

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

**Využití spektrální analýzy pro léčbu paroxysmální
či perzistující fibrilace síní**

Ing. Jana Veselá

2019

Školitel: prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Lékařská biofyzika

Předseda oborové rady: prof. RNDr. MUDr. Jiří Beneš, CSc.

Školící pracoviště: III. Interní – kardiologická klinika

Autor: Ing. Jana Veselá

Školitel: prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA

Oponenti:

doc. Ing. Karel Hána, Ph.D.

doc. MUDr. Vlastimil Vančura, Ph.D.

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná: 18.2.2020 ve 14:30

S disertací je možno se seznámit na děkanátě 3. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy

Obsah

Souhrn v českém jazyce	4
Summary	6
Úvod	8
Studie 1 – Pacienti léčení hybridním přístupem	9
Úvod	9
Hypotézy a cíle práce	9
Metodika	10
Výsledky	11
Diskuze	12
Závěr	13
Studie 2 – Studie APOFIS	14
Úvod	14
Hypotézy a cíle práce	14
Metodika	14
Výsledky	15
Diskuze	16
Závěr	17
Literatura	19
Seznam publikací autora	22

Souhrn v českém jazyce

Úvod: Fibrilace síní (FS) patří mezi nejčastěji se vyskytující setrvalé arytmie. Nalézt způsob, jak vyléčit tuto arytmiu, zůstává stále předmětem mnoha výzkumů. Tato práce se zabývá využitím analýzy variability srdeční frekvence v léčbě fibrilace síní ve dvou případech. Prvním z nich bylo využití v léčbě pacientů léčených hybridním způsobem pro FS, kdy pacienti podstupují nejprve kardiochirurgický zákrok, na který v odstupu času navazuje elektrofyziologický výkon (studie 1). Cílem bylo odhadnout vliv ablace gangliových plexů na autonomní nervový systém. Ve druhém případě jsme se zaměřili na predikci předoperačních parametrů získaných z analýzy variability srdeční frekvence, které by mohly mít spojitost s výskytem pooperační fibrilace v časném stádiu po kardiochirurgickém zákroku (studie 2).

Metodika: Studie 1: Do studie byly zahrnuti pacienti s paroxysmální, perzistentní a dlouhodobě perzistentní FS. Všichni zařazení pacienti podstoupili elektrofyziologické (EFV) vyšetření s následnou ablací. Všem pacientům se nahrával 5minutový záznam EKG před začátkem a na konci vyšetření. Pacienti byli rozděleni do třech skupin. Hybridní skupinu tvořili pacienti s perzistentní a dlouhodobě perzistentní formou FS, kteří byli indikováni ke dvoufázové hybridní ablací. V odstupu po kardiochirurgickém zákroku jim během EFV vyšetření kromě jiných ablací byly ablovány i oblasti, kde se vyskytují gangliové plexy. GP skupinu tvořili pacienti s paroxysmální nebo perzistentní FS, kterým byla provedena klasická izolace plicních žil a poté jim byly ablovány gangliové plexy. Poslední PVI skupinu tvořili pacienti, kteří podstoupili pouze izolaci plicních žil. Během výkonu se sledovalo, zda se objeví vagové reakce během ablací. Nahráná EKG od těchto pacientů byla vyhodnocována offline pomocí nástrojů k získání parametrů analýzy variability srdeční frekvence.

Studie 2: Do studie byly zařazení pacienti, kteří byli indikováni ke klasickému kardiochirurgickému zákroku a v předchozí anamnéze se u nich nevyskytla fibrilace síní. Každému bylo nahráván 2hodinový záznam EKG den před výkonem. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle toho, zda se u nich pooperační fibrilace vyskytla (FiS skupina) či nevyskytla (NoFiS skupina). Cílem bylo nalezení předoperačních parametrů v analýze variability srdeční frekvence, které by mohly predikovat vznik pooperační fibrilace síní.

Výsledky: Studie 1: Do studie bylo zahrnuto 67 pacientů - 19 do Hybridní skupiny, 27 do PVI skupiny a 21 do GP skupiny. U Hybridní a GP skupiny byly ablovány gangliové plexy. Pozitivní vagová odpověď nebyla pozorována během ablací u žádného pacienta v Hybridní skupině, ale byla pozorována u 15 (56 %) pacientů v PVI skupině a u 13 (62 %) pacientů v GP skupině. Tepová frekvence (TF) před začátkem výkonu byla nižší ve všech skupinách v porovnání s TF na konci výkonu. Statisticky významný nárůst byl jen v PVI skupině (před výkonem $68,1 \pm 10,8$ tepů/min a po výkonu $79,7 \pm 14,2$ tepů/min, $p = 0,002$). Ve frekvenční analýze byly analyzovány parametry v nízkofrekvenční (LF) a vysokofrekvenčním (HF) pásmu. Statisticky významná změna nebyla pozorována v LF/HF poměru v Hybridní skupině, ale byl pozorován statisticky významný pokles v PVI a GP skupině (PVI skupina před výkonem $1,7 \pm 1,5$ a po výkonu $0,7 \pm 0,6$, $p < 0,001$, GP skupina před výkonem $2,5 \pm 2,3$ a po výkonu $1,5 \pm 1,8$, $p = 0,024$).

Studie 2: Do studie bylo zahrnuto 255 pacientů, ale HRV analýza byla možná jenom u 221 pacientů. U 83 (37,5 %) se vyskytla pooperační fibrilace síní. Ze základních charakteristik byl statisticky významný věk pacientů (FiS skupina $69,6 \pm 8,7$ let vs. NoFiS skupina $63,1 \pm 10,5$ let, $p < 0,001$). Prodělaný infarkt myokardu zvyšuje dvojnásobně šanci, že se u pacienta vyskytne pooperační FS. Absolutní výkon v nízkofrekvenčním pásmu byl statisticky významně nižší ve skupině s výskytem pooperační fibrilace síní. Z nelineárních parametrů jako statisticky významné vyšly SD2, Slope index a D2.

Závěr: Vzhledem k tomu, že vagové odpovědi byly pozorovány v PVI a GP skupině, dá se usuzovat, že antrální izolace plicních žil (i bez cílené ablace gangliových plexů) je spojená s částečným poškozením gangliových plexů. Dále cílená ablace gangliových plexů nemá žádný efekt na měřené HRV parametry u Hybridní skupiny. Zřejmě dochází k předchozímu poškození gangliových plexů během torakoskopické ablace.

Studie 2: V souladu s předchozími výzkumy i v naší skupině bylo prokázáno, že vyšší věk a prodělaný infarkt myokardu je spojen s vyšším rizikem výskytu pooperační fibrilace síní. Z analýzy variability srdeční frekvence byly získány statisticky významné parametry v každé zkoumané oblasti (časové, frekvenční i nelineární). Tyto výsledky by měly být validovány v dalších studiích.

Summary

Introduction: Atrial fibrillation is most common sustained cardiac arrhythmia characterized by rapid, unorganized atrial electrical activation. Its incidence increases with age and comorbidities. The presence of AF has been demonstrated to be independently associated with increased morbidity and mortality. The treatment of AF remains challenging. The aim of the present work is to use the analysis of heart rate variability in prediction of AF occurrence, and during treatment procedures of AF for better understanding of physiology of AF. Results of time-, frequency- and non-linear analyses were used in two present studies.

The first study was study of patients undergoing hybrid ablation of atrial fibrillation. Hybrid ablation consists of surgical epicardial thoracoscopic procedure, followed by electrophysiological catheter ablation. The second part is done 1-3 months after the surgical part. The aim was to establish the coincidental damage of ganglionated plex during the first, surgical procedure, using the analysis of heart rate variability during the electrophysiological procedure. The aim of the second study was the prediction of post-operative AF in patients undergoing open-chest cardiac surgery, using the preoperative heart rate variability analysis.

Methods: Study 1: Patients with paroxysmal, persistent or longstanding persistent AF were enrolled. Three groups of patients were studied. 1) HYBRID group: patients (persistent or LSPe AF) referred to hybrid ablation. The patients underwent thoracoscopic epicardial AF ablation as the first step of the hybrid procedure, followed by percutaneous, endocardial EP procedure and catheter ablation 1-3 months later on. As part of the second procedure, ablation of ganglionated plexi was done. 2) GP group: patients (paroxysmal or persistent AF), referred for percutaneous catheter ablation. The procedure consisted of pulmonary vein isolation and the ablation of ganglionated plexi. The ablation of ganglionated plexi was done in similar manner as in the hybrid Group. 3) PVI group. Patients (paroxysmal or persistent AF), referred for catheter ablation. During the procedure, only pulmonary vein isolation was done, without ablation of ganglionated plexi. In all three groups, 5 min ECG was recorded before and at the end of EP study. HR variability, and frequency analysis (high frequency band, low frequency band) were done.

