čidel určených k umístění na netradičních částech těla (obličejový „OxiMax sensor“), u kterých se dle výsledků studie prokrvení výrazněji nemění v reakci na prochlazení (Bebout a Mannheimer, 2002). Filtrační mechanismus systému Nellcor je založený na předpokladu, že šum vyvolaný artefakty je na rozdíl od periodických oběhových změn náhodný a chaotický, a to ve výskytu i amplitudě, a že náhodné pohyby pacienta a jiné rušivé vlivy nemají v průměru stejnou frekvenci jako TF.

Přes výše uvedené odlišnosti je pravděpodobné, že křivka SpO<sub>2</sub> současných pulzních oxymetrů nebude v zásadě odlišná od křivky modulu v monitoru Eagle 4000, u kterého jsme provedli srovnání s referenční metodou. Úpravy systémů se soustředí zejména na očištění signálu od artefaktů, způsob zobrazení výsledné křivky na obrazovce se pravděpodobně zásadně nemění. Protože jsme v metodice měření primárně podnikali kroky k eliminaci artefaktů, odvážím se spekulovat v tom smyslu, že fotoplethysmografický záznamy z jiných oxymetrů bez „ořezávání“ limitních hodnot křivky by poskytly téměř totožné údaje jako monitor Eagle.

V této práci popsaná metoda kvantifikuje velikost atriální kontribuce k systolickému objemu. Jednoduché a oproti ostatním používaným metodám (zejména proti srdeční katetrizaci, izotopovým metodám i ultrazvuku) rychlé měření probíhá zcela nezávisle na pozorovateli. Měření vyžaduje jen krátké zaškolení u osoby schopné programovat kardiostimulátor a bez problémů jej zvládne i středoškolsky vzdělaný technik. Metoda s použitím pulzní oxymetrie je zcela neinvazivní a všichni měření pacienti ocenili minimální fyzické omezení v průběhu měření. V neposlední řadě mezi výhody postupu řadíme finanční nenáročnost, protože nejdražší součástí měřicí aparatury je monitor životních funkcí.

Námi navržený AKSp vyjadřuje procentuální ztrátu pulzové amplitudy SpO<sub>2</sub> po náhlé „ztrátě“ síňové kontrakce. Jeho číselná hodnota (tabulka 4-4 a tabulka 4-5) při AVD v rozmezí 50 až 250 ms není zásadně odlišná od hodnot získaných v minulosti z katetrizačních i ultrazvukových vyšetření.

Hodnoty aritmetického průměru diferencí mezi prvním a druhým bazálním měřením AKSp se blíží nule, hodnoty 2SD, která udává hypotetickou vzájemnou vzdálenost dvou bazálních měření AKSp, jsou pro neinvazivní metodu akceptovatelné. V tabulce (tabulka 4-7) uvedené výsledky ilustrují dobrou reprodukovatelnost metody měření velikosti AK metodou s pulzní oxymetrií v krátkém časovém odstupu řádově desítek minut. Dále je třeba připomenout, že tabelární hodnoty AKSp jsou v procentech. Skutečné změny absolutních hodnot amplitud na křivce SpO<sub>2</sub> jsou tedy stabilní a malé.

U reprodukovatelnosti ve 24-hodinovém odstupu byla v našem souboru situace odlišná. Hodnota je bohužel zkreslená výsledkem diferencí měření u AVD 200 ms ve V1 v malém souboru vyšetřovaných. Srovnáme-li průměr a SD diferencí mezi AK1 a AK2 (kapitola 4.3.2) s průměrem a SD pro opakovaná bazální měření AKSp, které byly získány při hodnocení reprodukovatelnosti metody s časovým odstupem několika minut (tabulka 4-7), zjistíme, že číselně se naměřené hodnoty výrazněji neliší. Hodnota AKSp s odstupem 24 hodin samozřejmě jeví větší variabilitu z důvodu nemožnosti dodržet stejnou hemodynamickou situaci pacienta po celý den. Přesto k našemu překvapení zůstal neinvazivní AKSp, měřený v ustáleném stavu, intraindividuálně poměrně stabilní.

Přestože technicky bylo vždy nejobtížnější změřit AK u AVD 50 ms, je shoda u tohoto AVD nejlepší (nejmenší limity shody -4,3 až 9,7 %). Technické obtíže při získávání kvalitní křivky SpO<sub>2</sub> při hemodynamicky nevýhodném AVD 50 ms (vysvětlení dále) si vynutily velký počet opakovaných měření prakticky u všech vyšetřovaných. Velký počet opakovaných měření a z nich získaný soubor hodnot tedy může být v konečném důsledku zdánlivě kvalitnější, než výsledky měření při ostatních AVD. Ta povětšinou splňovala naše kvalitativní kritéria hned na první pokus. Ilustrací této skutečnosti jsou větší průměrné rozdíly diferencí u AVD 150 až 200 ms.

Ze všech grafů a tabulek uvedených v podkapitole 3.9 jsou zřejmé následující skutečnosti:

Zcela nejhůře stran velikosti AK vychází AVD 50 ms. Výsledek byl konzistentní napříč celým souborem 47 vyšetřovaných a shodný u obou metod stanovení AK. U AVD 50 ms a 100 ms dosahovala hodnota AK záporných čísel hned u několika vyšetřovaných.

Ve 14 případech z celkového počtu 47 vyšetřovaných (29,8 %) byl optimální AVD určený pomocí AKTK odlišný od AVD, který by byl označen jako optimální podle nejvyšší hodnoty AKSp. Při pohledu na graf závislosti AKTK i AKSp na velikosti AVD u většiny vyšetřovaných nacházíme poměrně uniformní tvar kombinované křivky. Od počáteční hodnoty AVD 50 ms křivka strměji stoupá do bodu odpovídajícímu AVD zpravidla 150, v některých případech 200 či 250 ms. Od tohoto bodu směrem k delším AVD u většiny vyšetřovaných není další nárůst nijak strmý, křivky mívají spíše charakter „plateau“ (obrázek 4-17). Jak jsem již uvedl, jen u 12 vyšetřovaných ze 47 celkem pokračuje křivka ve stoupavé tendenci. V „plateau“ části grafu jsou rozdíly mezi průměrnými hodnotami AKTK i AKSp velmi malé. U 14 vyšetřovaných, u kterých nedošlo ke shodě v optimálním AVD mezi metodami, činil průměrný rozdíl mezi AKTK u optimálního AVD a AKTK, který by odpovídal optimálnímu AVD podle AKSp, pouze  $0,8 \pm 0,7$  % (rozpětí 0,1-2 %). Číselně je tato diference daleko menší, než představuje chyba metody daná vzdáleností dvojnásobku směrodatných odchylek diferencí podle analýzy reprodukovatelnosti měření pro AKTK i AKSp (viz tabulka 4-1 a tabulka 4-2).

Měření velikosti atriální kontribuce při námaze a její změny jsou přitom oblastí s největším počtem dosud nezodpovězených otázek. Kvantifikace se daří echokardiograficky, ale vyšetření je náročné na dobrou vyšetřitelnost pacienta při pohybu a na vyšetřující osobu, která musí mít s echokardiografií velké zkušenosti. Navíc na měření není čas, protože vyšetřovaný není vždy schopen svalově pracovat na požadované úrovni neomezeně dlouho.

#### 5.1.4. Hodnoty AKSp a faktory, které jej ovlivňují

V minulosti byla atriální kontribuce posuzována celou řadou měřitek s cílem ji nějakým způsobem číselně kvantifikovat. Vyjadřování její velikosti a jejích změn většinou využilo procenta výchozího stavu (SV, CO, enddiastolického objemu levé komory apod.). Všechny typy atriální kontribuce byly sledovány i ve vztahu k výskytu srdeční dysfunkce nebo chorob (infarkt myokardu, hypertrofie levé komory při aortální stenóze apod.). Při kvantitativním vyjádření velikosti atriální kontribuce obecně byla nalezena velká variabilita hodnot. Z empirických pozorování důsledků ztráty síňové funkce i z dosažených výsledků experimentů různí autoři vyzorovali stavy, kdy se atriální kontribuce zdála být zásadním

přínosem. Stanovování AK se však především kvůli chybění rychlé a relativně přesné, neinvazivní metody nikdy nestalo součástí rutinní praxe.

Absence jasně definovaného vztahu mezi klidovou hodnotou AKSp a ostatními, v klinické medicíně ověřenými a rutinně stanovovanými, hemodynamickými parametry pro nás byla zklamáním. Námi stanovovaná klidová hodnota AKSp neměla vztah k výskytu hlavních onemocnění myokardu v populaci, neposloužila nám ani k predikci výskytu nežádoucích příhod, např. městnavého srdečního selhání. Hodnota AKSp neměla vztah k rutinně stanovované ejekční frakci levé komory. K našemu zklamání jsme zjistili, že sledování AKSV vedlo ke stejnému výsledku jako sledování AKCO v práci Reitera a Hindmana (Reiter a Hindman, 1982). Ani jiné v minulosti publikované práce o kvantifikaci atriální kontribuce různými prostředky nenalezly jednoznačný a nezpochybňovaný vztah k základním klinickým charakteristikám, jako je ejekční frakce levé komory, funkční třída dle NYHA, rozměry levé komory apod. (Labovitz et al., 1985; Buckingham et al., 1992). Naše výsledky jsou ve shodě s literárními daty a tím svým způsobem potvrzují, že námi navržený a měřený index kvantifikuje stejnou nebo alespoň podobnou síňovou funkci.

Absencí vztahu AKSp a ejekční frakce levé komory se naše studie na stimulovaných pacientech liší od výsledků, které publikoval Hamby et al. (Hamby et al., 1983). Na rozdíl od našeho souboru tito autoři sledovali AKSV odečtenou z volumetrických studií u nestimulovaných pacientů s ischemickou chorobou srdeční a variabilní tíží postižení, což by mohlo přispět k vysvětlení rozdílů.

#### **5.1.4.1. Změna hodnoty AKSp po podání infúze tekutin a diuretik**

Ukázalo se, že klidová atriální kontribuce není statickou nebo jen málo proměnlivou hodnotou jako např. ejekční frakce levé komory zdravého člověka. Zdá se, že k jejímu ovlivnění stačí i relativně malá změna v hemodynamické situaci pacienta (Buckingham et al., 1992).

Vliv akutně navozených změn preloadu na AKKP byl v minulosti opakovaně studován. V katetrizační studii používali transfúzi předem odebrané krve k akutnímu zvyšování středního tlaku v levé síni a enddiastolického tlaku v levé komoře (Braunwald a Frahm, 1961). Echokardiografické studie se zabývaly změnami průběhu Dopplerovské křivky na mitrálním ústí při ovlivnění velikosti preloadu infúzí nitroglycerinu (Choong et al., 1987) nebo omezením žilního



návratu turnikety naloženými na končetiny (Triulzi et al., 1990). Jejich společným výstupem byl nález omezení velikosti tlakového gradientu mezi síněmi a komorami, tj. snížení vrcholu E vlny, zkrácení deceleračního času E vlny ve fázi časného plnění, zatímco Dopplerovská vlna A nevykazovala zásadnější změny. Stoupl však poměr časově rychlostního integrálu vlny A a časově rychlostního integrálu celé diastoly. Nález byl autory interpretován tak, že při redukci preloadu dochází ke kvalitativnímu zvýraznění role síně pro komorové plnění. Jestliže nejsou zároveň doplněna měření objemů levé síně a aktuálního průměru mitrálního ústí, nelze změny Dopplerovské křivky použít ke skutečné kvantifikaci velikosti síňového příspěvku. Samotná registrace vrcholové rychlosti z vlny E a vlny A anebo pouhé stanovení poměru E/A bez současné znalosti velikosti srdečních dutin je při hodnocení velikosti AKKP zavádějící.

Vliv farmak na atriální kontribuci stanovený echokardiograficky a hemodynamickým měřením byl studován na psech (Kono et al., 1994) i na lidech (Capomolla et al., 1997) se srdečním selháním. Obě studie prokázaly, že farmaka jsou schopna v krátkém horizontu navodit zásadní a odlišné změny ve velikosti ukazatelů atriální kontribuce.

V echokardiografické studii vlivu různých hemodynamických situací na Dopplerovskou průtokovou křivku na mitrální chlopni a v plicních žilách bylo jasně demonstrováno, že síň na rozdíl od komory při zvýšeném afterloadu nebo excesivním preloadu může ztrácet část své náplně zpět do plicních žil (Warner et al., 1953; Keren et al., 1996). Naopak redukce preloadu spolu se setrvačností krevního proudu upřednostní tok krve směrem do komory a omezí tento zpětný tok do plicních žil.

Akutní změny ve významu síňové funkce pro komorovou náplň mohou být ovlivněny fyzickým tréninkem (Mockel et al., 1992) nebo přítomností onemocnění a jeho akutními změnami (Greenberg et al., 1979; Sigwart et al., 1990; Dernellis et al., 1998b).