Study 2: Study 2: Patients indicated for planned cardiac surgery due to coronary artery disease, or valve disease, without a history of atrial fibrillation were enrolled in the study. Two hours long ECG recordings were performed in all of them one day before the surgery. Based on the occurrence of postoperative AF, patients were divided in two groups: patients with postoperative AF (AF group) and without postoperative AF (NoAF group). The goal was to find preoperative measure in heart rate variability associated with postoperative AF occurrence, i.e. a parameter that could predict postoperative AF.

Results: Study 1: Sixty-seven patients were enrolled, 19 in the Hybrid group, 27 in the PVI group and 21 in the GP group. Ganglionated plex were ablated in the Hybrid and GP group. A positive vagal response was not present in any patient in the Hybrid group. However, it was present in 15(56%) patients in the PVI group, and 13(62%) patients in the GP group. Heart rate after the procedure increased significantly (as compared to the heart rate before the procedure) only in the PVI group (before 68.1 ± 10.8 beats/min and after 79.7 ± 14.2 beats/min, $p = 0.002$). The increase in heart rate was in GP group but it was non-significant. In Hybrid group was the smallest increase and non-significant. Regarding frequency analysis, significant decrease in LF/HF ratio was present in the PVI and in the GP group (PVI group before 1.7 ± 1.5 and 0.7 ± 0.6 , $p < 0.001$, GP group before 2.5 ± 2.3 and after 1.5 ± 1.8 , $p = 0.024$). In contrast, no change in LF/HF ratio was present in the Hybrid group.

Study 2: Two hundred and fifty-five patients were enrolled; the analysis was available in 220 of them (the remaining 35 were not analyzed because of insufficient quality of ECG recordings). Postoperative AF occurred in 83(37,5%) patients (AF group). Regarding clinical parameters, variables that were demonstrated to be associated with increased risk of post-operative AF were increasing age (odds ratio 1,051), and the history of myocardial infarction (odds ratio 2,093). With regard to the heart rate variability analysis, parameters that were found to be associated with increased risk of AF were the absolute power in the low frequency band, and with less extend, some of the non-linear parameters (Slope index, SD2 or D2).

Conclusion: Study 1: Since vagal response were observed in the Hybrid and PVI groups, the antral isolation of the pulmonary veins (even without targeted ablation of the ganglionated plexi) is associated with at least partial damage of the ganglionated plexi. Then, the targeted ablation of the ganglionated plexi had no effect on HRV parameters. It might be present by previous damage of the ganglionated plexi during the epicardial surgical procedure.

Study 2: In accordance with previous studies, older age and history of myocardial infarction is associated with higher risk of postoperative AF. However, selected parameters of heart rate variability were useful in the prediction of postoperative AF, and should be validated in further studies.

Úvod

Fibrilace síní (FS) patří v klinické praxi mezi nejčastěji se vyskytující arytmie. Jedná se o onemocnění, které je úzce spjato s věkem pacienta. U osob nad 40 let je výskyt alespoň jednoho paroxysmu 26 % u mužů a 23 % u žen. Předpokládá se, že s rostoucím věkem pacienta roste i zastoupení fibrotické tkáně v srdci, a proto roste i výskyt této arytmie. Nicméně zcela přesné patofyziologické mechanismy dodnes objasněny nejsou. [1] Nalézt způsob, jak vyléčit pacienty s fibrilací síní, stále zůstává výzvou různých výzkumů.

Tato práce se zabývá využitím variability srdeční frekvence (HRV, z angl. Heart Rate Variability) v léčbě fibrilace síní. Variabilitou srdeční frekvence se myslí časová variace po sobě jdoucích stahů srdce. Předpokládá se, že HRV odráží schopnost rychle reagovat na nepředvídatelné podněty. HRV představuje užitečný signál pro hodnocení stavu autonomního nervového systému. [2] V dnešní době je prokázáno, že rytmické změny v tepové frekvenci v daném okamžiku odrážejí interakci mezi parasympatickými nervovými vlákny (jejich aktivace snižuje tepovou frekvenci), sympatickými nervovými vlákny (jejich aktivace naopak zvyšuje tepovou frekvenci), mechanickými a dalšími faktory v pacemakerových buňkách, jež jsou obvykle umístěny v sinoatriálním uzlu. Analýza variability srdeční frekvence je dnes běžně užívanou metodou pro hodnocení autonomního nervového systému v kardiologii. Měření HRV představuje jednoduchou neinvazivní metodu, která je dobře reprodukcibilní, pokud je prováděna za standardizovaných podmínek. Z hlediska analýzy variability srdeční frekvence existuje dnes několik přístupů. Měření v časové oblasti, jež je na výpočet snazší, ale poskytuje méně detailní informace. Oproti tomu výsledky z náročnější frekvenční analýzy přinášejí informaci více. Dalším přístupem je využití nelineárních metod. Výpočty v časové oblasti patří k nejjednodušším a nejjintuitivnějším metodám HRV analýzy. Parametry se získávají z kontinuální nahrávky EKG, ze které jsou příslušným algoritmem detekovány jednotlivé QRS komplexy a k další analýze jsou používány vzdálenosti mezi nimi, tzv. RR intervaly. K výpočtům jsou používány pouze normální QRS komplexy (tzn. Pouze ty, které představují normální elektrické vedení – depolarizace vychází z SA uzlu a do komor se dostávají přes AV uzel). Všechny abnormální stahy jsou z analýzy vyloučeny. [3] Parametry v časové oblasti jsou na výpočet jednodušší, ale neposkytují informace o sympatiku nebo parasympatiku. K tomuto účelu je využito frekvenční analýzy. Pro výpočet frekvenčního spektra je nutné mít signál rovnoměrně navzorkován, což neumožňují intervalové RR řady přímo, proto jsou nejprve rovnoměrně převzorkovány pomocí interpolace kubickými spliny. [4] Pro výpočty parametrů HRV analýzy jsme použili software KUBIOS HRV vytvořený na University of Eastern Finland. Díky tomuto programu byla frekvenční spektra vypočítána buďto pomocí metody rychlé Fourierovy transformace (FFT) nebo pomocí autoregresních modelů. [5] Obecně se předpokládá, že aktivita sympatiku je spojená s nízkými frekvencemi (0,04 Hz až 0,15 Hz), zatímco aktivita parasympatiku se projevuje ve vyšších frekvencích (0,15 Hz až 0,4 Hz).

Variabilita srdeční frekvence je v této práci využita ve dvou případech. Prvním z nich je odhad vlivu ablace gangliových plexů na autonomní nervový systém u pacientů léčených různými ablačními metodami pro FS. Ve druhém případě jsme se zaměřili na předoperační parametry u pacientů bez předchozí anamnézy FS podstupujících kardiochirurgický zákrok. Cílem bylo nalézt předoperační prediktory vzniku pooperační fibrilace síní. Pooperační fibrilace síní představuje závažnou komplikaci, která se objevuje v časném stádiu po kardiochirurgickém zákroku u až 60 % pacientů v závislosti na typu výkonu. [6][7]