Greenberg et al. (Greenberg et al., 1979) vyšetřoval pacienty se srdečním onemocněním a v průběhu srdeční katetrizace jejich hemodynamický stav akutně ovlivňoval infúzí tekutin nebo naopak infúzí nitrátu s cílem modifikovat velikost tlaku v zaklínění (PCWP). U pacientů se srdečním selháním byla AKSV významně nižší než u neselhávajících. Pokud intervencí zvýšil PCWP nad 20 mm Hg, role AKSV statisticky významně poklesla, snížení patologicky zvýšeného PCWP

nitratovou infúzí naopak roli síní pro udržení systolického objemu významně zvýšilo.

Dernellis et al. (Dernellis et al., 1998b) porovnával pacienty s hypertrofickou kardiomyopatií s (HOCM) i bez (HCM) obstrukce výtokového traktu levé komory s kontrolní skupinou. Pacienti s HOCM i s HCM měli oproti kontrolám zřetelně více vyjádřenou „aktivní kontribuci levé síně k náplni levé komory“, vypočtenou z Dopplerovské křivky z mitrálního ústí. Tento ultrazvukový index AKKP se ve skupině pacientů s HOCM a HCM ještě více zvýraznil poté, když se původně na zádech ležící pacienti náhle postavili.

Menší náplň síně může vést také k suboptimálnímu napětí ve stěně levé síně a v souladu s Frank-Starlingovým pravidlem může dojít k další redukci kontraktility síňového myokardu (Braunwald a Frahm, 1961). Domníváme se, že u většiny našich probandů byl ale tento efekt převážen současným poklesem afterloadu síně s finálním zvýšením AKSp.

Námi zvolený model snížení preloadu podáním diuretika se od studií s nitratovou infúzí liší zásadně v tom, že jsme nepodali látku, která přímo ovlivňuje hladkou svalovinu cévní stěny (čistě farmakologický efekt). Vynucená ztráta vody, u které předpokládáme v odstupu 2 hodin především intravaskulární distribuci, se tedy podobá spíše akutnímu krvácení, které svým rozsahem není život ohrožující. Organismus měl navíc po dobu působení diuretika možnost aktivizovat neurohumorální reflexní mechanismy, jejichž cílem bylo zmenšit dopady hypohydratace na funkci kardiovaskulárního aparátu. Je známo, že diuretika navozená akutní diuréza aktivuje do jisté míry sympatoadrenální systém i renin-angiotenzin-aldosteronový systém. I přes tuto neurohumorální reakci vede rychlý pokles intravaskulárního objemu k významnému poklesu CO (Struyker-Boudier et al., 1983; Franchi et al., 1984; Schmieder et al., 1987; Dormans et al., 1996; Sica, 2004)

V celém našem souboru vedlo podání diuretika k rychlému poklesu hmotnosti, následovanému poklesem diastolického TK a naopak výrazným vzestupem hodnoty AC. Celkem u 6 z našich 24 probandů stoupla AC nad dosud nepublikovanou hodnotu 80 % (viz tabulka 4-11). Podobné číselné hodnoty AKSV publikoval pouze Ruskin et al. u pacientů s asynchronní komorovou stimulací. V jejich studii při TF 150/min optimálně načasovaná síňová kontrakce předcházející stimulovaný komorový stah zvýšila systolický objem až na 145 %

systolického objemu stahu, u kterého zcela chyběla předcházející síňová kontrakce (Ruskin et al., 1970).

Výsledky naší studie svědčí pro nárůst významu síňové kontrakce pro udržení systolického objemu při relativně rychlém poklesu preloadu. S výjimkou 3 probandů, kteří budou diskutováni níže, byla reakce AC na podání diuretika univerzální v celém našem souboru, který byl heterogenní věkově, pohlavím i přidruženými chorobami. Vzestup číselné hodnoty AC neměl příčinu pouze ve změně poměru rychlého, pasivního plnění komory proti komorové náplni zapříčiněné síňovou kontrakcí. Na vzestupu velikosti AC se vysoce pravděpodobně podílela i sympatikem zprostředkovaná větší kontraktilita myokardu bohatě vegetativně inervovaných síní (Mitchell et al., 1962; Levy a Martin, 1995; Shimoyama et al., 1996). Na reflexní aktivaci sympatické inervace při hypohydrataci usuzujeme ze zvýšení spontánní tepové frekvence a urychlení spontánního AV vedení u některých vyšetřovaných.

Změny AC po podání tekutin nedosáhly ve skupině 16 pacientů statistické významnosti. Přitom množství celkové tělesné vody statisticky významně stoupl podle změny hmotnosti a došlo dokonce k vzestupu systolického krevního tlaku. V našem souboru byli zařazeni i pacienti s poruchou systolické funkce levé komory. Tekutinovou nálož jsme tedy vědomě limitovali, abychom při pokusu nevyvolali srdeční selhání. Zvolené množství fyziologického roztoku 5 ml/kg hmotnosti však bylo pravděpodobně příliš malé na to, aby způsobilo zásadnější změnu parametrů komorového plnění. Podle poznatků z literatury by zvýšení preloadu mělo vést k vzestupu významu časného komorového plnění na úkor AKKP (Braunwald a Frahm, 1961; Payne et al., 1971).

Výjimkami z výše uvedeného nálezu byli pacienti č. 1, 14 a 24. U pacientky č. 14 byl pokles hodnoty AKSp menší, než kolik představuje chyba metody určování AKSp v horizontu desítek minut. Pokles hodnoty AKSp po podání diuretika tedy mohl být zapříčiněn chybou měření. U probanda č. 1 diuretika nevedla ke klinicky významné změně hemodynamického stavu, a proto nepřekvapí stacionární hodnoty AKSp.

Reakci u pacienta č. 24 nelze jednoduše vysvětlit. Při kontrole protokolu měření hodnot AKSp bylo zřejmé, že při výpočtu maximální dosažené průměrné hodnoty AKSp 51,2 % při měření v ustáleném stavu při AV intervalu 200 ms se uplatnila vysoká odlehlá hodnota. U sousedních AV intervalů 175 a 225 ms byly

naměřeny průměrné hodnoty AKSp 43,8 a 30,1 %. Na velkém poklesu hodnoty AKSp po podání diuretika má jistě podíl i chyba metody. Od zbytku souboru se pacient č. 24 dále lišil především nejvíce vyjádřenou mitrální insuficiencí, i když tato dosahovala maximálně středního stupně závažnosti. Byl jediným ze souboru, který měl poměr vln E/A větší než 1 a decelerační čas 160 ms. Ostatní probandi měli na Dopplerovské křivce z mitrálního ústí vlnu A vyšší než vlnu E. Echokardiografické parametry diskutovaného pacienta svědčily proti přítomnosti poruchy relaxace levé komory a charakter křivky nevykazoval známky patologicky zvýšeného preloadu levé komory (Nishimura a Tajik, 1994). Je možné, že při další redukci preloadu (a tím i objemu regurgitující krve) mitrálním ústím po podání diuretika protékla většina komorové náplně ve fázi časného plnění. Pacient jako jediný ze souboru užíval dlouhodobě amiodaron na paroxysmální fibrilaci síní. Amiodaron mohl svým účinkem blokace beta-receptorů sympatiku omezit reflexně navozené zesílení kontraktility síňového myokardu. Nelze ani vyloučit prosté selhání mechanické funkce síňového myokardu jako další faktor snižující AKSp po podání diuretika.

Je zajímavé, že na rozdíl od akutního snížení preloadu probíhá chronické snížení preloadu u jinak zdravých hypertoniků obráceně (Dernellis et al., 1996). Když se léčbou ACE inhibítorem samotným nebo v kombinaci s diuretikem podařilo efektivně snížit krevní tlak, pak se neměnily Dopplerovské parametry popisující časnou fázi komorového plnění, ale původně vyjádřené známky zvýšené AKKP se upravily zpět na hodnoty blízké kontrolní skupině pacientů bez arteriální hypertenze.

Mezi hlavní limitace naší studie s diuretiky patří především nemožnost provést týž den studie další kontrolu velikosti AKSp opět v ustáleném stavu poté, co byla AKSp změřena po podání diuretika. Další velkou limitací byl dopředu nepredikovatelný efekt kličkového diuretika a tím pádem nemožnost přesně kontrolovat úroveň poklesu krevního tlaku a preloadu srdečních dutin. Logicky nám chyběly přesné změny tlaku v zaklínění, které by mohly přispět k vysvětlení některých rozdílů mezi jednotlivými pacienty. V současné době by uspořádání studie s invazivním měřením krevního tlaku u pacientů s absencí závažného srdečního onemocnění v srdečních oddílech bylo eticky neobhajitelné. Ultrazvukové vyšetření včetně Dopplerovských měření jsme neprovedli především s ohledem na časovou náročnost, protože pak bychom nemohli dodržet časový

plán protokolu výzkumu. Navíc echokardiografické změny spojené s akutní redukcí preloadu jsou dobře dokladovány. Důležitou limitací práce na nemocných závislých na kardiostimulaci je nemožnost odhadovat míru aktivace sympatiku z chování oběhových a EKG parametrů. V průběhu měření jsme neprováděli žádná složitější, na biochemických stanoveních postavená, vyšetření k posouzení změn v aktivaci sympatoadrenálního systému. V neposlední řadě určitou limitací studie byla heterogenita souboru věková i množstvím přidružených chorob.

#### 5.1.5. Hodnoty AKSp a jejich ovlivnění délkou AV intervalu

I v minulosti byly publikovány práce, které nedoporučovaly u DDD stimulace programaci AVD kratšího než 100 ms (Nitsch et al., 1984; Haskell a French, 1989). Velikost komorového plnění při AVD 50 ms byla v u některých nemocných srovnatelná, ne-li horší než ve VVI režimu (Iwase et al., 1986). Námi vyvinutá metoda prokázala negativní dopady zkrácení AVD na 100 a méně ms dokonce takovým způsobem, že po ztrátě nevhodně načasované síňové systoly nedošlo k poklesu, ale naopak vzestupu systolického volumu. Číselně jsme zaznamenali i záporné hodnoty AKSp (viz kapitola 4.2.1). Naše výsledky jsou v tomto směru ve shodě s literaturou (Daubert et al., 1993).

Zajímavé jsou i klidové hodnoty AKTK a AKSp při různých AVD. Na první pohled překvapí velké číselné rozpětí mezi jednotlivými vyšetřovanými osobami (tabulka 4-4 a tabulka 4-5). Možné vysvětlení nabízí Greenberg (Greenberg et al., 1979), který interindividuální rozdíly v atriální kontribuci přisuzuje různým aktuálním stavům pracovní křivky síňového myokardu (tlak-objem) v době měření.

Při kontrole optimálních AVD a výkonnosti srdce jsme skupinu 22 vyšetřovaných (kapitola 3.10.3) rozdělili na skupiny s EF do 60 %, skupinu 61 až 69 % a skupinu od 70% výše. Ve skupině s nejhorší výkonností komory jsme zaznamenali výhodnost AVD 200 ms a delších. Tento výsledek je ve shodě se studií s CO, měřeným radionuklidovou ventrikulografií, kde AVD 190-200 ms vedl také k lepším výsledkům (Videen et al., 1986). Podobné výsledky zaznamenali u pacientů s biventrikulární stimulací (Auricchio et al., 2002), u kterých nebyl dosažen očekávaný příznivý efekt této léčby (nonrespondeři). Nejpříznivější klinické odpovědi u této skupiny byly zaznamenány při programaci AV intervalů na samém maximu testované délky atrioventrikulárního převodu.

U části pacientů (téměř u poloviny z nich), a to zejména u těch s normální výkonností srdce podle hodnoty ejekční frakce, jsme v rozmezí AVD od 125 do 250 ms našli plochý tvar křivky závislosti hodnoty AK na AVD. V této skupině jsme se museli pro hodnotu optimálního intervalu rozhodovat podle číselné hodnoty průměrné AKSp v jednotlivých fázích výzkumu.

Podobný nález publikovali i Durbin jr. a Kopel (Durbin Jr. a Kopel, 1993) u pacientů po kardiochirurgických operacích. Autoři na rozdíl od nás sledovali AK k CO měřenému metodou založenou na Fickově principu a plochý tvar křivky našli u pacientů s hodnotou CO mezi 4-6 l/min u AVD 100 ms a delších. Nález podporuje hypotézu, že u určité části stimulovaných pacientů nelze optimum v rozmezí konvenčně používaných AVD (100 až 250 ms) nalézt.

Naše vyšetřování se odehrávalo výhradně při stabilní, klidové tepové frekvenci převážně 80/min, výjimečně 90/min nebo naopak 70/min. Větší počet pacientů s plochým tvarem křivky závislosti hodnoty AKSp na délce AVD v rozmezí zhruba od 150 do 250 ms mohl souviset právě s měřením při klidové TF. Bylo již demonstrováno, že čím rychlejší je tepová frekvence vyšetřovaných, tím užší je spektrum hemodynamicky výhodných AVD a tím jasněji je na křivce závislosti AK na délce AVD vyjádřeno maximum definující optimální AVD (Carleton et al., 1966; Semrád a Fišer, 1973; Whinnett et al., 2005).

#### 5.1.6. Diskuse systematického posunu hodnot indexu atriální kontribuce z invazivně měřeného aortálního tlaku a ze signálu pulzní oxymetrie

Shoda mezi dosahovanými hodnotami AKTK a AKSp v souboru 47 vyšetřovaných je na neinvazivní metodu dobrá a dle našeho názoru ji nevyklučuje z klinického použití. Systematický posun mezi hodnotami AKTK a AKSp pro připomenutí činil asi 4,7 % ve prospěch AKTK.

Hodnoty AKTK jsou stabilnější než hodnoty AKSp (viz tabulka 4-1 a tabulka 4-2). S přihlédnutím k faktu, že nejde o absolutní hodnoty, ale o procenta, lze říci, že reprodukovatelnost obou typů indexů atriální kontribuce je dobrá a obě metody lze tedy porovnávat. Ve shodě s grafickým vyjádřením (obrázek 4-6 a obrázek 4-7) jsou limity shody u AKSp číselně větší než u AKTK.

### **5.1.6.1. Vztah pulzového tlaku a amplitudy pulzní prstové oxymetrie**

Protože index atriální kontribuce je počítaný ze změn v pulzových amplitudách, pátrali jsme po determinantech jejich chování a možných analogiích mezi pulzovým tlakem a pulzovou amplitudou signálu pulzní oxymetrie.

Arteriální pulz je fluktuace způsobená srdeční revolucí a její frekvence je shodná s TF. Vypuzení krve z levé komory do aorty vede k vlně průtokové, pulzové a vlně ve smyslu změn tepenného průměru, a to v celém arteriálním stromu. V klinické medicíně se pod pojmem pulz v užším slova smyslu myslí arteriální tlakový pulz.

Průtokem krve z aorty do periferních artérií sice hodnota systolického TK klesá, ale amplituda pulzového tlaku se zvětšuje. Za tlakový gradient mezi aortou a periferním tepenným řečištěm je zodpovědná narůstající rychlost proudění a plynule se zmenšující průměr tepen (O'Rourke a Yaginuma, 1984). Mezi hlavní faktory, vedoucí k odlišnostem mezi centrálním a periferním tepenným řečištěm, patří stoupající věk (Fleg, 1986), přítomnost rizikových faktorů (Wilkinson et al., 2002) a manifestní onemocnění arteriální stěny zvyšující její rigiditu (O'Rourke, 1971), zavedení intraarteriálních katétru proximálně od místa registrace krevního tlaku, léčba betablokátory a vazokonstrikce jakékoli etiologie (chlad, léky apod.).

Řada autorů se pokusila vztah mezi periferním a centrálním pulzovým tlakem analyzovat a získat prostředek (amplifikační koeficient a převodní funkci), který by umožnil s co největší přesností získat skutečnou hodnotu tlaku v ascendentní aortě z tlaku přesně změřeného v periferní tepně (Karamanoglu et al., 1993; Takazawa et al., 1996; Chen et al., 1997). Výzkumníci ověřující a testující přístroje k neinvazivní, kontinuální registraci TK – Finapress (Ohmeda, USA) a v 90. letech přístroj Finometer (TNO-BMI, Nizozemí) měli ambice menší a snažili se s co nejpřesnější rekonstrukcí TK v arteria brachialis z neinvazivně, kontinuálně měřeného tlaku v artériích z prstu (Bos et al., 1996). Zatímco ve skupině mladších, zdravých dobrovolníků byla funkce přístroje i rekonstrukce TK kvalitní jak na straně změn a trendů v chování TK při různých situacích, tak i stran absolutních hodnot TK, ve skupině dobrovolníků starších 70 let bylo možné věrohodně posuzovat pouze reakci TK na různé stimuly, ne již absolutní hodnoty TK (Rongen et al., 1995). Odlišnosti jednotlivých postupů a získaných výsledků demonstrují skutečnost, že proměnných ovlivňujících vztah centrálního a

periferního TK je příliš mnoho a je prakticky nemožné vytvořit univerzální postup, který by ve všech aspektech dokázal získat hodnoty TK v aortě z neinvazivně měřeného TK na paži.

Pulzová amplituda se směrem z centrálních velkých artérií do periférie mění nejen v amplitudě, ale i v kontuře. Tyto proměny arteriálního pulzu jsou podmíněny arteriální hemodynamikou a konceptem sumace vln dopředných a vln odrazových (Westerhof et al., 1972). Sumace tlakových vln vyvolaných srdeční kontrakcí a vln vzniklých odrazem od tepenné stěny je základem vztahů mezi systolickým a diastolickým TK v centrálních a v periferních tepnách (Asmar, 1999). Výsledná vlna (průtoková nebo tlaková) je výsledkem sumace dopředné a odrazové vlny v místě registrace vlny. Dopředná vlna závisí především na mohutnosti ejekce levé komory a na tuhosti arteriálních stěn, zatímco u odrazové vlny hraje hlavní roli tuhost arteriálních stěn a umístění potenciálního místa, od kterého se vlna odráží. Impedance arteriálního řečiště vůči proudění krve je dynamickou veličinou a závisí zásadně na výchozí amplitudě vlny a vlastnostech tepenné stěny (Stergiopoulos et al., 1998). U mladých jedinců bývá elasticita tepen ještě zachovalá a rychlost šíření vlny je relativně nižší. S narůstajícím věkem se zvyšuje tuhost artérií a rychlost šíření vlny stoupá.

Index atriální kontribuce vypočtený z pulzového tlaku (AKTK) vychází z křivky, jejíž původ je výlučně v hodnotách krevního tlaku v ascendentní aortě (viz dále kapitola 3.9.3.1 a obrázek 3-8). V ascendentní aortě je u zdravého mladého člověka tvar tlakové vlny určován především vlnou dopřednou. Vlny odrazové mají oproti dopředné vlně velký časový posun, za normálních okolností u zdravých se uplatňují jen málo.

Asmar (Asmar, 1999) uvádí, že ze všech vln, vyvolaných srdeční revolucí v arteriálním řečišti, má nejvyšší fluktuaci vlna průtoková (asi 300 % středního průtoku), která je dána rychlostí proudění v daném místě. Podle velikosti fluktuace je druhá v pořadí vlna tlaková (asi 60 % středního tlaku) a naprosto zanedbatelnou fluktuaci má průměr tepny (okolo 10 % středního průměru). Fluktuace amplitud výše uvedených vln je v zásadě ovlivněna rychlostí šíření daného typu vlny arteriálním stromem a počáteční amplitudou.

Měřením a modelováním rychlosti tlakových i průtokových vln krve v cévách se zabýval Khir et al. (Khir et al., 2001a) v pokusech na psech i v klinické praxi (Khir et al., 2001b). Podle jejich výsledků je separace dopředné a odrazové vlny



dána dvěma faktory. Prvním je hustota krve, která se příliš nemění, a druhým je lokální rychlost šíření vlny. Pokud chybí velké odrazové vlny, což je většina běžných situací v cirkulaci, je celkový tvar vln určován vlnou dopřednou, odrazové vlny mají jen malý vliv. Lokální rychlost šíření vlny se mění se změnami vlastností cévní stěny (choroba, vliv léčby apod.). Periferní odporové tepny mají stěnu vždy tužší než elastické centrální artérie. V periferních tepnách je bez ohledu na věk časový odstup mezi maximální amplitudou dopředné vlny a maximální amplitudou odrazové vlny malý a dochází k sumaci obou vln za vzniku ještě vyšší pulzové amplitudy. U starších osob s ohledem na vysokou lokální rychlost šíření vln i v centrálních artériích dochází k sumaci pozitivních vln i v nich a výsledkem je zvyšování centrálního pulzového tlaku i absolutní hodnoty systolického TK, zatímco diastolický TK se měnit nemusí.

Z podstaty geneze by se dalo očekávat, že časový průběh  $SpO_2$  se bude chovat jinak než ATK. Změny absorpce IRL měly být úměrné změnám objemu arteriální krve protékající prstem. Tvar křivky  $SpO_2$  by tedy měl tvarově sledovat spíše průtokovou, a ne tlakovou vlnu. Z výše uvedeného lze teoreticky vyvodit, že na průtoku závislá křivka  $SpO_2$  se bude od tvaru křivky ATK lišit především vyšší pulzovou amplitudou. Vzhled saturační křivky na monitorech životních funkcí se ale v rozporu s naším předpokladem podobá spíše křivce tlakové.

Cílem optimalizace AVD je dosáhnout optimálního výkonu komory, od kterého očekáváme velkou pulzovou vlnu a s ní i pulzovou amplitudu. Pro zvýšení pulzové amplitudy při optimální náplni komory svědčí i hypotéza, že je-li lepší plnění komory, je šance na delší dobu ejekce. Pokud je doba ejekce delší, dá se očekávat lepší interference dopředné a odrazové vlny, která by se projeví amplifikací pulzového tlaku a jeho vyšší absolutní hodnotou.

Námi registrovaný časový posun mezi ATK a  $SpO_2$  byl očekávatelný a určen vzdáleností mezi registračními zařízeními a rychlostí pulzové/průtokové vlny v arteriálním řečišti.

V aortě poklesne pulzový tlak vytvořený srdeční akcí a role odrazových vln pro jeho zvýšení je v aortě relativně malá. Domníváme se proto, že při náhlé ztrátě síňového příspěvku může pulzový tlak poklesnout výrazněji s ohledem na jeho původní velikost za ustáleného stavu a číselná hodnota v čitateli zlomku pro výpočet AKSp se relativně zvětší. Naopak v periferní tepně je lokální rychlost šíření objemové vlny vysoká. Po změně stimulačního režimu amplituda objemové

vlny vyvolaná primárně srdeční akcí sice poklesne, díky sumaci s odrazovou vlnou, která pulzovou amplitudu mírně zvětší, může být tento pokles méně významný než v centrálních částech tepenného řečiště. S ohledem na tvar a chování saturační vlny z běžného pozorování se zdá, že v periferní části řečiště pulzová amplituda na křivce SpO<sub>2</sub> bude větší než pulzový tlak v ascendentní aortě.

V kapitole 1.7 jsem uvedl, že pulzová amplituda ustáleného signálu SpO<sub>2</sub> (myšleno bez artefaktů) je výrobcí automaticky udržována vždy jako maximální možná. U ATK je na monitoru škála pevně daná a na křivce patrná amplituda pulzového tlaku, vyjádřená v mm Hg, tedy odpovídá měřeným hodnotám. Transportem dat z monitoru do počítače se však informace o škálování a typu jednotek pro SpO<sub>2</sub> a ATK ztrácí a křivky obou signálů mají svůj průběh na obrazovce PC vyjádřen stejnou relativní škálou. Protože ATK téměř u žádného pacienta nedosahoval horní meze škály monitoru Eagle, má při následném počítačovém zpracování křivek pulzový tlak ATK jednoznačně nižší amplitudu než signál SpO<sub>2</sub> (viz obrázek 3-5).

Relativně větší hodnota čitatele při výpočtu AKTK ve srovnání s relativně nižší hodnotou čitatele při výpočtu AKSp a naopak číselně relativně nižší hodnota pulzového tlaku ve srovnání s relativně větší pulzovou amplitudou křivky SpO<sub>2</sub> by mohly vysvětlit systematický posun číselných hodnot AKTK oproti hodnotám AKSp, a to o námi zjištěných 4,7 % v průměru (tabulka 4-3) u 47 pacientů.

#### 5.1.7. Vliv frekvenčních jevů na hemodynamické parametry

Naše výsledky ukazují, že pokud se při zachované konstantní frekvenci komor skokově změní program stimulatoru z hemodynamicky kompromitující situace do výhodnější (např. AVD z 50 ms na 100 ms), je procentuálně vyjádřená skoková změna výchozího pulzového tlaku menší než skoková změna pulzového tlaku při reciproční změně AVD z hemodynamicky vhodnější hodnoty na méně vyhovující. Tento rozdíl je pravděpodobně způsoben hemodynamickou adaptací periferní cirkulace na výkon srdce a je zvýrazněn frekvenčními jevy, které ovlivňují množství kalciových iontů zapojených do procesů excitace a kontrakce v síňovém myokardu.

Při porovnání hodnot UAKTK s hodnotami UAKSp se podobně jako v případě AKTK a AKSp ukázalo, že UAKTK dosahují číselně vyšších hodnot a křivky v grafech určování optimálního AVD mají u pulzového tlaku strmější průběh.

Protože stejné jevy postihující obě série u UAKTK bylo možné pozorovat i u UAKSp, lze vliv velikosti vzorové amplitudy pulzového tlaku, respektive  $SpO_2$ , na výslednou procentuální velikost UAK označit za marginální. Rozdíl ve velikosti UAK mezi vzestupnou a sestupnou sérií je způsoben především velikostí rozdílu pulzového tlaku (respektive pulzových amplitud signálu u  $SpO_2$ ) vzorového stahu a stahu po skokové změně AVD.