Studie 1 – Pacienti léčení hybridním přístupem

Úvod

Léčba fibrilace síní prošla v uplynulých desetiletích prudkým vývojem. Management pacientů s FS se skládá ze tří hlavních komponent: 1) antikoagulační léčby jako prevence cévní mozkové příhody, 2) strategie „rate control“ a 3) strategie „rhythm control“. [1] K dosažení stanovených cílů se využívá buďto farmakologická léčba, invazivní metody nebo spojení obou metod. Pro každý typ fibrilace síní se zdá vhodné využití jiného přístupu. Elektrofyziologické vyšetření s následnou katetizační ablací patří k nejrozšířenějším technikám užívaným pro léčbu fibrilace síní. Základním principem ablační léčby je eliminace triggerů či ovlivnění arytmogenního substrátu zodpovědného za FS. Bylo prokázáno, že v plicních žilách je umístěno velké množství fokusů zodpovědných za vznik paroxysmů fibrilace síní. Toto je důvod, proč je ablační léčba FS zaměřena na elektrickou izolaci ústí plicních žil. [8] V praxi se nejčastěji provádí samostatná izolace plicních žil (PV) u paroxysmální FS. Pokud pacient má již perzistentní formu fibrilace síní, jsou ke standardní izolaci PV přidávány další aditivní ablace. K nim patří tzv. stropní linka vedoucí od pravé horní plicní žíly (RSPV) k levé horní plicní žíle (LSPV), spodní linka vedoucí od pravé dolní plicní žíly (RSPV) k levé dolní plicní žíle (LIPV). Pokud jsou provedeny obě tyto linky společně s izolací plicních žil, dosáhne se tzv. box léze, která vytvoří elektrickou izolaci zadní stěny levé síně. Dále běžně užívanou je linka na mitrálním isthmu. Dalším způsobem léčby může být i kardiochirurgický přístup. Kardiochirurgický výkon za účelem léčby fibrilace síní se (vyjma hybridního přístupu) téměř vždy provádí pouze u pacientů, kteří jsou indikováni na jiný kardiochirurgický zákrok. Kardiochirurgický přístup léčby fibrilace síní je založen na Cox-maze proceduře, který představuje náročný výkon prováděný technikou incize a sutury. Tento výkon představený roku 1987 byl zaměřen na přerušení makroreentry okruhů, aby se zabránilo možnosti fibrilování síní. Původní Cox-maze procedura byla velmi náročná, proto se postupně i tato metoda vyvíjela, až na přelomu tisíciletí byla zjednodušena a místo incizí a sutury se léze provádějí pomocí ablačích za užití kryoenergie či radiofrekvenční energie. [1] Avšak i přes vývoj v kardiochirurgickém přístupu k léčbě fibrilace síní zůstává operace na otevřeném srdci agresivní metodou a nehodí se proto pro všechny pacienty, kteří by tuto léčbu potřebovali. Pro pacienty s izolovanou fibrilací síní (pro ty, jež nemají strukturální postižení srdce a nejsou tedy indikováni k dalšímu kardiochirurgickému zákroku) byly vyvinuty jednodušší metody maze operace, které lze provádět na bíjícím srdci pomocí minimálně invazivního přístupu. Jedná se o epikardiální ablaci prováděné v celkové anestezii bez nutnosti sternotomie z torakoskopických přístupů. Avšak ani úspěšnost léčby FS těmito metodami nebyly uspokojivé. Jak bylo shrnuto v přehledovém článku [18], sinusový rytmus v odstupu 6-12 měsíců po zákroku byl přítomen u 89% (79%-100%) pacientů s paroxysmální FS a u 62% (25%-87%) pacientů s perzistentní a dlouhodobě perzistentní fibrilací síní. Zejména úspěšnost pro perzistentní formu FS zůstávala nízká. Obecně se předpokládalo, že úspěšnost je daná nekomplicitností epikardiálních lézí. Dále pak, že k nastolení a udržení sinusového rytmu by mohlo pomoci vytvoření dalších ablačních lézí (např. léze od mitrálního anulu ke stropní linii či k ústí LIPV), které není ale možné pomocí minimálně invazivního zákroku provést. Z tohoto důvodu byla vyvinuta tzv. hybridní léčba fibrilace síní, kdy pacient nejprve podstoupí kardiochirurgickou minimálně invazivní ablací, na niž navazuje katetizační elektrofyziologický výkon. [9]

Hypotézy a cíle práce

Cílem této části práce bylo pomocí variability srdeční frekvence odhadnout vliv ablace GP na autonomní nervový systém. Předpokládali jsme, že neúmyslné poškození GP během torakoskopické ablace by mohlo vést k absenci efektu následné katetizační ablace zacílené na tato ganglia. Skupinou pacientů, se kterou jsme výsledky porovnávali, byli pacienti podstupující

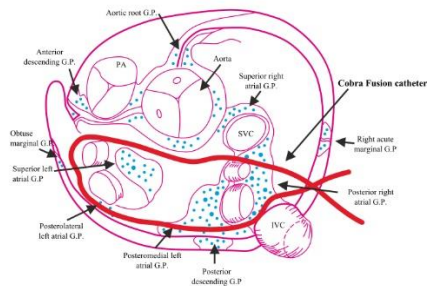
pouze katetrizační ablaci. Tito pacienti ještě byli rozděleni do dvou skupin. Jedné se GP ablovaly, ale u druhé skupiny byla provedena pouze izolace plicních žil.

Metodika

Do studie byli zahrnuti pacienti s paroxysmální, perzistentní a dlouhodobě perzistentní fibrilací síní, kteří byli indikováni k hybridní či jen ke katetrizační ablaci. Každý pacient podepsal informovaný souhlas. Mezi kritéria vyloučení ze studie byla významná chlopenní vada, závažná dysfunkce levé komory, absence sinusového rytmu na začátku či na konci katetrizačního výkonu, nutnost podání antiarytmik během výkonu nebo potřeba elektrické kardioverze během výkonu. Pacienti byli rozděleni do třech skupin. První skupina (Hybridní skupina) byla tvořena pacienty s perzistentní a dlouhodobě perzistentní FS, kteří byli indikováni ke dvoufázové hybridní ablaci. Hybridní přístup se skládal z jednostranné (pravostranné) epikardiální toracoskopické ablace, po které následovala v odstupu času katetrizační ablace. K ablaci se na našem pracovišti používá systém COBRA Fusion™ (Estech, an AtriCure Company, San Ramon, CA, USA). Tento katetr byl umístěn pomocí dvou speciálních zavaděčů okolo plicních žil. Umístění katetru Cobra je ukázáno na obrázku 1, kde je také vidět, že poloha katetru zasahuje do oblastí, kde bývají umístěny superior left atrial GP (LSPV GP), posterolateral left atrial GP (LIPV GP), posteromedial left atrial GP (RSPV GP) a posterior right atrial GP (RSPV GP). Elektrofyziologická část následovala v odstupu 2-3 měsíců od kardiochirurgického zákroku. Cílem bylo verifikovat kompletnost box léze, v levé síni ablovat v místech gangliových plexů a v pravé síni vytvořit ablační lézi přes kavotrikuspidální isthmus.

Druhou skupinu (GP skupinu) tvořili pacienti s paroxysmální nebo perzistentní FS, kteří byli indikováni k izolaci plicních žil podle doporučení odborných skupin AHA/ACC/HRS [10]. Těmto pacientům po izolaci plicních žil byly ještě provedeny následně endokardiální ablace v obvyklých místech GP. GP lze lokalizovat taktéž invazivně pomocí vysokofrekvenční stimulace. Při tom se v místě předpokládané lokalizace GP stimuluje vysokou energií a frekvencí. Pokud je stimulováno skutečně na místě GP, objeví se vagová odpověď - zpomalení tepové frekvence či AV blokáda. Ukázalo se, že jelikož je lokalizace GP dosti podobná mezi pacienty, má ablace provedená empiricky ("naslepo") jen v místech předpokládané lokalizace (bez verifikace vysokofrekvenční stimulací) stejný efekt jako cílená ablace v místech potvrzené lokalizace pomocí vysokofrekvenční stimulace. [11]

Třetí skupinu (PVI skupinu) tvořili pacienti, kteří byli vybíráni podle stejných kritérií jako do druhé skupiny, ale byla jim provedena pouze izolace plicních žil bez následné ablace GP. Zda pacient bude patřit do druhé nebo třetí skupiny bylo rozhodnuto obálkovou metodou.



Obrázek 1: Superiorní pohled na lidské srdce s rozložením jednotlivých GP na povrchu síní a komor a umístění katetru Cobra Fusion během kardiochirurgické ablace.

Každému pacientovi zařazenému do studie byly nahrávány dva 5minutové záznamy EKG. První před začátkem katetizační ablace po položení pacienta na operační stůl před prvním vpichem do třísel a druhý po výkonu po vytažení katetrů. Záznam EKG byl vyhodnocen programem Kubios HRV, díky němuž bylo možné provést analýzu variability srdeční frekvence v časové a frekvenční oblasti.

Statistická analýza výsledků byla provedena programem SigmaStat 3.5 (Systat Software, Inc.). Normalita rozložení byla testována pomocí Kolmogorova-Smirnovova testu. Pokud data prošla tímto testem, byla dále testována t-testem. Pokud test normality selhal, byl použit Mann-Whitney test. Za statisticky významný rozdíl byl považován výsledek, kde byla hodnota $p < 0,05$.

Výsledky

Všichni pacienti prošli elektrofyziologický výkon v období mezi lednem 2014 a červnem 2016. Do studie bylo zahrnuto 67 pacientů. Hybridní skupinu tvořilo 19 pacientů (15 mužů, 4 ženy), PVI skupina sestávala z 27 pacientů (10 mužů a 17 žen) a GP skupina obsahovala 21 pacientů (13 mužů a 8 žen). Základní charakteristiky pacientů a některé z vypočítaných výsledků jsou uvedeny v tabulce 1 a 2.