Nález chybného měření UAK při konstantní frekvenci síní a obtížná interpretovatelnost hemodynamických změn, které byly způsobeny skokovou změnou AVD v rámci režimu DDD při konstantní frekvenci komor, prokázal klíčový význam frekvenčních jevů při použití stah-od-stahu vyvolaných změn. Frekvenční jevy (force-frequency relationships) je obecný název pro variace kontraktility vyvolané změnami ve frekvenci stahů myokardu (Yue et al., 1985; Katz, 2001). Na základě našich dat se jejich role ukázala natolik podstatná, že je naprosto jedno, zda bude k registraci hemodynamických změn použit Dopplerovský ultrazvuk, invazivně měřený TK, bioimpedance nebo pulzní oxymetrie. Z našich výsledků jednoznačně vyplývá, že pokud se vyšetřující rozhodne měřit efekt stah-od-stahu vyvolaných změn na hemodynamiku, musíme zabezpečit přísně konstantní frekvenci síní i komor zároveň. Toto pozorování tedy zpochybňuje serióznost všech prací, které nemají za cíl studium frekvenčních jevů, ale kvantifikují stah-od-stahu vyvolané změny hemodynamických charakteristik (např. atriální kontribuce) při vlastním sinusovém rytmu, skokových změnách stimulační frekvence nebo délky atrioventrikulárního převodu a nespécifikují přesně výběr registrovaných stahů pro další analýzu. Jako příklad si dovoluji odcitovat práci pražských autorů, kteří hodnotili efekt AV zpoždění ve vztahu k registrovanému systolickému výdeji Dopplerovskou echokardiografií při TF určenou frekvencí sinusového uzlu. Odstup měření velikosti SV od intervence byl zhruba 10 minut (Frídl et al., 2002). Způsobu provedení měření odpovídá i výsledek. V celém souboru 25 pacientů naměřili jako optimální AVD 120 ms. Podobnou uniformitu výsledků jsem v jiné práci nenalezl.

Vliv frekvenčních vlivů na druhé straně ospravedlňuje použití minutového srdečního výdeje jako hemodynamické charakteristiky ke kvantifikaci atriální

kontribuce ve všech výzkumech, kde se autoři rozhodli studovat právě vliv změny délky atrioventrikulárního převodu nebo stimulační frekvence.

K opuštění metodiky optimalizace AV intervalu s pomocí UAK získaného při konstantní frekvenci komor nás vedla horší interpretovatelnost jejich výsledků ve srovnání s metodikou popsanou v kapitole 3.9.6.

## **5.2. Možnost optimalizace AV intervalu pomocí AKSp**

Námi získané výsledky dle našeho názoru jednoznačně prokázaly možnost využití hodnoty AKSp k optimalizaci stimulovaného AV intervalu u sekvenčně stimulovaných pacientů v klidu. Křivky závislosti AKSp na hodnotě AVD jsou tvarově velmi podobné, ne-li identické křivkám závislosti AK s systolickému výdeji nebo pulzovému tlaku publikovaným v minulosti.

V dostupné literatuře se mi nepodařilo nalézt publikaci tak velkého počtu celkem 193 měření, které by byly použitelné k optimalizaci AV intervalu. Dle našeho názoru je důvodem tohoto stavu chybní rychlé, neinvazivní a objektivní metody k optimalizaci AV intervalu.

Dále tento soubor jednoznačně potvrdil existenci významného počtu stimulovaných pacientů (asi 25 %), kde přes veškeré úsilí není jednoznačně možné označit některý AV interval za optimální (plochý tvar křivky). Námi vyvinutá metoda je schopná velmi rychle takové pacienty identifikovat a ušetřit cenný čas, který by byl na optimalizaci zbytečně vynaložen.

Objektivita metody je rozhodující faktor, který umožnil dospět k velmi pozoruhodnému nálezu intraindividuální stability vztahu mezi AKSp a AVD. V prostudované literatuře se mi nepodařilo nalézt práci, která by publikovala podobná data.

U části vyšetřovaných jsme měli k dispozici echokardiografická data o srdeční anatomii a údaje o systolické funkci byly u části nemocných kromě ultrazvuku dostupné i z izotopové ventrikulografie. Nepodařilo se identifikovat žádný znak, který by nám umožnil predikovat tvar křivky závislosti AKSp na AVD.

## **5.3. Problematika zátěžového testování stimulovaných pacientů**

Stimulační režim byl randomizován. Tím jsme se snažili vyhnout systematické chybě z práce Karlöfa (Karlöf, 1975). Ten jako první programoval režim DDD, aby zjistil TF při zátěži určenou vlastním sinusovým rytmem pacienta.

V naší studii jsme podobnost tepových frekvencí zajišťovali nastavením stejných parametrů aktivity akcelerometrického senzoru aktivity.

V klinických studiích u kardiostimulovaných pacientů používali k hodnocení rozdílů ve výkonnosti v různých stimulačních režimech maximální spotřebu kyslíku, objem vydýchaného oxidu uhličitého a popřípadě i hodnotu anaerobního prahu, změřenou při spiroergometrii (Karlöf, 1975; Rydén et al., 1988; Haskell a French, 1989; Linde-Edelstam et al., 1992). Na rozdíl od literatury jsme zcela záměrně k hodnocení maximální spotřeby kyslíku neužívali spiroergometrii. Spiroergometrie je především pacienty středního a vyššího věku hůře tolerovaným vyšetřením a tím ještě více limituje již věkem způsobenou nižší fyzickou výkonnost. Spiroergometrii jsme vyloučili i pro vyšší náročnost na vybavení, možnost zkreslení výsledků artefakty při volní hyperventilaci vyšetřovaných a ne vždy snadnou interpretaci výsledků.

I přes technologické zlepšení a zapnutý senzor aktivity při maximální zátěži docházelo u některých pacientů v režimu VVIR ke krátkodobé interferenci s vlastním sinusovým rytmem. Jeho výskyt jsme u těchto jedinců zaznamenali i na samém vrcholu zátěže v režimu DDDR. Ovlivnění výsledků dvojproduktu, zejména v režimu VVIR, tedy nemůžeme vyloučit, ale s ohledem na výskyt u stejných pacientů v obou stimulačních režimech by nemělo být zásadní.

U pacienta V-R (50 let) jsme zaznamenali při zátěžovém testování v režimu DDDR negativní jev spojený s funkcí AMS, který ale nelze hodnotit jakou nežádoucí příhodu. Protože na vrcholu zátěže pacient dosáhl vyšší TF než byla programovaná hodnota pro diskriminaci síňových arytmií, došlo náhle k přepnutí stimulačního režimu do DDIR. Změna režimu byla provázená poklesem TF o 20/min a tím jistě ovlivnila maximální dosažený výkon. V režimu VVIR k podobné události pochopitelně nedošlo. Zátěžový test nás upozornil na limitaci sekvenční kardiostimulace v mezních situacích. Příhoda podporuje použití zátěžového testování pro nastavení parametrů stimulátorů řízených senzorem u klinicky symptomatických pacientů (Chaloupka, 2000; Gibbons et al., 2002).

Ve shodě s literaturou se ani nám nepodařilo prokázat rozdíl v dosaženém stupni a délce fyzické zátěže při porovnání režimu DDDR a VVIR (Lukl et al., 1994; Barrington et al., 1995). Nález je kompatibilní s vysvětlením, že dosažení dostatečné tepové frekvence je dominantní v regulaci velikosti CO a zachování AV synchronie při maximální zátěži hraje jen minoritní roli.

## 5.4. Diskuse výzkumu porovnání stimulačních režimů a vztahu k AKSp

Celkový počet zařazených pacientů byl nižší, než bylo plánováno, z následujících důvodů:

1. Podařilo se bez problémů zařazovat pouze pacienty ve starobním nebo invalidním důchodu. Jen 2 pacienti v produktivním věku byli ochotni absolvovat všechny návštěvy. Hlavním důvodem byly obavy ze ztráty zaměstnání. Dojíždění do center nebylo pro pacienty překážkou.
2. Klesl počet nově implantovaných stimulátorů DDDR s vhodnými technickými parametry oproti původně očekávaným počtům. Hlavní důvod byla špatná ekonomická situace obou zainteresovaných kardiostimulačních laboratoří v časovém období 1998-2001.
3. Dalším omezením pro zařazování byla limitovaná schopnost potenciálních probandů podstoupit vyšetření na bicyklovém ergometru z důvodu onemocnění pohybového aparátu, závažného stupně ischemické choroby srdeční a ischemické choroby dolních končetin.

Málo frekventní příčina vyloučení potenciálního účastníka ze studie byla nemožnost měřit index atriální kontribuce námi zvolenou metodou z důvodu neurologických chorob s třesem horních končetin (Parkinsonova choroba, pokročilá ateroskleróza mozku). Častější důvod k nezařazení pacienta byla četná ektopická elektrické srdeční aktivita, narušující 100% stimulaci síní i komor.

### 5.4.1. Vztah přidružených onemocnění k intoleranci VVIR stimulace

Režim VVIR byl na základě výskytu nežádoucích účinků (kapitola 4.6.3) a subjektivních příznaků tolerován pacienty se zachovalou síňovou aktivitou jednoznačně hůře. Hodnota indexu AK na první pohled nebyl faktor, který by volbu stimulačního režimu jasně ovlivňoval. Rozhodli jsme se proto prozkoumat vliv modelu současné přítomnosti AH+ICHS+AV blokády vyššího stupně na celková skóre obou částí QOL v režimu VVIR. Analýza byla provedena mnohočetnou regresí. Dle vyjádření statistika byl sledovaný soubor pro formulaci jednoznačných závěrů příliš malý. Následující, dle našeho názoru pozoruhodný, výsledek uvádím proto jen pro zajímavost.

Analýza pro část A dotazníku ukázala, že námi zvolený model má již významný vztah ke zhoršení celkového skóre ve VVIR režimu ( $r^2=0,514$ ,  $P=0,006$ ). Výsledek regrese naznačil i to, že zásadní roli ve vztahu mezi přítomnými chorobami a intolerancí VVIR hraje ze tří zvolených chorob právě arteriální hypertenze (AH  $r^2=0,506$ , AV blok  $r^2=0,058$  a pro ICHS  $r^2=0,006$ ). V části B byly výsledky obdobné, i když vztah mezi trojkombinací chorob a intolerancí VVIR nebyl už tak silný ( $r^2=0,426$ ,  $P=0,021$ ). Zdá se, že i zde měla ze tří uvažovaných faktorů hlavní podíl na popsaném vztahu přítomnost arteriální hypertenze ( $r^2=0,406$ ). Je však třeba připomenout, že podle regresní analýzy zde zmiňovaný model odpovídá za popisované změny pouze asi z jedné poloviny a jistě musí existovat další neidentifikované faktory, které určují horší toleranci režimu VVIR u pacientů se zachovalou funkcí síní.

Tyto výsledky opět ukazují na arteriální hypertenzi jako na možný faktor, jehož přítomnost v anamnéze zvýší pravděpodobnost zhoršení klinického stavu pacienta se zachovalou funkcí síní, který bude asynchronně komorově stimulován.

## 5.5. Diskuse nežádoucích účinků

Výskyt nežádoucích účinků a jednoznačně převažující preference DDDR režimu zřetelně nebyla v žádném vztahu k naměřeným hodnotám indexu atriální kontribuce. Index AKSp tedy není vhodný klinický nástroj, který by dokázal diskriminovat podskupinu pacientů se zachovalou síňovou funkcí, u které by bylo možné implantovat jednoduchou a levnější komorovou stimulaci bez rizika vzniku pacemakerového syndromu.

Výrazně rozdílné naměřené hodnoty indexu AK (pacientka H-K 16 %, pacient B-A 68 %) nnesvědčí pro možnost predikce výskytu závažných nežádoucích příhod na základě velikosti síňového příspěvku. Zdá se, že reflexní parasymptická aktivace bude hrát významnou roli v rozvoji intolerance VVIR stimulace.

Ukázalo se i to, že konstrukce kardiostimulátorů v otázce diagnostických funkcí není optimální. U pacientů s dvoudutinovými přístroji, které jsou však programované do režimu VVI(R), nejsou údaje o supraventrikulární aktivitě obsaženy. Kardiostimulátory mají v tomto režimu zcela vypnuté diagnostické funkce spojené se síňovou elektrodou.