Tab. 1 – Základní charakteristiky pacientů

Parametr	Hybridní sk.	PVI sk.	GP sk.	p
Věk	62 ± 10	61 ± 11	60 ± 10	0,634
Perzistentní FS	9	7	5	<0,001
Dlouhodobě perzistentní FS	10	0	0	
Paroxysmální FS	0	20	16	
Ejekční frakce (%)	58 ± 3	62 ± 3	61 ± 3	0,018
Průměr levé síně (mm)	47 ± 5	39 ± 5	38 ± 5	<0,001
Délka výkonu (min)	203 ± 60	221 ± 46	207 ± 40	0,415
Celkový čas ablace (min)	39 ± 21	47 ± 17	48 ± 7	0,156
Kompletní izolace PVI	-	96 %	100 %	0,372
Kompletní box léze	95 %	-	1	-
Počet pacientů s vagovou reakcí během ablace	0	15	13	<0,001

Tab. 2 – Parametry získané HRV analýzou

	Hybridní sk.			PVI sk.			GP sk.		
	Před EFV	Po EFV	P	Před EFV	Po EFV	P	Před EFV	Po EFV	P
HR (tepů/min)	75,7 ± 10,9	76,9 ± 12,6	0,774	68,1 ± 10,8	79,7 ± 14,2	0,002	70,7 ± 15,3	75,4 ± 10,3	0,262
Normalizovaný výkon LF pásma (n.u.)	25,3 ± 15	34,6 ± 21,7	0,143	53,7 ± 20,1	34,2 ± 16,7	<0,001	60,7 ± 19,4	44,5 ± 22,5	0,019
Normalizovaný výkon HF pásma (n.u.)	74,2 ± 14,9	64,9 ± 21,4	0,140	46 ± 19,8	65,3 ± 16,6	<0,001	39 ± 19,2	55,1 ± 22,3	0,019
LF/HF	0,4 ± 0,4	0,9 ± 1,1	0,179	1,7 ± 1,5	0,7 ± 0,6	<0,001	2,5 ± 2,3	1,5 ± 1,8	0,024

Diskuze

Tato studie ukazuje vztah mezi ablací GP během elektrofyziologického výkonu po torakoskopické ablací a ablací GP po izolaci plicních žil. Epikardiální ablace se stala rozšířenou technikou pro léčbu fibrilace síní zejména u pacientů s perzistentní a dlouhodobě perzistentní formou onemocnění. Katetr používaný v naší studii byl vyvinut tak, aby obkroužil posteriorní část levé síně anteriorně od plicních žil – pokrývá strop LA anteriorně a superioriorně od LSPV a LSPV, dále pokrývá inferiorní část zadní stěny LA pod LIPV a RIPV. Umístění jednotlivých gangliových plexů se liší mezi pacienty, ale většina jich má pět hlavních GP umístěných: pravé anteriorní GP anteriorně od RSPV, levé superioriorní GP anteriorně od LSPV, levé inferiorní GP inferiorně a mediálně od LIPV a pravé inferiorní GP inferiorně od RIPV. [12] Proto podíváme-li se na obrázek 1 znázorňující umístění katetru Cobra a umístění jednotlivých gangliových plexů, můžeme říci, že během torakoskopické ablace dochází k neúmyslnému poškození GP. Další možností, jak může dojít k poškození je předchozí preparace epikardiálního tuku, kde bývají GP umístěny. Preparace je prováděna ještě před vlastním umístěním Cobra katetru. Ačkoliv náš přístup nebyl cíleně zaměřen na ablací GP (žádné speciální manévry pro odhalení GP nebyly využity), domníváme se, že ablační linie postihla oblasti GP. Naše výsledky potvrzují tento předpoklad. Parametry získané analýzou variability srdeční frekvence se významně lišily v PVI a GP skupině. Naproti tomu u pacientů v Hybridní skupině jsme tyto změny nepozorovali. Dále ani jedna vagová odpověď nebyla pozorována během ablací v Hybridní skupině, ale u GP a PVI skupiny byla vagová odpověď přítomna v 62 % resp. 56 %.

Je složité zodpovědět otázku týkající se klinického efektu ablace GP. Naše studie se tímto faktem nezabývala. Klinický efekt ablace u všech našich pacientů je dlouhodobě sledován, ale nemůžeme přesně říci, jaká část efektu zákroku je dána ablací GP, jaká část vytvořením box léze či jen izolací plicních žil. Většina autorů se kloní k tomu, že dysbalance autonomního systému je jednou z příčin či stadií FS a tudíž že ablace GP je spojená s příznivější eliminací fibrilace síní dokonce i u pacientů s perzistentní FS [13],[14], naproti tomu jiní autoři tento benefit nepotvrdili [15]. Naše skupina pacientů byla příliš malá na to, abychom analyzovali klinický efekt ablace GP v odstupu času. Je třeba si uvědomit, že naši hybridní pacienti patří mezi ty nejtěžší pacienty na ablací perzistující či dlouhodobě perzistující FS. Jelikož efekt hybridní ablace je poměrně dobrý s udržením SR až u 80 % pacientů, část tohoto dobrého efektu může být právě daná kardiokirurgickým sice necíleným ale „dobrou službu udělajícím“ poškozením GP.

Kettels a kol. [16] ukázali ve své studii, že izolace plicních žil pomocí kruhů v jejich ústí vede k akutnímu zvýšení tepové frekvence (ta byla významně vyšší na konci výkonu než na začátku: 62 ± 9 tepů/min vs. 54 ± 8 , podobně jako tomu bylo u našich pacientů v PVI a GP skupině) a k útlumu krátkodobé HRV. Wang a kol. [17] zjistili, že HRV parametry významně poklesnou jak při segmentální tak při antrální izolaci plicních žil (např. parametr LF/HF pokles významně v obou případech, což bylo podobné k našemu pozorování, kdy LF/HF také pokleslo v PVI a GP skupině). Podobně Suwalski a kol. [18] ukázal podobný pokles u poměru LF/HF po epikardiální izolaci plicních žil, která byla prováděna během aortokoronárního bypassu u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a současnou FS. Z výše zmíněného vyplývá, že PVI samostatně (bez cíleného zaměření na GP) je spojeno se změnami v HRV, což ukazuje na fakt, že izolace plicních žil je spojena alespoň částečně s ablací GP. Poškozením autonomního systému se vysvětluje dle některých autorů taktéž část efektu PVI - tedy že efekt na eliminaci FS není jen absencí startérů arytmií z plicních žil po jejich izolaci, ale taktéž právě „necíleným“ ovlivněním autonomního nervového systému, který má svoje zakončení v síni právě v antrálních oblastech plicních žil. Naše výsledky jsou konzistentní s těmito výzkumy. Jedinou skupinou, u které nebyl pozorován statisticky významný nárůst tepové frekvence, byla Hybridní skupina. Poměr LF/HF jako akceptovaný parametrem sympatovagální rovnováhy významně poklesl jak u PVI tak GP skupiny, což ukazuje na vliv ablace na autonomní tonus. Změny v obou skupinách (PVI a GP) jsou velmi podobné, což může poukazovat na skutečnost, že endokardiální izolace plicních žil provedená antrálně je ve skutečnosti spojena s podobnými změnami ve

variabilitě srdeční frekvence, které jsou přítomny při dodatečných ablacích GP. V porovnání k těmto skupinám se ukázalo, že poměr LF/HF se nezměnil v Hybridní skupině. Naneštěstí nemůžeme porovnat poměr LF/HF u pacientů v Hybridní skupině před a po kardiochirurgickém zákroku, protože většina pacientů měla FS na začátku torakoskopické operace. Nicméně naše výsledky poukazují na to, že poměr LF/HF na začátku katetizačního výkonu v Hybridní skupině byl statisticky významně nižší než u pacientů v PVI a GP skupině (Hybridní sk.: $0,4 \pm 0,4$ vs. PVI sk. $1,7 \pm 1,5$, $p < 0,001$ a vs. GP sk. $2,5 \pm 2,3$, $p < 0,001$).

Pokud jsou GP poškozeny již díky kardiochirurgickému zákroku, následná katetizační ablace zacílená na GP nevede ke změně ve variabilitě srdeční frekvence. Toto tvrzení je naším závěrem a vysvětlením, proč nedochází ke změnám v parametrech HRV u Hybridní skupiny.