## 6. Závěry

1. Byla vyvinuta originální metoda stanovení indexu atriální kontribuce (AKSp) k systolickému výdeji levé komory srdeční u nemocných se zavedeným DDD stimulátorem. V principu jde o kvantitativní hodnocení „stah-od-stahu“ vyvolaného poklesu amplitudy signálu prstové oxymetrie při náhlém „vypnutí“ stimulu pro pravou síň, ale při současně striktně zachovalé frekvenci komor. Výsledný AKSp je uveden v procentech původní pulzové amplitudy signálu pulzové oxymetrie. Metoda je nezávislá na vyšetřujícím, neinvazivní, časově i finančně nenáročná. Ve studii porovnávací velikost indexů atriální kontribuce spočtených z náhlých změn amplitudy pulzního tlaku měřeného invazivně v aortě (AKTK) a ze změn amplitudy signálu pulzní prstové oxymetrie (AKSp) byl zjištěn rozdíl, dosahující systematicky průměrně 4,7 % ve prospěch AKTK. Tento rozdíl považujeme za klinicky akceptovatelný. V souboru 47 vyšetřovaných byly při AV intervalu 200 ms zjištěny následující klidové hodnoty AKSp: průměr 33,5 %, medián 34,6 %, maximum 71,8 % , minimum 6,2 %.
2. Výsledky měření u 94 vyšetřovaných (u některých opakovaně) prokázaly klinicky akceptovatelnou reprodukovatelnost metody. Ve studovaném souboru byla u různých AV intervalů reprodukovatelnost AKSp různá. Nejnižší byla při AV intervalu 200 ms, kde průměrná diference mezi dvěma krátce po sobě (5 – 10 minut) zjištěnými hodnotami byla  $-0,5 \pm 6,1$  %. Při měřeních provedených u množiny různých AV intervalů s odstupem 24 hodin byla průměrná diference mezi maximálními hodnotami AKSp  $2,1 \pm 7,9$  % v souboru 20 pacientů.
3. Křivka vyjadřující vztah mezi délkou atrioventrikulárního vedení v ms a velikostí AKSp rozděluje vyšetřené pacienty zhruba do dvou skupin. Pro první skupinu je charakteristický plochý tvar křivky; kterýkoli AV interval v rozmezí 125 až 250 ms umožňuje levé komoře využít podobný síňový příspěvek. Ve druhé skupině je jasně vyjádřena maximální, intraindividuálně poměrně stabilní hodnota AKSp, pomocí které lze u daného pacienta identifikovat optimální stimulovaný AV interval v klidu. Metoda je použitelná k optimalizaci stimulovaného, nikoliv snímaného, AV intervalu.



4. Klinickým pokusem bylo ve vybraném souboru nemocných prokázáno zvýšení hodnoty AKSp vyvolané intravenózním podáním furosemidu. Medián AKSp stoupl z hodnoty 30,4 % na hodnotu 43,3 % ( $P < 0,001$ ). Naopak rychlé intravenózní podání fyziologického roztoku k žádné změně nevedlo (medián AKSp před náloží 27 %, po ní 25,9 % ( $P = 0,897$ )). Ke vzestupu hodnoty AKSp přispěla pravděpodobně aktivace sympatiku. Svědčí pro ni současné urychlení vlastní tepové frekvence a/nebo atrioventrikulárního vedení. Výsledky jsou dobře kompatibilní s hypotézou významné fyziologické role síní pro udržení optimálního minutového srdečního výdeje za okolností, kdy dochází k rychlé ztrátě extracelulárních tekutin (a pravděpodobně i k poklesu plicích tlaků komory). Naše výsledky naopak nepodporují hypotézu o významnější roli síní v regulačních opatřeních zajišťujících eliminaci rychle podaného fyziologického roztoku z organismu.
  
5. Izolovaná, klidová hodnota AKSp není sama o sobě vhodným klinickým nástrojem k posouzení potenciální intolerance asynchronní (VVI) kardiostimulace. Nepodařilo se nám prokázat vztah AKSp k toleranci fyzické zátěže. Vztah velikosti AKSp k funkci levé komory srdeční – který nebyl prospektivně vyšetřován – nebyl ze získaných výsledků zřejmý. Nelze však vyloučit, že užitečným klinickým parametrem by mohla být velikost odpovědi AKSp na manévry snižující plicí tlaky levé komory, např. na změnu polohy těla při vyšetření na nakloněné rovině nebo změnu po podání diuretika.

## 7. Přílohy

### 7.1. Příloha 1 - ukázka protokolu vyšetření

*Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University Prague  
Laboratory of Cardiac Pacing, 1<sup>st</sup> Department of internal medicine, University Hospital  
50005 Hradec Kralove. Tel. 49 5832522, fax 49 5832006*

**Patient: F - Č, code 001, file number 100 .**

Date of examination: 26.7. 2000

Number of case history 100 .

Heart Rate: 80 bpm, Blood Pressure 160/90 mm Hg.

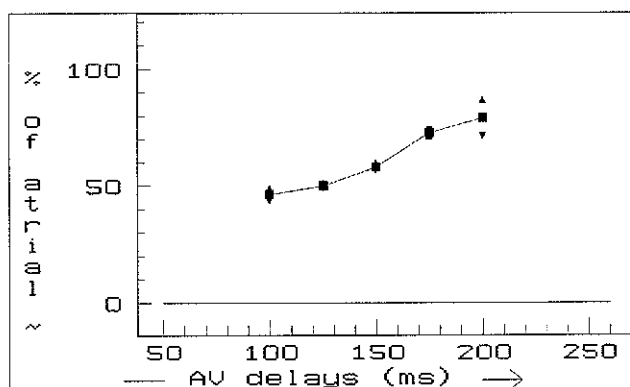
Height 174 cm, Weight 82.8 kg.

### **Estimation of the Optimal AV Interval and the Atrial Contribution**

*Amplitudes of pulse oxygen saturation's signal (changes in %)*

**Atrial contribution values:**

AV interval	1 <sup>st</sup> series AC	2 <sup>nd</sup> series AC	Mean AC
50 ms	Not done	Not done	Not done
75 ms	Not done	Not done	Not done
100 ms	48.4	44.2	46.3
125 ms	50.5	49.5	50.0
150 ms	59.2	57.1	58.1
175 ms	71.0	74.4	72.7
200 ms	86.4	71.8	79.1
225 ms	Not done	Not done	Not done
250 ms	Not done	Not done	Not done



**The optimal AV delay is 200 ms.**

**Physician: Dr.Měšťan**

## 7.2. Příloha 2 – Dotazník na kvalitu života

### *Dotazník na kvalitu života*

Kód pacienta: \_ \_ \_ \_

Číslo pacienta: \_ \_ \_ \_

Vizita č.: \_

Datum: \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_

Část A:

Máte pocit, že mělo od vzniku Vašich potíží Vaše srdeční onemocnění vliv na Váš psychický stav, Váš vztah k okolí?

	NIKOLI	MÁLO	HODNĚ			
1. Cítil(a) jste se nemocný(á)?	0	1	2	3	4	5
2. Opouštěly Vás Vaše zájmy, koníčky?	0	1	2	3	4	5
3. Cítil(a) jste se pomalý(á)?	0	1	2	3	4	5
4. Měl(a) jste depresivní stavy?	0	1	2	3	4	5
5. Myslil(a) jste si, že Váš zdravotní stav je horší než zdravotní stav Vašich vrstevníků?	0	1	2	3	4	5
6. Jedl(a) jste méně i to, co máte rád(a)?	0	1	2	3	4	5
7. Měl(a) jste potíže v citovém životě?	0	1	2	3	4	5
8. Bránila Vám Vaše choroba žít životem, na nějž jste byl(a) normálně zvyklý(á)?	0	1	2	3	4	5

A skóre: \_ \_ \_

Část B:

Pocítoval(a) jste v uvedeném období tyto potíže, příznaky?

	NIKOLI	MÁLO	HODNĚ			
1. Měl(a) jste otoky nohou, kolem kotníků?	0	1	2	3	4	5
2. Zadýchával(a) jste se v klidu?	0	1	2	3	4	5
3. Zadýchával(a) jste se při námaze?	0	1	2	3	4	5
4. Vysilovala Vás fyzicky domácí práce?	0	1	2	3	4	5
5. Cítil(a) jste únavu, nedostatek energie?	0	1	2	3	4	5
6. Trpěl jste nespavostí?	0	1	2	3	4	5
7. Měl(a) jste pocity na omdlení?	0	1	2	3	4	5
8. Měl(a) jste potíže s pamětí a soustředěním?	0	1	2	3	4	5
9. Měl(a) jste tlak na hrudi?	0	1	2	3	4	5
10. Měl(a) jste pocity bušení srdce?	0	1	2	3	4	5
11. Potil(a) jste se?	0	1	2	3	4	5

Skóre B: \_ \_ \_

Skóre A+B: \_ \_ \_

**podpis sestry .....**

## 8. Seznam literatury

- Altman, DG. Chapter 14. Some common problems in medical research. In Altman, DG. *Practical statistic for medical research*. London : Chapman & Hall, 1993, s. 396-403.
- Asmar, R. Chapter 2. Arterial pulse wave. In Asmar, R. *Arterial stiffness and pulse wave velocity. Clinical applications*. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Paris : Elsevier, 1999, s. 17-23.
- Auricchio, A., Stellbrink, C., Block, M., Sack, S., Vogt, J., Bakker, P., Klein, H., Kramer, A., Ding, J., Salo, R., Tockman, B., Pochet, T., Spinelli, J.: Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation*, 06/1999, roč. 99, č. 23, s. 2993-3001.
- Auricchio, A., Ding, J., Spinelli, JC., Kramer, AP., Salo, RW., Hoersch, W., KenKnight, BH., Klein, HU.: Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*, 04/2002, roč. 39, č. 7, s. 1163-1169.
- Barker, SJ.: "Motion-resistant" pulse oximetry: a comparison of new and old models. *Anesth Analg*, 10/2002, roč. 95, č. 4, s. 967-972.
- Barrington, WW., Windle, JR., Easley Jr., AR., Rundlett, R., Eisenger, G.: Clinical comparison of acute single to dual chamber pacing in chronotropically incompetent patients with left ventricular dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol*, 01/1995, roč. 18, s. 433-440.
- Bebout, DE., Mannheimer, PD.: Effect of cold-induced peripheral vasoconstriction on pulse amplitude at various pulse oximeter sensor sites. 10/2002.  
URL: [http://www.nellcor.com/\\_Catalog/PDF/Edu/ASA 2002 Poster.pdf](http://www.nellcor.com/_Catalog/PDF/Edu/ASA 2002 Poster.pdf),  
datum posledního přístupu 05/2003.
- Bellot, P.: Bioimpedance in the pacemaker clinic. *AACN Clinical Issues*, 1999, roč. 10, č. 3, s. 414-418.
- Benchimol, A., Duenas, A., Liggett, MS., Dimond, EG.: Contribution of atrial systole to the cardiac function at a fixed and a variable ventricular rate. *Am J Cardiol*, 1965a, roč. 16, s. 11-21.
- Benchimol, A., Ellis, JG., Dimond, EG.: Hemodynamic consequences of atrial and ventricular pacing in patients with normal and abnormal hearts. Effect of exercise at a fixed atrial and ventricular rate. *Am J Med*, 1965b, roč. 39, s. 911-922.
- Benchimol, A., Li, Y-B., Legler, JF., Dimond, EG.: Rapidly repeated determinations of the cardiac output with the indicator-dilution technic. *Am J Cardiol*, 1964, s. 790-797.
- Bland, JM., Altman, DG.: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1986, roč. i, s. 307-310.
- Bos, WJW., van Goudoever, J., van Montfrans, GA., van den Meiracker, AH., Wesseling, KH.: Reconstruction of brachial artery pressure from noninvasive finger pressure measurements. *Circulation*, 1996, roč. 94, č. 8, s. 1870-1875.
- Bourgeois, MJ., Gilbert, BK., von Bernuth, G., Wood, EH.: Continuous determination of beat-to-beat stroke volume from aortic pressure pulses in the dog. *Circulation Research*, 1976, roč. 39, č. 1, s. 15-24.