Závěr

Vagové odpovědi a změny v autonomním nervovém systému byly pozorovány v PVI a GP skupině v podobném rozsahu. Z toho vyvozujeme, že antrální izolace plicních žil (i bez cílené ablace GP) je spojená s částečným poškozením GP. Dále cílená ablace GP u pacientů po torakoskopické ablací nemá žádný efekt na měřené HRV parametry, což je dáno již předchozím poškozením při torakoskopické ablací. Dalším závěrem je fakt, že torakoskopická ablace pomocí katetru COBRA Fusion vede k neúmyslnému poškození GP. Zda má necílená ablace GP klinický význam se usuzovat nedá, ale je pravděpodobné, že část velmi dobrého efektu hybridní ablace je dána i poškozením GP při epikardiální torakoskopické ablací.

Studie 2 – Studie APOFIS

Úvod

Druhou skupinou, která byla předmětem naší analýzy, byli pacienti, kteří podstupují kardiochirurgický zákrok a v anamnéze do té doby neměli záznam o fibrilaci síní. Pooperační fibrilace síní (PoAF) je často se vyskytující komplikací během prvních 6 dnů po kardiochirurgickém zákroku, která prodlužuje dobu hospitalizace a ovlivňuje i následnou pooperační rekonvalescenci a prognózu pacienta. V závislosti na typu zákroku se vyskytuje až u 60 % pacientů. Uvádí se, že výskyt je vyšší u pacientů podstupujících plastiku či náhradu chlopně než u těch, kterým je proveden aortokoronární bypass (CABG). Pacienti s PoAF mají zvýšené riziko mozkové mrtvice, hemodynamické nestability, delší doby hospitalizace či mortality než pacienti, u kterých se fibrilace síní po zákroku nevyskytne. [19] [20] Přesný mechanismus vzniku PoAF nebyl ještě zcela objasněn. Všeobecně se předpokládá, že se jedná o souhrn jednotlivých faktorů, které lze rozdělit na ty akutní (spojené přímo s daným výkonem – aktivace zánětlivého komplementu) a na chronické, jež jsou spojené s remodelací a stárutím srdce. Jedním z důležitých činitelů je věk pacienta. Jak srdeční sval stárne, objevuje se i více fibrotické tkáně v síních, tím se zpomaluje vedení vzruchu a sklon k PoAF je vyšší. Kromě spousty dalších faktorů ovlivňujících vznik PoAF hraje také aktivace sympatiku svoji roli.

Hypotézy a cíle práce

Cílem studie bylo zjistit předoperační prediktory výskytu pooperační fibrilace síní a zda HRV analýza by byla užitečným nástrojem v této predikci.

Metodika

Pacienti byli do studie APOFIS zařazováni a následně i operováni na Kardiochirurgické klinice 3.lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Kritérii pro zařazení byla indikace ke klasickému kardiochirurgickému výkonu (nejčastěji se jednalo o operace aortokoronárního bypassu pro ischemickou chorobu srdeční, operace srdečních chlopní pro jejich získané vady či kombinace) a přítomnost sinusového rytmu v den přijetí. Vylučovacími kritérii bylo urgentní provedení operace, jiný než sinusový rytmus při přijetí, přítomnost implantovaného kardiostimulátoru či defibrilátoru, anamnéza fibrilace síní v minulosti.

Pacientům, kteří podstupovali kardiochirurgický operační zákrok byly provedeny den před operací krevní odběry a bylo jim natáčeno 2 hodiny EKG, zjištěna farmakologická léčba a anamnéza předchozích onemocnění. EKG bylo nahráváno systémem VLV vytvořeným na Fakultě biomedicínského inženýrství ČVUT. Jedná se o multifunkční biotelemetrický systém pro podporu monitorování psychofyzilogického stavu člověka. Přenáší se v něm plný proud digitalizovaných signálů, nikoliv pouze spočítané parametry, což umožňuje zachování kompletní informace k podrobné analýze a výzkumu. Pro naše účely byl systém upraven, aby byl schopen snímat 2 kanály EKG.

Vyhodnocení naměřených dat probíhalo offline. Informace byly ukládány do textového souboru s příponou .csv (Comma-separated values). Tyto soubory byly speciálně vytvořeným programem přetransformovány do podoby, kterou bylo možné načíst programem Kubios HRV k dalšímu zpracování. V programu Kubios HRV byly všechny nahrávky vizuálně prohlédnuty a zkontrolovány. Bylo nutné zajistit, aby byly detekovány správně všechny normální QRS komplexy a vyloučeny z analýzy komplexy způsobené předčasnou síňovou či komorovou aktivitou. Ne všechny soubory měly přesně délku 2 hodin, proto nahrávky byly rozděleny do 15minutových intervalů vždy posunutých o 1 minutu. Výsledky HRV analýzy vytvořené

programem Kubios HRV byly ukládány do textových souborů. Z důvodu velkého množství informací jsem vytvořila program, který je schopen daná data různě zpracovávat a ukládat.

Pacienti byli rozděleni do dvou skupin dle toho, zda se u nich v časném období po kardiochirurgickém zákroku fibrilace síní vyskytla či nevyskytla (FiS a NoFiS skupina). Porovnávány byly nejprve základní demografické a klinické parametry, následně taktéž parametry HRV analýzy mezi oběma skupinami. Cílem bylo najít prediktory pooperační FS mezi předoperačními parametry.

Spojité proměnné byly testovány testem normality. V případě splnění normality byl použit t-test. Dále byly použity kontingenční tabulky pro kvalitativní proměnné a Pearsonův chí-kvadrát test, pokud byla četnost výskytu znaku >5 . Pokud se znak ve skupině objevoval <5 , byl použit k výpočtu Fisherův test. Dále byla využita multivariantní logistická regrese. Proměnné do modelu byly vybrány podle výsledků t-testů a kontingenčních tabulek (hodnoty $p < 0,05$) podle zobecněných lineárních modelů, obecných lineárních modelů a podle obecných modelů diskriminační analýzy. Z nich byl složen model pro multivariantní logistickou regresi, podle něhož byli klasifikováni pacienti, u nichž se objevila nebo neobjevila pooperační fibrilace síní.

Výsledky

Celkem se studie zúčastnilo 255 pacientů podstupujících kardiochirurgickou operaci. Pokud měl pacient v předchozí anamnéze fibrilaci síní nebo se jednalo o akutní výkon, nemohl být pacient do studie zařazen. Do HRV analýzy mohlo být zařazeno pouze 221 pacientů (z toho 55 žen). Ostatní museli být vyloučeni z důvodu kvality nahraného EKG záznamu. Z nich se u 83 (37,5 %) vyskytla v časné pooperační době fibrilace síní. Tuto skupinu jsme označili jako FiS skupinu. Zbýlých 138 pacientů, u kterých se pooperační fibrilace nevyskytla, jsme označili jako NoFiS skupinu.

Ve skupině FiS bylo 26 (31 %) žen, zatímco ve druhé skupině jich bylo 29 (21 %, $p = 0,09$). Ze základních charakteristik byl statisticky významný věk pacientů. Pacienti, u nichž se objevila PoAF byli starší (FiS sk. $69,6 \pm 8,7$ vs. NoFiS sk. $63,1 \pm 10,5$, $p < 0,001$). Z dalších parametrů infarkt myokardu (IM) vyšel statisticky významně. Také pacienti s PoAF měli vyšší koeficient CHA_2DS_2-VASc (FiS sk. $3,2 \pm 1,6$ vs. NoFiS sk. $2,5 \pm 1,4$, $p = 0,001$), který představuje škálu hodnocení rizika vzniku tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní. Některé ze základních charakteristik pacientů jsou uvedeny v tabulce 3.