- Braunwald, E., Frahm, C.J.: Studies on Starling's law of the heart. IV. Observations on the hemodynamic functions of the left atrium in man. *Circulation*, 09/1961, roč. 24, s. 633-642.
- Brockman, S.K.: Dynamic function of atrial contraction in regulation of cardiac performance. *Am J Physiol*, 1963, roč. 204, č. 4, s. 597-603.
- Brockman, S.K.: Mechanism of the movements of the atrioventricular valves. *Am J Cardiol*, 1966, roč. 17, s. 682-690.
- Buckingham, T.A., Woodruff, R.C., Pennington, D.G., Redd, R.M., Janosik, D.L., Labovitz, A.J., Graves, R., Kennedy, H.L.: Effect of ventricular function on the exercise hemodynamics of variable rate pacing. *J Am Coll Cardiol*, 06/1988, roč. 11, č. 6, s. 1269-1277. Abstrakt databáze Medline.
- Buckingham, T.A., Janosik, D.L., Pearson, A.C.: Pacemaker hemodynamics: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis*, 1992, roč. 34, č. 5, s. 347-366.
- Capomolla, S., Pozzoli, M., Opasich, C., Febo, O., Riccardi, G., Salvucci, F., Maestri, R., Sisti, M., Cobelli, F., Tavazzi et, al.: Dobutamine and nitroprusside infusion in patients with severe congestive heart failure: hemodynamic improvement by discordant effects on mitral regurgitation, left atrial function, and ventricular function. *Am Heart J*, 12/1997, roč. 134, č. 6, s. 1089-1098.
- Carleton, R.A., Passovoy, M., Graettinger, J.S.: The importance of the contribution and timing of left atrial systole. *Clin Sci (Colch)*, 1966, roč. 30, s. 151-159.
- Connolly, S.J., Kerr, C., Gent, M., Yusuf, S.: Dual-chamber versus ventricular pacing. Critical appraisal of current data. *Circulation*, 1996, roč. 94, č. 3, s. 578-583.
- Conolly, S.J., Kerr, C.R., Gent, M., Roberts, R.S., Yusuf, S., Gillis, A.M., Sami, M.H., Talajic, M., Tang, A.S.L., Klein, G.J., Lau, C., Newman, D.M.: Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2000, roč. 342, č. 19, s. 1385-1391.
- Cottini, E., Giacone, G., Cosentino, M., Cirino, A., Rando, G., Vintaloro, G.: Evaluation of left ventricular diastolic function by pulmonary venous and mitral flow velocity patterns in endurance veteran athletes. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 1996, roč. 22, č. Supplement 1, s. 179-186. Abstrakt databáze Medline.
- Daubert, C., Ritter, P., Mabo, P., Varin, C., Leclercq, C. Chapter 10. AV delay optimization in DDD and DDDR pacing. In Barold, S.S., Mugica, J. *New perspectives in cardiac pacing*. Mount Kisco, New York : Futura Publishing Co., 1993, s. 259-287.
- Daubert, J-C., Ritter, P., Mabo, P., Druelles, P. Chapter 3. Hemodynamic response to cardiac pacing in DDD mode. In Barold, S.S., Mugica, J. *New perspectives in cardiac pacing*. Mount Kisco, New York : Futura Publishing Co., 1988, s. 27-44.
- Davies, J.N., Allen, D.R., Chant, A.D.: Non-invasive Doppler-derived cardiac output: a validation study comparing this technique with thermodilution and Fick methods. *Eur J Vasc Surg*, 10/1991, roč. 5, č. 5, s. 497-500.
- Dernellis, J.M., Stefanadis, C.I., Zacharoulis, A.A., Toutouzas, P.K.: Left atrial mechanical adaptation to long-standing hemodynamic loads based on pressure-volume relations. *Am J Cardiol*, 1998a, roč. 81, s. 1138-1143.
- Dernellis, J.M., Tsiamis, E., Stefanadis, C., Pitsavos, C., Toutouzas, P.: Effects of postural changes on left atrial function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*, 1998b, roč. 136, č. 6, s. 982-987.

- Dernellis, JM., Vyssoulis, GP., Zacharoulis, AA., Toutouzas, PK.: Effect of antihypertensive therapy on left atrial function. *J Hum Hypertens*, 1996, roč. 10, s. 789-794.
- DiCarlo Jr., LA., Morady, F., Krol, RB., Baerman, JM., de Buitelir, M., Schork, MA., Sereika, SM., Schurig, L.: The hemodynamic effects of ventricular pacing with and without atrioventricular synchrony in patients with normal and diminished left ventricular function. *Am Heart J*, 01/1987, roč. 114, č. 4, s. 746-752.
- Dormans, TPJ., Pickkers, P., Russel, FGM., Smits, P.: Vascular effect of loop diuretics. *Cardiovasc Res*, 1996, roč. 32, s. 988-997.
- Douchet, MP., Quiring, E., Vi-Fane, R., Bronner, F., Messier, M., Pasco, A., Chauvin, M., Wihlm, JM., Brechenmacher, C.: Optimizing the hemodynamic performance of the DDD pacemaker: impact of the atrioventricular delay on the pulmonary venous flow pattern. *Pacing Clin Electrophysiol*, 11/1998, roč. 21, č. 11 Pt 2, s. 2261-2268. Abstrakt databáze Medline.
- Durbin Jr., CG., Kopel, RF.: Optimal atrioventricular (AV) pacing interval during temporary AV sequential pacing after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1993, roč. 7, č. 3, s. 316-320.
- Dvořák, L., Ledvinka, T., Sobotka, M. *Famulus 3.5. Příručka uživatele*. Vydání 1. Jihlava : Wimpy, 1992a. s. 310.
- Dvořák, L., Ledvinka, T., Sobotka, M. *Famulus 3.5. Referenční příručka*. Vydání 1. Jihlava : Wimpy, 1992b. s. 130.
- Dvořák, L., Ledvinka, T., Sobotka, M. *Famulus 3.5. Základní aplikační knihovny*. Vydání 1. Jihlava : Wimpy, 1992c. s. 104.
- Elfadel, IM., Weber, WM., Barker, SJ.: Motion-resistant pulse oximetry. *J Clin Monit*, 1995, roč. 11, č. 4, s. 262. Abstrakt publikován na internetu: <http://www.masimo.com/>.
- Eliakim, M., Sapoznikov, D., Weinman, J.: Assessment of the atrial contribution to cardiac performance by a noninvasive photoplethysmographic technique. *Cardiology*, 1973, roč. 58, s. 7-13.
- Eugene, M., Lascault, G., Frank, R., Fontaine, G., Grosogoeat, Y., Teillac, A.: Assessment of the optimal atrio-ventricular delay in DDD paced patients by impedance plethysmography. *Eur Heart J*, 03/1989, roč. 10, č. 3, s. 250-255. Abstrakt databáze Medline.
- Fagrell, B., Lindvall, K.: Non-invasive beat-to-beat analysis of stroke volume and digital pulse volume in patients with complete heart block and artificial pacing. *Acta Med Scand*, 1979, roč. 205, s. 185-190.
- Feigenbaum, H. Chapter 4. Hemodynamic information derived from echocardiography. In Feigenbaum, H. *Echocardiography*. 5th ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1994, s. 181-238.
- Fleg, JL.: Alterations in cardiovascular structure and function with advancing age. *Am J Cardiol*, 1986, roč. 57, s. 33C-44C.
- Foster, C., Anholm, JD., Dymond, DS., Carpenter, J., Pollock, ML., Schmidt, DH.: Left ventricular function at rest, peak exercise and postexercise. *Cardiology*, 1982, roč. 69, č. 4, s. 224-230. Abstrakt databáze Medline.
- Franchi, F., Malfanti, PL., Scardi, A., Pedenovi, P., Bisi, G., Barletta, GA., Fabbri, G.: Hemodynamics in borderline hypertension: acute effect of furosemide. *Circulation*, 1984, roč. 71, č. 6, s. 331-340.

- Fridl, P., Kautzner, J., Peichl, P., Lefflerová, K., Bytešník, J., Vančura, V., Vitovec, M., Marek, T.: Echokardiografické hodnocení změn AV zpoždění u nemocných s biventrikulární stimulací. *Cor Vasa*, 2002, roč. 44, č. 10, s. 411-413.
- Galderisi, M., Benjamin, E.J., Evans, J.C., D'Agostino, R.B., Fuller, D.L., Lehman, B., Levy, D.: Impact of heart rate and PR interval on Doppler indexes of left ventricular diastolic filling in an elderly cohort (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 11/1993, roč. 72, č. 15, s. 1183-1187. Abstrakt databáze Medline.
- GE www.: Masimo oximetry module used in GE medical systems.  
URL:  
[http://www.gemedicalsystemseurope.com/euen/monitor/products/modular/masimo\\_info.html](http://www.gemedicalsystemseurope.com/euen/monitor/products/modular/masimo_info.html),  
datum posledního přístupu 08/2003.
- Gesell, R.A.: Auricular systole and its relation to ventricular output. *Am J Physiol*, 1911, roč. 29, s. 32-63.
- Gesell, R.A.: Cardiodynamics in heart block as affected by auricular systole, auricular fibrillation, and stimulation of the vagus nerve. *Am J Physiol*, 1916, roč. 40, s. 267-313.
- Gessner, M., Blazek, G., Kainz, W., Gruska, M., Gaul, G.: Application of pulsed-Doppler tissue imaging in patients with dual chamber pacing: the importance of conduction time and AV delay on regional left ventricular wall dynamics. *Pacing And Clinical Electrophysiology: PACE*, 11/1998, roč. 21, č. 11, Part 2, s. 2273-2279. Abstrakt databáze Medline.
- Gibbons, R.J., Balady, G.J., Bricker, J.T., Chaitman, B.R., Fletcher, G.F., Froelicher, V.F., Mark, D.B., McCallister, B.D., Mooss, A.N., O'Reilly, M.G., Winters Jr., W.L.: ACC/AHA 2002 Guideline update for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on exercise testing). 2002.  
URL: American College of Cardiology Web site,  
[www.acc.org/clinical/guidelines/exercise/dirIndex.htm](http://www.acc.org/clinical/guidelines/exercise/dirIndex.htm),  
datum posledního přístupu 03/2003.
- Greenberg, B., Chatterjee, K., Parmley, W.W., Werner, J.A., Holly, A.N.: The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *Am Heart J*, 1979, roč. 98, č. 6, s. 742-751.
- Guier, W.H., Friesinger, G.C., Ross, R.S.: Beat-by-beat stroke volume from aortic-pulse-pressure analysis. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1974, roč. BME-21, č. 4, s. 285-292.
- Hamby, R.I., Noble, W.J., Murphy, D.H., Hoffman, I.: Atrial transport function in coronary artery disease: relation to left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*, 1983, roč. 1, č. 4, s. 1011-1017.
- Hamilton, W.F., Remington, J.W.: The measurement of the stroke volume from the pressure pulse. *Am J Physiol*, 1947, roč. 148, s. 14-24.
- Hartiala, J.J., Foster, E., Fujita, N., Mostbeck, G.H., Caputo, G.R., Fazio, G.P., Winslow, T., Higgins, C.B.: Evaluation of left atrial contribution to left ventricular filling in aortic stenosis by velocity-encoded cine MRI. *Am Heart J*, 03/1994, roč. 127, č. 3, s. 593-600. Abstrakt databáze Medline.
- Hartiala, J.J., Mostbeck, G.H., Foster, E., Fujita, N., Dulce, M.C., Chazouilleres, A.F., Higgins, C.B.: Velocity-encoded cine MRI in the evaluation of left ventricular diastolic function: Measurement of mitral valve and pulmonary vein flow velocities and flow volume across the mitral valve. *Am Heart J*, 04/1993, roč. 125, č. 4, s. 1054-1066. Abstrakt databáze Medline.
- Harvey, W. *Anatomical studies on the motion of the heart and blood*. Vydání 3rd ed. Springfield, Illinois : Charles C. Thomas, 1949. s. 40.



- Harvey, W. *Movement of heart and blood in animals. An anatomical essay*. Translated by D. Franklin. Oxford, England : Blackwell Scientific, 1957. s. 34.
- Haskell, R.J., French, W.J.: Optimum AV interval in dual chamber pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1986, roč. 9, s. 670-675.
- Haskell, R.J., French, W.J.: Physiological importance of different atrioventricular intervals to improved exercise performance in patients with dual chamber pacemakers. *Br Heart J*, 1989, roč. 61, s. 46-51.
- Hay, WW., Rodden, DJ., Collins, SM., Melara, DL., Hale, KA., Fashaw, LM.: Reliability of conventional and new pulse oximetry in neonatal patients. *J Perinatol*, 2001, roč. 22, č. 5, s. 360-366.
- Hettrick, DA., Euler, DE., Pagel, PS., Musley, SK., Warman, EN., Ziegler, PD., Mehra, R.: Atrial pacing lead location alters the effects of atrioventricular delay on atrial and ventricular hemodynamics. *Pacing And Clinical Electrophysiology: PACE*, 06/2002, roč. 25, č. 6, s. 888-896. Abstrakt databáze Medline.
- Hoit, BD., Shao, Y., Gabel, M., Walsh, RA.: In vivo assessment of left atrial contractile performance in normal and pathological conditions using a time-varying elastance model. *Circulation*, 1994, roč. 89, č. 4, s. 1829-1838.
- Chaitman, BR. Chapter 5. Exercise stress testing. In Braunwald, E. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 5th ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1997, s. 153-176.
- Chaloupka, V.: Zátěžové testy v kardiologii. Zátěžová elektrokardiografie. *Cor Vasa*, 2000, roč. 42, č. 3, s. K54-K56.
- Chen, CH., Nevo, E., Fetcs, B., Pak, PH., Yin, FC., Maughan, WL., Kass, DA.: Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*, 04/1997, roč. 95, č. 7, s. 1827-1836.
- Choong, CY., Herrmann, HC., Weyman, AE., Fifer, MA.: Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol*, 1987, roč. 10, č. 4, s. 800-808.
- Ishikawa, T., Sugano, T., Sumita, S., Nakagawa, T., Hanada, K., Kosuge, M., Kobayashi, I., Kimura, K., Tochikubo, O., Usui, T., Umemura, S.: Optimal atrioventricular delay setting determined by evoked QT interval in patients with implanted stimulus-T-driven DDDR pacemakers. *Europace*, 01/2001, roč. 3, č. 1, s. 46-51.
- Ishikawa, T., Sugano, T., Sumita, S., Toda, N., Kosuge, M., Kobayashi, I., Matsusita, K., Ohkusu, Y., Kimura, K., Usui, T., Umemura, S.: Optimal atrioventricular delay setting determined by QT sensor of implanted DDDR pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol*, 02/2002, roč. 25, č. 2, s. 195-200.
- Ishikawa, T., Sumita, S., Kimura, K., Kikuchi, M., Kosuge, M., Kuji, N., Endo, T., Sugano, T., Sigemasa, T., Kobayashi et, al.: Prediction of optimal atrioventricular delay in patients with implanted DDD pacemakers. *Pacing And Clinical Electrophysiology: PACE*, 09/1999, roč. 22, č. 9, s. 1365-1371.
- Iwase, M., Nagata, K., Izawa, H., Yokota, M., Kamihara, S., Inagaki, H., Saito, H.: Age-related changes in left and right ventricular filling velocity profiles and their relationship in normal subjects. *Am Heart J*, 08/1993, roč. 126, č. 2, s. 419-426.
- Iwase, M., Sotobata, I., Yokota, M., Takagi, S., Jing, HX., Kawai, N., Hayashi, H., Murase, M.: Evaluation by pulsed Doppler echocardiography of the atrial contribution to left ventricular filling in patients with DDD pacemakers. *Am J Cardiol*, 1986, roč. 58, s. 104-109.

- Janosik, DL., Pearson, AC., Buckingham, TA., Labovitz, AJ., Redd, RM.: The hemodynamic benefit of differential atrioventricular delay intervals for sensed and paced atrial events during physiologic pacing. *J Am Coll Cardiol*, 08/1989, roč. 14, č. 2, s. 499-507.
- Janosik, DL., Ellenbogen, KA. Chapter 14. Basic physiology of cardiac pacing and pacemaker syndrome. In Ellenbogen, KA., Kay, GN., Wilkoff, BL. *Clinical cardiac pacing and defibrillation*. 2nd. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 2000a, s. 335.
- Janosik, DL., Ellenbogen, KA. Chapter 14. Basic physiology of cardiac pacing and pacemaker syndrome. In Ellenbogen, KA., Kay, GN., Wilkoff, BL. *Clinical cardiac pacing and defibrillation*. 2nd. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 2000b, s. 333-382.
- Janoušek, J., Vojtovič, P., Chaloupecký, V., Hučín, B., Tláskal, T., Kostelka, M., Reich, O.: Hemodynamically optimized temporary cardiac pacing after surgery for congenital heart defects. *Pacing Clin Electrophysiol*, 08/2000, roč. 23, č. 8, s. 1250-1259.
- Jopling, MW., Mannheimer, PD., Bebout, DE.: Methodology of generating motion artifact affects measures of pulse oximetry experimental performance. 2001.  
URL: [http://www.nellcor.com/\\_Catalog/PDF/Edu/00879\\_9Jopling.pdf](http://www.nellcor.com/_Catalog/PDF/Edu/00879_9Jopling.pdf),  
datum posledního přístupu 07/2003.
- Kappenberger, L.: ústní sdělení. 2005,
- Karamanoglu, M., O'Rourke, MF., Avolio, AP., Kelly, RP.: An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J*, 02/1993, roč. 14, č. 2, s. 160-167.
- Karlöf, I.: Haemodynamic effect of atrial triggered versus fixed rate pacing at rest and during exercise in complete heart block. *Acta Med Scand*, 1975, roč. 197, s. 195-206.
- Katz, AM. Chapter 15. Regulation of myocardial contractility (inotropy) and relaxation (lusitropy). In Katz, AM. *Physiology of the heart*. 3rd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2001, s. 368-397.
- Keren, G., Milner, M., Lindsay, JJ., Goldstein, S.: Load dependence of left atrial and left ventricular filling dynamics by transthoracic and transesophageal Doppler echocardiography. *Am J Card Imaging*, 04/1996, roč. 10, č. 2, s. 108-116. Abstrakt databáze Medline.
- Khair, AW., Henein, MY., Das, SK., Parker, KH., Gibson, DG.: Arterial waves in humans during peripheral vascular surgery. *Clin Sci (Colch)*, 2001b, roč. 101, s. 749-759. Abstrakt databáze Medline.
- Khair, AW., O'Brien, A., Gibbs, JS., Parker, KH.: Determination of wave speed and wave separation in the arteries. *J Biomech*, 2001a, roč. 34, č. 9, s. 1145-1155.
- Kiowski, W., Randall, OS., Steffens, TG., Julius, S.: Reliability of echocardiography in assessing cardiac output. A comparative study with a dye dilution technique. *Klin Wochenschr*, 10/1981, roč. 59, č. 19, s. 1115-1120. Abstrakt databáze Medline.
- Kono, T., Sabbah, HN., Rosman, H., Alam, M., Stein, PD., Goldstein, S.: Left atrial contribution to ventricular filling during the course of evolving heart failure. *Circulation*, 1992, roč. 86, s. 1317-1322.
- Kono, T., Sabbah, HN., Rosman, H., Shimoyama, H., Alam, M., Goldstein, S.: Divergent effects of intravenous dobutamine and nitroprusside on left atrial contribution to ventricular filling in dogs with chronic heart failure. *Am Heart J*, 04/1994, roč. 127, č. 4, Part 1, s. 874-880.
- Kruse, I., Arnman, K., Conradson, T-B., Rydén, L.: A comparison of the acute and long-term hemodynamic effects of ventricular inhibited and atrial synchronous ventricular inhibited pacing. *Circulation*, 1982, roč. 65, č. 5, s. 846-855.

- Kruse, I., Rydén, L.: Comparison of physical work capacity and systolic time intervals with ventricular inhibited and atrial synchronous ventricular inhibited pacing. *Br Heart J*, 1981, roč. 46, s. 129-136.
- Kvasnička, J., Měšťan, M., Tauchman, M., Rozsival, V., Tušl, Z., Rejchrt, P.: Optimum AV interval and atrial contribution in dual chamber pacemaker patients estimated by the digital pulse oxymetry. In Vardas, PE. (ed). *Europace '97. 8th European Symposium on Cardiac Pacing*. Athens, Greece, 08/06/1997-11/06/1997, Bologna : Monduzzi Editore, International Proceedings Division, 1997, s. 351-355.
- Kvasnička, J., Tauchman, M., Kovář, D., Jandík, J., Gajdošová, I., Rejchrt, P.: Atrial contribution to ventricular ejection in sequentially paced patients. *Physiol Res*, 1996, roč. 45, s. 159-163.
- Labovitz, AJ., Williams, GA., Redd, RM., Kennedy, HL.: Noninvasive assessment of pacemaker hemodynamics by Doppler echocardiography: importance of left atrial size. *J Am Coll Cardiol*, 1985, roč. 6, č. 1, s. 196-200.
- Levy, MN., Martin, PJ. Chapter 21 - Autonomic neural control of cardiac function. In Sperelakis, N. *Physiology and pathophysiology of the heart*. 3rd ed. Kluwer Academic Publishers, 1995, s. 413-430.
- Linde-Edelstam, C., Hjemdahl, P., Pehrsson, SK., Aström, H., Nordlander, R.: Is DDD pacing superior to VVI,R? A study on cardiac sympathetic nerve activity and myocardial oxygen consumption at rest and during exercise. *Pacing Clin Electrophysiol*, 01/1992, roč. 15, s. 425-434.
- Little, RC.: Effect of atrial systole on ventricular pressure and closure of the A-V valves. *Am J Physiol*, 1951, roč. 166, s. 289-295.
- Lukl, J., Doupal, V.: Significance of atrioventricular synchrony at rest for quality-of-life in DDD patients with complete heart block. *EUR J C P E*, 1997, roč. 7, č. 4, s. 159-163.
- Lukl, J., Doupal, V., Heinc, P.: Quality-of-life during DDD and dual sensor VVIR pacing . *Pacing Clin Electrophysiol*, 02/1994, roč. 17 , s. 1844-1848.
- Masimo www1.: Evolution of pulse oximetry.  
URL: <http://www.masimo.com/aboutmasimo/evolution.htm>,  
datum posledního přístupu 05/2003.
- Masimo www2.: Why choose Masimo?  
URL: <http://www.masimo.com/whymasimo/whymasimo.htm>,  
datum posledního přístupu 05/2003.
- Matsuda, Y., Toma, Y., Ogawa, H., Matsuzaki, M., Katayama, K., Fujii, T., Yoshino, F., Moritani, K., Kumada, T., Kusukawa, R.: Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. *Circulation*, 1983, roč. 67, č. 3, s. 566-571.
- Matsuzaki, M., Tamitani, M., Toma, Y., Ogawa, H., Katayama, K., Matsuda, Y., Kusukawa, R.: Mechanism of augmented left atrial pump function in myocardial infarction and essential hypertension evaluated by left atrial pressure-dimension relation. *Am J Cardiol*, 1991, roč. 67, s. 1121-1126.
- Mehta, D., Gilmour, S., Ward, DE., Camm, AJ.: 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, roč. 61, s. 161-166.
- Měšťan, M., Babu, A., Kvasnička, J., Tauchman, M., Tušl, Z., Rejchrt, P.: Other factors to consider when choosing the DDD pacing mode. *PACE. Pacing and Clinical Electrophysiology - Abstracts of XII World congress on cardiac pacing and electrophysiology, 19.-22.2.2003, Hong Kong.*, 02/2003, roč. 26, č. 2, s. S185.

- Měšťan, M., Kvasnička, J., Babu, A., Rozsival, V., Tušl, Z., Střítecký, J.: Impact of diuretic on atrial contribution to systolic volume in sequentially paced patients. In Kimchi A. (ed). *Heart disease - New trends in research, diagnosis and treatment*. Washington, D.C., USA, 21/07/2001-24/07/2001, Englewood (NJ, USA) : Medimond Publishing Company Inc., 2001b, s. 671-675.
- Měšťan, M., Kvasnička, J., Babu, A., Štrasová, A., Dominiková, K., Tauchman, M.: Reproducibility of atrial contribution estimated by oxygen saturation. In Bloch Thomsen, PE. (ed). *Europace 2001. The official meeting of the working groups on cardiac pacing and arrhythmias*. Copenhagen, Denmark, 24/06/2001-27/06/2001, Bologna : Monduzzi Editore, 2001a, s. 555-560.
- Měšťan, M., Kvasnička, J., Rejchrt, P.: A new method of estimation of the optimal AV delay by using pulse oximetry in DDD paced patients. *Acta Medica (Hradec Králové)*, 1998, roč. 41, č. 3, s. 135-139.
- Mitchell, JH., Gilmore, JP., Sarnoff, SJ.: The transport function of the atrium. Factors influencing the relation between mean left atrial pressure and left ventricular end diastolic pressure. *Am J Cardiol*, 1962, s. 237-247.
- Mitchell, JH., Gupta, DN., Payne, RM.: Influence of atrial systole on effective ventricular stroke volume. *Circulation Research* , 1965, roč. 17, s. 11-18.
- Mitchell, JH., Shapiro, W.: Atrial function and the hemodynamic consequences of atrial fibrillation in man. *Am J Cardiol*, 1969a, roč. 23, s. 556-567. Převzato z Harvey W., 1949.
- Mitchell, JH., Shapiro, W.: Atrial function and the hemodynamic consequences of atrial fibrillation in man. *Am J Cardiol*, 1969b, roč. 23, s. 556-567.
- Miyatake, K., Okamoto, M., Kinoshita, N., Owa, M., Nakasone, I., Sakakibara, H., Nimura, Y.: Augmentation of atrial contribution to left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac Doppler flowmetry. *Am J Cardiol*, 02/1984, roč. 53, č. 4, s. 586-589. Abstrakt databáze Medline.
- Mockel, M., Stork, T., Eichstadt, H., Muller, R., Bortfeldt, R., Hochrein, H.: Auswirkungen des Ausdauertrainings auf die linksventrikuläre Füllungsdynamik: Eine Untersuchung mittels Stress-Dopplerechokardiographie. *Z Kardiol*, 1992, roč. 81, č. 7, s. 394-406. Abstrakt databáze Medline.
- Muntinga, HJ., van den Berg, F., Knol, HR., Schuurman, JJ., van der Wall, EE.: Quantification of the atrial contribution to diastolic filling during radionuclide angiography. *Nucl Med Commun*, 07/1997, roč. 18, č. 7, s. 642-647. Abstrakt databáze Medline.
- Myreng, Y., Smiseth, OA., Risoe, C.: Left ventricular filling at elevated diastolic pressures: relationship between transmitral Doppler flow velocities and atrial contribution. *Am Heart J*, 03/1990, roč. 119, č. 3, Part 1, s. 620-626.
- Nellcor www1.: Monitoring oxygen saturation with pulse oximetry. 2001.  
URL: [http://www.nellcor.com/\\_Catalog/PDF/Edu/MON\\_F.a.00838v1 ClinicalMonoPul.pdf](http://www.nellcor.com/_Catalog/PDF/Edu/MON_F.a.00838v1 ClinicalMonoPul.pdf),  
datum posledního přístupu 05/2003.
- Nellcor www2.: Nellcor Education Web page.  
URL: <http://www.nellcor.com/educ/index.aspx>,  
datum posledního přístupu 07/2003.
- Nishimura, RA., Callahan, MJ., Schaff, HV., Ilstrup, DM., Miller, FA., Tajik, JA.: Noninvasive measurement of cardiac output by continuous-wave Doppler echocardiography: initial experience and review of the literature. *Mayo Clin Proc*, 07/1984, roč. 59, č. 7, s. 484-489.
- Nishimura, RA., Abel, MD., Hatle, LK., Tajik, JA.: Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography. *Circulation*, 1990, roč. 81, č. 5, s. 1488-1497.