Tab 3. – Základní charakteristika pacientů

Parametr	FiS sk.	NoFiS sk.	p
Počet	83	138	
Ženy	26 (31 %)	29 (21 %)	0,09
Věk	$69,6 \pm 8,7$	$63,1 \pm 10,5$	$<0,001$
BMI	$30,2 \pm 4,6$	$29,2 \pm 4,9$	0,2
Ejekční frakce (%)	$54,7 \pm 10,3$	$53,9 \pm 10,6$	0,6
ICHS	67	114	0,7
Infarkt myokardu	24	58	0,046
CHA_2DS_2-VASc	$3,2 \pm 1,6$	$2,5 \pm 1,4$	0,001
Typ operace			
Operace některé chlopně	19	27	0,555
Aortokoronární bypass	48	96	0,076
Smišený výkon (bypass + chlopěň)	16	15	0,081

Z analýzy variability srdeční frekvence byly získány parametry pro časovou a frekvenční oblast a dále nelineární parametry. Průměr RR intervalů ve FiS skupině byl 910 ± 122 ms a v NoFiS skupině 935 ± 152 ms ($p = 0,2$). Statisticky významným parametrem v časové oblasti je RR Tri index (HRV triangular index, což je integrál histogram RR intervalů dělený výškou histogram), který byl pro FiS skupinu $10,4 \pm 4$ a v NoFiS skupině 11 ± 4 ($p = 0,048$). Z frekvenční analýzy vyšel jako statisticky významný parametr Absolutní výkon v nízkofrekvenčním pásmu (FiS sk. 425 ± 516 ms² vs. NoFiS sk. 723 ± 1306 ms², $p = 0,049$, vypočítáno pomocí AR) a to spočítán jak pomocí autoregresního modelu, tak pomocí rychlé Fourierovy transformace. Z nelineárních parametrů jako statisticky významný se jeví SD2 (parametr spojený s dlouhodobou variabilitou a je ovlivněn tonem sympatiku i parasympatiku, FiS sk. $60,5 \pm 24,6$ ms vs. NoFiS sk. $72,9 \pm 40$ ms, $p = 0,01$), Slope index (parametr získaný z Poincareho mapy, který popisuje vlastnosti RR intervalů nad a pod linií identity, FiS sk. $52,9 \pm 1,6$ vs. NoFiS sk. $52,4 \pm 1,2$, $p = 0,003$) a D2 (korelační rozměr, FiS sk. $1,2 \pm 0,9$ vs. NoFiS sk. $1,6 \pm 1,1$, $p = 0,005$). Některé další parametry získané HRV analýzou jsou uvedeny v tabulce 4.

Tab. 4 – parametry získané pomocí HRV analýzy

Parametr	FiS sk.	NoFiS sk.	p
Časová oblast			
Průměrná tepová frekvence (tepů/min)	67 ± 9	66 ± 10	0,4
RR Tri index	10 ± 4	11 ± 4	0,048
Frekvenční oblast – výpočty pomocí autoregresního modelu			
Absolutní výkon v LF pásmu (ms ²)	425 ± 516	723 ± 1306	0,049
Absolutní výkon v HF pásmu (ms ²)	335 ± 905	609 ± 2063	0,3
Celkový výkon (ms ²)	2556 ± 2673	3863 ± 7363	0,1
LF/HF	$2,99 \pm 2,44$	$2,83 \pm 2,01$	0,6
Nelineární parametry			
SD1 (ms)	$19,4 \pm 16,8$	$23,3 \pm 22$	0,2
SD2 (ms)	$60,5 \pm 24,6$	$72,9 \pm 40$	0,01
Portův index	$50,5 \pm 2,6$	$50,3 \pm 2,2$	0,5
Guzikův index	$0,5 \pm 0,001$	$0,5 \pm 0,002$	0,2
Slope index	$52,9 \pm 1,6$	$52,4 \pm 1,2$	0,003
D2	$1,2 \pm 0,9$	$1,6 \pm 1,1$	0,005

Diskuze

Výskyt fibrilace síní v časně fázi po kardiochirurgickém zákroku je závažnou komplikací zvyšující délku hospitalizace a mortalitu. V literatuře se uvádí tato komplikace u 10-65% pacientů. [21, 22, 23]. PoAF se v naší skupině vyskytla u 83 pacientů z celkových 221 analyzovaných, což tvoří 37,5%.

Přesná příčina vzniku pooperační fibrilace síní není známa, jedná se multifaktoriální problém s řadou rizikových faktorů. Jedním z nich je věk pacienta. S rostoucím věkem vzrůstá i pravděpodobnost výskytu PoAF. [21, 23]. Tato skutečnost se potvrdila i v naší skupině, kdy pacienti ve skupině FiS podstupovali kardiochirurgickou operaci v $69,6 \pm 8,7$ letech, zatímco ve skupině NoFiS byl průměrný věk $63,1 \pm 10,5$ let ($p < 0,001$).

Dalším statisticky významným faktorem je CHA₂DS₂-VASc skóre. Jedná se o škálu hodnocení rizika vzniku tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní. Chua [24] ve

své práci uvádí, že procento výskytu pooperační fibrilace síní vzrůstá s rostoucím CHA₂DS₂-VASc skóre. V našem souboru pacientů vyššího CHA₂DS₂-VASc skóre také dosahovali pacienti, u nichž se objevila pooperační fibrilace síní (FiS sk. $3,2 \pm 1,6$ vs. NoFiS sk. $2,5 \pm 1,4$, $p = 0,001$).

Hlavním cílem této části studie APOFIS bylo získat parametry z analýzy variability srdeční frekvence, které by mohly predikovat vznik pooperační fibrilace síní. Parametry z časové oblasti jsou neintuitivnější a nejjednodušší na výpočet. Nejnázornějším zástupcem této skupiny je tepová frekvence (FiS sk. 67 ± 9 vs. NoFiS sk. 66 ± 10), která se statisticky významně nelišila v obou skupinách. Statisticky významným parametrem byl geometrický parametr RR Tri index (FiS sk. 10 ± 4 vs. NoFiS sk. 11 ± 4 , $p = 0,048$). Tento index se většinou používá k počítačovému vyhodnocování EKG, kdy se v literatuře uvádí, že pokud je RR Tri index $\leq 20,42$, jedná se o sinusový rytmus, pokud je naopak $> 20,42$, jedná se o arytmií.

Zaměříme-li se na parametry ve frekvenční oblasti, můžeme konstatovat, že pouze parametr absolutní výkon v nízkofrekvenční oblasti (0,04 Hz až 0,15 Hz) se statisticky liší mezi skupinami (FiS sk. 425 ± 516 ms² vs. NoFiS sk. 723 ± 1306 ms², $p = 0,049$, vypočítáno pomocí AR). Obecně se předpokládá, že aktivita sympatiku je spojená s těmito frekvencemi. Z hodnot se dá usuzovat, že u pacientů, u kterých se vyskytla fibrilace síní je nižší aktivita sympatiku než u pacientů, u kterých se v časném pooperačním období fibrilace síní nevyskytla.

Poslední zkoumanou oblastí byly nelineární parametry variability srdeční frekvence. Některé parametry jsme získali díky programu Kubios HRV (např. SD1, SD2...), jiné jsme dopočítali podle implementovaných vzorců (Guzikův index, Portův index, Slope index). Parametry byly získány z Poincareho map, které zobrazují v grafu výkyvy RR intervalů. Parametr SD1 popisuje prudké změny v RR intervalech a je spojen s rychlou variabilitou jednotlivých po sobě jdoucích RR intervalů. Tento parametr nám ve skupinách nevyšel statisticky významně. Naproti tomu ale parametr SD2, který je spojen s dlouhodobou variabilitou a je ovlivněn tonem sympatiku i parasympatiku, nám statisticky významně vyšel.

Poincareho mapy popisují asymetrii tepové frekvence. Guzikův, Portův a Slope index popisují vlastnosti RR intervalů nad a pod linii identity. Jsou tedy schopné určit, zda převládají v EKG záznamu zrychlující nebo zpomalující běhy. Pokud by byl Portův index významně vyšší než 50, poukazovalo by to na fakt, že bradykardizující běhy jsou kratší než ty tachykardizující. Z našich výsledků lze říci, že v obou skupinách jsou tyto běhy vyrovnané a nedochází v nich ke statistickému rozdílu (Portův index - FiS sk. $50,5 \pm 2,6$ vs. $50,3 \pm 2,2$, $p = 0,5$). Guzikův index zohledňuje i vzdálenost bodů od linie identity. Ani tento parametr nám nevyšel statisticky významně rozdílný mezi skupinami. Oproti tomu Slope index zohledňuje i fázový úhel bodů v Poincareho grafu. Z výsledků Karmakara a jeho skupiny vychází, že je možné mít řadu RR intervalů, které jsou symetrické, pokud jde o odchylky nebo frekvence, avšak jsou asymetrické ve fázi. [25] Podobný jev vidět i v našich výsledcích. Hodnoty Portova indexu se pohybují okolo 50, zrovna tak hodnoty Guzikova indexu se pohybují kolem 0,5. Oproti tomu Slope index vyšel v obou skupinách mírně vyšší než 50, zároveň je mezi skupinami statisticky rozdílný. Slope index je ve skupině FiS $52,9 \pm 1,6$ a ve skupině NoFiS je $52,4 \pm 1,2$ ($p = 0,003$).