- Nishimura, RA., Tajik, JA.: Quantitative hemodynamics by Doppler echocardiography: A noninvasive alternative to cardiac catheterization. *Prog Cardiovasc Dis*, 1994, roč. 36, č. 4, s. 309-342.
- Nitsch, J., Seiderer, M., Büll, U., Lüderitz, B.: Evaluation of left ventricular performance by radionuclide ventriculography in patients with atrioventricular versus ventricular demand pacemakers. *Am Heart J*, 1984, roč. 107, s. 906-911.
- O'Rourke, MF.: The arterial pulse in health and disease. *Am Heart J*, 1971, roč. 82, č. 5, s. 687-702.
- O'Rourke, MF., Yaginuma, T.: Wave reflections and the arterial pulse. *Arch Intern Med*, 1984, roč. 144, s. 366-371.
- Ogawa, S., Dreifus, LS., Shenoy, PN., Brockman, SK., Berkovits, BV.: Hemodynamic consequences of atrioventricular and ventriculoatrial pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1978, roč. 1, s. 8-15.
- Ohno, M., Cheng, CP., Little, WC.: Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation*, 1994, roč. 89, s. 2241-2250.
- Ormiston, JA., Shah, PM., Tei, C., Wong, M.: Size and motion of the mitral valve anulus in man. 1. A two-dimensional echocardiographic method and findings in normal subjects. *Circulation*, 1981, roč. 64, s. 113-120. Převzato z Choong et al., 1987.
- Parsonnet, V.: Pacemaker indication revisionism. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000, roč. 23, s. 1197-1199.
- Payne, RM., Stone, HL., Engelken, EJ.: Atrial function during volume loading. *J Appl Physiol*, 1971, roč. 31, č. 3, s. 326-331.
- Pearson, AC., Janosik, DL., Redd, RM., Buckingham, TA., Labovitz, AJ., with technical assistance of Mrosek, D.: Hemodynamic benefit of atrioventricular synchrony: prediction from baseline Doppler-echocardiographic variables. *J Am Coll Cardiol*, 1989, roč. 13, č. 7, s. 1613-1621.
- Porciani, MC., Corbucci, G., Fantini, F., Musilli, N., Sabini, A., MA., Colella, A., Pieragnoli, P., Demarchi, G., Padeletti, L.: A perspective on atrioventricular delay optimization in patients with a dual chamber pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2004, roč. 27, č. 3, s. 333-338.
- Rahimtoola, SH., Ehsani, A., Sinno, MZ., Loeb, HS., Rosen, KM., Gunnar, RM.: Left atrial transport function in myocardial infarction. *Am J Med*, 11/1975, roč. 59, s. 686-693.
- Reiter, MJ., Hindman, MC.: Hemodynamic effects of acute atrioventricular sequential pacing in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*, 1982, roč. 49, s. 687-692.
- Ritter, P., Dib, JC., Lelievre, T.: Quick determination of the optimal AV delay at rest in patients paced in DDD mode for complete AV block. (abstract). *EUR.J.C.P.E.*, 1994, roč. 4, s. A163.
- Ritter, P., Padeletti, L., Gillio Meina, L., Gaggini, G.: Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing. Comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. *Europace*, 04/1999, roč. 1, č. 2, s. 126-130.
- Rongen, GA., Bos, WJW., Lenders, JWM., van Montfrans, GA., van Lier, HJJ., van Goudoever, J., Wesseling, KH., Thien, T.: Comparison of intrabrachial and finger blood pressure in healthy elderly volunteers. *Am J Hypertens*, 1995, roč. 8, č. No. 3, s. 237-248.
- Ruskin, J., McHale, PA., Harley, A., Greenfield Jr., JC.: Pressure-flow studies in man: Effect of atrial systole on left ventricular function. *J Clin Invest*, 1970, roč. 49, s. 472-478.

- Rydén, L., Karlsson, Ö., Kristensson B.-E.: The importance of different atrioventricular intervals for exercise capacity. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1988, roč. 11, s. 1051-1062.
- Samet, P., Castillo, C., Bernstein, WH.: Hemodynamic consequences of sequential atrioventricular pacing. Subjects with normal hearts. *Am J Cardiol*, 1968, roč. 21, s. 207-212.
- Seino, Y., Shimai, S., Nagae, Y., Ibuki, C., Takano, T., Tanaka, S., Hayakawa, H.: Cardiodynamic and neurohormonal importance of atrial contribution in rate-responsive pacing. *Am J Cardiol*, 07/1993, roč. 72, č. 1, s. 36-40.
- Semrád, B., Fišer, B.: Vztah mezi intervalem PR a velikostí tepového tlaku u nemocných s umělými srdečními stimulatory. *Vnitř Lek*, 1973, roč. 19, č. 1, s. 35-40.
- Shimoyama, H., Sabbah, HN., Rosman, H., Alam, M., Goldstein, S.: Effect of beta-blockade on left atrial contribution to ventricular filling in dogs with moderate heart failure. *Am Heart J*, 04/1996, roč. 131, č. 4, s. 772-777. Abstrakt databáze Medline.
- Schmieder, RE., Messerli, FH., deCarvalho, JG., Husserl, FE.: Immediate hemodynamic response to furosemide in patients undergoing chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 1987, roč. 9, č. 1, s. 55-59. Abstrakt databáze Medline.
- Schuster, AH., Nanda, NC.: Doppler echocardiography and cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1982, roč. 5, s. 607-612.
- Sica, DA.: Current concepts of pharmacotherapy in hypertension: thiazide-type diuretics: ongoing considerations on mechanism of action. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2004, roč. 6, č. 11, s. 661-664.
- Sigwart, U., Grbic, M., Goy, JJ., Kappenberger, L.: Left atrial function in acute transient left ventricular ischemia produced during percutaneous transluminal coronary angioplasty of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol*, 02/1990, roč. 65, č. 5, s. 282-286.
- Skinner Jr., NS., Mitchell, JH., Wallace, AG., Sarnoff, SJ.: Hemodynamic effects of altering the timing of atrial systole. *Am J Physiol*, 1963, roč. 205, č. 3, s. 499-503.
- Sowton, E.: Haemodynamic studies in patients with artificial pacemakers. *Br Heart J*, 1964, roč. 26, s. 737-745.
- Sowton, E.: Artificial pacemaking and sinus rhythm. *Br Heart J*, 1965, roč. 27, s. 311-318.
- Stergiopoulos, N., Westerhof, BE., Westerhof, N.: Physical basis of pressure transfer from periphery to aorta: A model-based study. *Am J Physiol*, 1998, roč. 274, s. H1368-H1392.
- Stewart, WJ., Dicola, VC., Harthorne, JW., Gillam, LD., Weyman, AE.: Doppler ultrasound measurement of cardiac output in patients with physiologic pacemakers. Effects of left ventricular function and retrograde ventriculoatrial conduction. *Am J Cardiol*, 08/1984, roč. 54, č. 3, s. 308-312.
- Stok, WJ., Baisch, F., Hillebrecht, A., Schulz, H., Meyer, M., Karemaker, JM.: Noninvasive cardiac output measurement by arterial pulse analysis compared with inert gas rebreathing. *J Appl Physiol*, 1993, roč. 74, č. 6, s. 2687-2693.
- Struyker-Boudier, HA., Smits, JF., Kleinjans, JC., van Essen, H.: Hemodynamic actions of diuretic agents. *Clin Exp Hypertens [A]*, 1983, roč. 5, č. 2, s. 209-223.
- Táborský, M., Bytešník, J., Heinc, P., Kamarýt, P., Káňa, A., Kozák, M., Lukl, J., Novák, M., Pšenička, M., Semrád, B., Tauchman, M.: Zásady pro implantaci kardiostimulátoru a implantabilních kardioverterů-defibrilátorů. *Cor Vasa*, 2001, roč. 43, č. 2, s. K32-K41.

- Takazawa, K., O'Rourke, MF., Fujita, M., Tanaka, N., Takeda, K., Kurosu, F., Ibukiyama, C.: Estimation of ascending aortic pressure from radial arterial pressure using a generalised transfer function. *Z Kardiol*, 1996, roč. 85 Suppl 3, s. 137-139. Abstrakt databáze Medline.
- Thomas, L., Levett, K., Boyd, A., Leung, DYC., Schiller, NB., Ross, DL.: Changes in Regional Left Atrial Function with Aging: Evaluation by Doppler Tissue Imaging. *European Journal of Echocardiography*, 06/2003, roč. 4, č. 2, s. 92-100.
- Thomas, L., Levett, K., Boyd, A., Leung, DYC., Schiller, NB., Ross, DL.: Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: is atrial enlargement inevitable? *J Am Coll Cardiol*, 11/2002, roč. 40, č. 9, s. 1630-1635. Abstrakt databáze Medline.
- Tobin, RM., Pologe, JA., Batchelder, PB.: A characterization of Motion affecting pulse oximetry in 350 patients. 2000.  
URL: [http://www.nelcor.com/\\_Catalog/PDF/Edu/DatexOhmedaAbstract.pdf](http://www.nelcor.com/_Catalog/PDF/Edu/DatexOhmedaAbstract.pdf),  
datum posledního přístupu 07/2003.
- Triulzi, MO., Castini, D., Ornaghi, M., Vitolo, E.: Effects of preload reduction on mitral flow velocity pattern in normal subjects. *Am J Cardiol*, 1990, roč. 66, s. 995-1001.
- Videen, JS., Huang, SK., Bazgan, ID., Mechling, E., Patton, DD.: Hemodynamic comparison of ventricular pacing, atrioventricular sequential pacing, and atrial synchronous ventricular pacing using radionuclide ventriculography. *Am J Cardiol*, 1986, roč. 57, s. 1305-1308.
- Vogt, P., Goy, JJ., Kuhn, M., Leuenberger, P., Kappenberger, L.: Single versus double chamber rate responsive cardiac pacing: comparison by cardiopulmonary noninvasive exercise testing. *Pacing Clin Electrophysiol*, 11/1988, roč. 11, č. 11, s. 1896-1901.
- Voller, H., Uhrig, A., Spielberg, C., von Ameln, H., Schroder, K., Bruggemann, T., Schroder, R.: Acute alterations of pre- and afterload: are Doppler-derived diastolic filling patterns able to differentiate the loading condition? *Int J Card Imaging*, 12/1993, roč. 9, č. 4, s. 231-240.
- von Bibra, H., Wirtzfeld, A., Hall, R., Ulm, K., Blömer, H.: Mitral valve closure and left ventricular filling time in patients with VDD pacemakers. Assessment of the onset of left ventricular systole and the end of diastole. *Br Heart J*, 1986, roč. 55, s. 355-363.
- Warner, HR., Swan, HJC., Connolly, DC., Tompkins, RG., Wood, EH.: Quantitation of beat-to-beat changes in stroke volume from the aortic pulse contour in man. *J Appl Physiol*, 1953, roč. 5, s. 495-507.
- Warner, HR., Toronto, AF.: Regulation of cardiac output through stroke volume. *Circ Res*, 1960, roč. 8, s. 549-552.
- Weber, WM., Elfadel, IM., Barker, SJ.: Low perfusion-resistant pulse oximetry. *J Clin Monit*, 1995, roč. 11, č. 4, s. 284. Abstrakt publikován na internetu: <http://www.masimo.com/>.
- Westerhof, N., Sipkema, P., van den Bos, GC., Elzinga, G.: Forward and backward waves in the arterial system. *Cardiovasc Res*, 11/1972, roč. 6, č. 6, s. 648-656.
- Whinnett, ZI., Davies, JER., Willson, K., Chow, AW., Foale, RA., Davies, DW., Hughes, AD., Francis, DP., Mayet, J.: Use of continuous non-invasive measurement of blood pressure for optimization of atrioventricular and interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*, 05/2005, roč. 2, č. 1S, s. S166.
- Wilkinson, IB., Prasad, K., Hall, IR., Thomas, A., MacCallum, H., Webb, DJ., Frenneaux, MP., Cockcroft, JR.: Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 03/2002, roč. 39, č. 6, s. 1005-1011.
- Wukitsch, MW., Petterson, MT., Tobler, DR., Pologe, JA.: Pulse oximetry: Analysis of theory, technology, and practice. *J Clin Monit*, 1988, roč. 4, s. 290-301.

Yellin, EL., Sonnenblick, EH., Frater, RWM.: Dynamic determinants of left ventricular filling: an overview. *In* Baan, J., Arntzenius, AC., Yellin, EL. (eds.). *Cardiac dynamics*. The Hague, Boston, London : Martinus Nijhoff Publishers bv, 1980, s. 145-158.

Yue, DT., Burkhoff, D., Franz, MR., Hunter, WC., Sagawa, K.: Postextrasystolic potentiation of the isolated canine left ventricle. Relationship to mechanical restitution. *Circulation Research*, 1985, roč. 56, č. 3, s. 340-350.