Posledním parametrem, který nám vyšel jako statisticky rozdílný mezi skupinami je korelační rozměr D2. Tento parametr odhaduje minimální počet proměnných pro konstrukci modelu dynamiky systému. Čím více proměnných je nutné pro předpověď časové řady, tím je složitější. [26]

Závěr

Protože pooperační fibrilace představuje závažnou komplikaci prodlužující délku hospitalizace a zhoršující prognózu pooperačního vývoje onemocnění, je jí věnována velká pozornost. Cílem byla snaha o získání předoperačních parametrů, které by mohly predikovat tuto komplikaci, a vytipování pacientů, u kterých by bylo vhodné se zaměřit např. na lékové sycení, které by výskyt pooperační fibrilace mohlo snižovat. Hlavním cílem této práce bylo zaměřit se na analýzu variability srdeční frekvence, ale byly získány i některé další parametry

charakterizující pacienty. V každé oblasti analýzy - časové, frekvenční i nelineární, byly nalezeny parametry, které byly statisticky významné pro vznik pooperační fibrilace síní. Z výsledků logistické regrese jako nejsilnějším parametrem vychází prodělaný infarkt myokardu, který zvyšuje šanci na vznik pooperační fibrilace síní dvojnásobně. Dalším výrazným parametrem byl tzv. Slope index, který také při zvyšující se hodnotě zvyšuje výskyt PoAF.

Pooperační fibrilace síní zůstává i nadále v centru našeho vědeckého zájmu. Ideálním řešením by byl vznik parametru, který by se choval podobně jako CHA2DS2-VASc. Tento parametr představuje škálu hodnocení rizika vzniku tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní. Za jednotlivé rizikové faktory jako je hypertenze, diabetes mellitus, prodělaná CMP atd. se pacientovi přičítají body. Podobně by mohl fungovat námi předpokládaný parametr. Za určité rizikové faktory by se pacientovi načítaly body, a pokud by dosáhl určité hodnoty, byla by pro něj pravděpodobnost výskytu pooperační fibrilace síní nejvyšší. Vznik takového rizikového indexu představuje další směr, kterým by se mohl ubírat náš výzkum zaobírající se předoperačními faktory pacientů podstupujících kardiochirurgickou operaci.

Literatura

- [1] CALKINS, Hugh, Gerhard HINDRICKS, Riccardo CAPPATO, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *EP Europace*. 2018, **20**(1), 157–208. DOI: 10.1093/europace/eux275. ISSN 1099-5129.
- [2] RAJENDRA ACHARYA, U., K. PAUL JOSEPH, N. KANNATHAL, Choo Min LIM a Jasjit S. SURI. Heart rate variability: a review. 2006, *44*(12), 1031-1051. DOI: 10.1007/s11517-006-0119-0. ISSN 0140-0118.
- [3] BILLMAN, George E. Heart Rate Variability - A Historical Perspective. *Frontiers in Physiology*. 2011, **2011**(vol. 2), -. DOI: 10.3389/fphys.2011.00086. ISSN 1664-042X.
- [4] TARVAINEN, Mika P. a Juha-Pekka NISKANEN. *Kubios HRV Analysis: USER'S GUIDE*. Kuopio, 2006.
- [5] TARVAINEN, Mika P., Juha NISKANEN, Jukka A. LIPPONEN, Perttu O. RANTA a Pasi A. KARJALAINEN. Kubios HRV. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2014, **113**(1), 210. DOI: 10.1016/j.cmpb.2013.07.024. ISSN 01692607.
- [6] ZAKKAR, M., R. ASCIONE, A.F. JAMES, G.D. ANGELINI a M.S. SULEIMAN. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Pharmacology & Therapeutics*. 2015, *154*(October 2015), 13-20. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.06.009. ISSN 01637258.
- [7] MAESEN, B., J. NIJS, J. MAESEN, M. ALLESSIE a U. SCHOTTEN. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2012, *14*(2), 159-174. DOI: 10.1093/europace/eur208. ISSN 1099-5129.
- [8] HAÏSSAGUERRE M, JAÏS P, SHAH DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England Journal Of Medicine*. 1998, *339*(10), 659-66. ISSN 00284793.
- [9] BUDERA, Petr, Pavel OSMANČÍK, David TALAVERA, Richard FOJT, Anna KRAUPNEROVÁ, Jana ŽDÁRSKÁ, Tomáš VANĚK a Zbyněk STRAKA. Thoraskopická epikardiální ablace fibrilace síní systémem COBRA Fusion jako první část hybridního výkonu. *Rozhledy v chirurgii*. 2017, *96*(5), 203-208.
- [10] JANUARY, Craig T., L. Samuel WANN, Joseph S. ALPERT, et al. Clinical Practice Guideline: 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 2014, *64*(21), 2246-2280. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.021. ISSN 07351097.
- [11] POKUSHALOV, Evgeny, Alex ROMANOV, Pavel SHUGAYEV, Sergey ARTYOMENKO, Natalya SHIROKOVA, Alex TUROV a Demosthenes G. KATRITSIS. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009, *6*(9), 1257-1264. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.05.018. ISSN 15475271.
- [12] ARMOUR, J. Andrew, David A. MURPHY, Bing XIANG YUAN, Sara MACDONALD a David A. HOPKINS. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anatomical Record* [online]. 1997, *1997*(2), 289-298. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0185(199702)247:2<289::AID-AR15>3.0.CO;2-L. ISSN 0003276X.
- [13] KATRITSIS, DG, E POKUSHALOV, A ROMANOV, E GIAZITZOGLOU, GCM SIONTIS, SS PO, AJ CAMM a JPA IOANNIDIS. Autonomic Denervation Added to Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation A Randomized Clinical Trial. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY*. 2013, *62*(24), 2318-2325. ISSN 07351097.
- [14] POKUSHALOV, Evgeny, Alexandr ROMANOV, Demosthenes G. KATRITSIS, Sergey ARTYOMENKO, Natalya SHIROKOVA, Alexandr KARASKOV, Sunect MITTAL a Jonathan

- S. STEINBERG. Ganglionated plexus ablation vs linear ablation in patients undergoing pulmonary vein isolation for persistent/long-standing persistent atrial fibrillation: A randomized comparison. *Heart Rhythm*. 2013, 10(9), 1280-1286. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.04.016. ISSN 15475271.
- [15] OSWALD, Hanno, Gunnar KLEIN, Thorben KOENIG, Ulrich LUESEBRINK, David DUNCKER a Ajmal GARDIWAL. Cryoballoon pulmonary vein isolation temporarily modulates the intrinsic cardiac autonomic nervous system. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2010, 57-62. DOI: 10.1007/s10840-010-9491-7. ISBN 10.1007/s10840-010-9491-7.
- [16] KETELS, S., R. HOUBEN, K. VAN BEEUMEN, R. TAVERNIER a M. DUYTSCHAEVER. Incidence, timing, and characteristics of acute changes in heart rate during ongoing circumferential pulmonary vein isolation. *Europace*. 2008, (10), 1406-1414. DOI: 10.1093/europace/eun287. ISBN 10.1093/europace/eun287.
- [17] WANG, Kejing, Dong CHANG, Zhenliang CHU, et al. Denervation as a Common Mechanism Underlying Different Pulmonary Vein Isolation Strategies for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Evidenced by Heart Rate Variability after Ablation. *The Scientific World Journal*. 2013. DOI: 10.1155/2013/569564. ISBN 10.1155/2013/569564.
- [18] SUWALSKI, Grzegorz, Piotr SUWALSKI, Jurij M. KALISNIK, Mariusz SLEDZ, Julita SWITAJ, Marcin CZACHOR, Borut GERSAK a Kazimierz B. SUWALSKI. How Does Successful Off-Pump Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation Influence Heart Rate Variability and Autonomic Activity?. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*. 2008, 3(1), 1-6. DOI: 10.1097/IMI.0b013e31816755c3. ISSN 1556-9845.
- [19] ZAKKAR, M., R. ASCIONE, A.F. JAMES, G.D. ANGELINI a M.S. SULEIMAN. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Pharmacology & Therapeutics*. 2015, 154(October 2015), 13-20. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.06.009. ISSN 01637258.
- [20] MAESEN, B., J. NIJS, J. MAESSEN, M. ALLESSIE a U. SCHOTTEN. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2012, 14(2), 159-174. DOI: 10.1093/europace/eur208. ISSN 1099-5129.
- [21] TODOROV, Hristo, Inka JANSSEN, Stefanie HONNDORF, et al. Clinical significance and risk factors for new onset and recurring atrial fibrillation following cardiac surgery - a retrospective data analysis. *BMC Anesthesiology*. 2017, 17(1). DOI: 10.1186/s12871-017-0455-7. ISSN 1471-2253.
- [22] GREENBERG, Jason W., Timothy S. LANCASTER, Richard B. SCHUESSLER a Spencer J. MELBY. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017, 52(4), 665-672. DOI: 10.1093/ejcts/ezx039. ISSN 1010-7940.
- [23] OVREIU, MIRELA, BALA G. NAIR, MENG XU, et al. Electrocardiographic Activity before Onset of Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery Patients. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2008, 31(11), 1371-1382. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.01198.x. ISSN 01478389.
- [24] CHUA, Su-Kiat, Kou-Gi SHYU, Ming-Jen LU, Li-Ming LIEN, Chia-Hsun LIN, Hung-Hsing CHAO a Huey-Ming LO. Clinical utility of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scoring systems for predicting postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013, 146(4), 919-926.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.03.040. ISSN 00225223.

- [25] KARMAKAR, C K, AH KHANDOKER a M PALANISWAMI. Phase asymmetry of heart rate variability signal. *Physiological Measurement*. 2015, 36(2), 303-314. DOI: 10.1088/0967-3334/36/2/303. ISSN 0967-3334.
- [26] SHAFFER, Fred a J. P. GINSBERG. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*. 2017, 5. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00258. ISSN 2296-2565.

Seznam publikací autora

1. Publikace, které jsou podkladem dizertace

a. S IF

ŽĎÁRSKÁ, Jana, Pavel OSMANČÍK, Petr BUDERA, Dalibor HEŘMAN, Radka PROCHÁZKOVÁ, David TALAVERA a Zbyněk STRAKA. The absence of effect of ganglionated plexi ablation on heart rate variability parameters in patients after thoracoscopic ablation for atrial fibrillation. *Journal of Thoracic Disease*. 2017, **9**(12), 4997-5007. DOI: 10.21037/jtd.2017.11.119. ISSN 20721439.

IF = 1,8

VESELÁ, Jana, Pavel OSMANČÍK, Dalibor HEŘMAN a Radka PROCHÁZKOVÁ. Changes in heart rate variability in patients with atrial fibrillation after pulmonary vein isolation and ganglionated plexus ablation. *Physiological Research*. 2019, **68**(1), 49-57. DOI: 10.33549/physiolres.933710. ISSN 1802-9973.

IF = 1,6

2. Publikace bez vztahu k disertaci

a. S IF

OSMANČÍK, Pavel, Petr BUDERA, Jana **ŽĎÁRSKÁ**, Dalibor HEŘMAN, Robert PETR a Zbyněk STRAKA. Electrophysiological findings after surgical thoracoscopic atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*. 2016, **13**(6), 1246-1252. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.02.007. ISSN 15475271.

IF = 4,8

PUNSHCHYKOVA, Olena, Jana ŠVEHLÍKOVÁ, Milan TYŠLER, Richard GRÜNES, Ksenia SEDOVA, Pavvel OSMANČÍK, Jana **ŽĎÁRSKÁ**, Dalibor HEŘMAN, Peter KNEPPO. Influence of Torso Model Complexity on the Noninvasive Localization of Ectopic Ventricular Activity. *Measurement Science Review*. 2016, **16**(2), 96-102. DOI: 10.1515/msr-2016-0013. ISSN 1335-8871.

IF = 1,3

BUDERA, Petr, Pavel OSMANČÍK, Dalibor HEŘMAN, Jana **ŽĎÁRSKÁ**, David TALAVERA, Anna MALA, Radka PROCHÁZKOVÁ a Zbynek STRAKA. Midterm outcomes of two-staged hybrid ablation of persistent and long-standing persistent atrial fibrillation using the versapolar epicardial surgical device and subsequent catheter ablation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2017, **50**(2), 187-194. DOI: 10.1007/s10840-017-0286-y. ISSN 1383-875X.

IF = 1,5

ČURILA, Karol, Jan ŠMÍDA, Dalibor HEŘMAN, Pavel OSMANČÍK, Petr ŠTROS, Jana **ŽĎÁRSKÁ**, Radka PROCHÁZKOVÁ a Petr WIDIMSKÝ. Pacemaker reprogramming rarely needed after device replacement. *Herz*. 2019, **44**(1), 56-59. DOI: 10.1007/s00059-017-4627-5. ISSN 0340-9937.

IF = 0,9

BUDERA, Petr, Pavel OSMANČÍK, David TALAVERA, Anna KRAUPNEROVÁ, Richard FOJT, Jana **ŽDÁRSKÁ**, Tomáš VANĚK a Zbyněk STRAKA. Two-staged hybrid ablation of non-paroxysmal atrial fibrillation: clinical outcomes and functional improvements after 1 year. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2018, **26**(1), 77-83. DOI: 10.1093/icvts/ivx248. ISSN 1569-9293.

IF = 1,7

OSMANČÍK, Pavel, Petr BUDERA, Jana **ŽDÁRSKÁ**, Dalibor HEŘMAN, Robert PETR, Richard FOJT a Zbyněk STRAKA. Residual echocardiographic and computed tomography findings after thoracoscopic occlusion of the left atrial appendage using the AtriClip PRO device. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2018, **26**(6), 919-925. DOI: 10.1093/icvts/ivx427. ISSN 1569-9293.

IF = 1,7

ČURILA, Karol, Petr ŠTROS, Dalibor HEŘMAN, Jana **VESELÁ**, Radka PROCHÁZKOVÁ, Pavel OSMANČÍK a Petr WIDIMSKÝ. Electrocardiogram changes due to myocardial infarction in a patient with selective His bundle pacing. *Kardiologia Polska*. 2019, **77**(2), 237-237. DOI: 10.5603/KP.2019.0026. ISSN 1897-4279.

IF = 1,2

OSMANČÍK, Pavel, Petr BUDERA, David TALAVERA, Dalibor HEŘMAN, Jana **VESELÁ**, Radka PROCHÁZKOVÁ, Vitalii RIZOV a Petr KAČER. Improvement in the quality of life of patients with persistent or long-standing persistent atrial fibrillation after hybrid ablation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2019. DOI: 10.1007/s10840-019-00546-7. ISSN 1383-875X.

IF = 1,5

b. Bez IF

OSMANČÍK, Pavel, Jana **ŽDÁRSKÁ**, Petr BUDERA a Zbyněk STRAKA. Double-gap-in-roof reentrant tachycardia following surgical thoracoscopic atrial fibrillation ablation. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2015, **15**(3), 172-176. DOI: 10.1016/j.ipej.2015.09.008. ISSN 09726292.

ŽDÁRSKÁ, Jana, Pavel OSMANČÍK, Ivona HOŠKOVÁ, Dalibor HEŘMAN a Lukáš KUČERA. Spectral analysis of atrial components of ablation catheter signals during slow pathway ablation for typical atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Lékař a technika*. 2015, **45**(4), 115-121. ISSN 0301-5491

BUDERA, Petr, Pavel OSMANČÍK, David TALAVERA, Richard FOJT, Anna KRAUPNEROVÁ, Jana **ŽDÁRSKÁ**, Tomáš VANĚK a Zbyněk STRAKA. Thorakoskopická epikardiální ablace fibrilace síní systémem COBRA Fusion jako první část hybridního výkonu. *Rozhledy v chirurgii*. 2017, **96**(5), 203-208

OSMANČÍK, Pavel, Petr BUDERA, Dalibor HEŘMAN, Jana **ŽDÁRSKÁ**, Radka PROCHÁZKOVÁ a Zbyněk STRAKA. The incidence and types of atrial tachyarrhythmias occurring after hybrid ablation procedures. *Cor et Vasa*. 2017, **59**(4), e353-e358. ISSN 1803-7712

HEŘMAN, Dalibor, Pavel OSMANČÍK, Jana ŽĎÁRSKÁ a Radka PROCHÁZKOVÁ. Routine use of intracardiac echocardiography for atrial flutter ablation is associated with reduced fluoroscopy time, but not with a reduction of radiofrequency energy delivery time. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2017, **10**(2). DOI: 10.4022/jafib.1553. ISSN 1941-6911

ČURILA, Karol, Jan ŠMÍDA, Ondřej LEŠETICKÝ, Dalibor HEŘMAN, Petr ŠTROS, Pavel OSMANČÍK a Jana ŽĎÁRSKÁ, Radka PROCHÁZKOVÁ, Petr WIDIMSKÝ. Cost effectiveness analysis of out-patient and remote monitoring of patients after pacemaker replacement from the perspective of the health care payer. *Cor et Vasa*. 2018, **60**(4), e387-e392. ISSN 1803-7712