

UNIVERZITA KARLOVA

3. lékařská fakulta

Kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV



Jméno autora: MUDr. Ing. Karol Čurila, Ph.D.

**Komorová dyssynchronie při trvalé kardiostimulaci,
její hodnocení a ovlivnění v klinické praxi**

Habilitační práce

Praha 2020

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci vypracoval samostatně a použil jsem výhradně citované prameny, literaturu a další odborné zdroje. Současně dávám svolení, aby byla má habilitační práce použita ke studijním účelům.

Prohlašuji, že odevzdaná tištěná verze habilitační práce a verze elektronická nahraná do Studijního informačního systému – SIS 3. LF UK jsou totožné

V Praze dne 30.8.2020

MUDr. Ing. Karol Čurila, Ph.D.

Moje poděkování patří celému kolektivu Arytmologické skupiny Kardiocentra 3. LF UK, Ing. Radce Procházkové a Ing. Janě Veselé, které měly největší podíl na zavádění technologie ultravysokofrekvenčního EKG ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady. Děkuji prim. MUDr. Martinovi Heroldovi a MUDr. Petrovi Štrosovi za podporu při rozvoji a zavádění fyziologické stimulace do klinické praxe. Děkuji prof. MUDr. Petrovi Widimskému DrSc., přednostovi kliniky, za vytvoření prostředí, které umožňuje tvořivou vědeckou práci. Velké poděkování patří Ing. Pavlu Jurákovi a jeho kolegům z Ústavu přístrojové techniky Akademie Věd a MUDr. Petrovi Waldaufovi za inspirativní spolupráci.

Největší poděkování patří mojí rodině; manželce a dceři Zoji a synovi Oliverovi.

Obsah

1	Trvalá kardiostimulace, stimulací indukovaná kardiomyopatie a možnosti omezení jejího rozvoje	8
1.1	Úvod	8
1.2	Stimulací indukovaná kardiomyopatie – definice, patofyziologie.....	8
1.3	„Fyziologická“ dvoudutinová vs jednodutinová kardiostimulace a PICM	9
1.4	Patofyziologie šíření vzruchu v myokardu komor při raménkové blokádě a komorové kardiostimulaci	11
1.5	Redukce výskytu PICM změnou místa stimulace v pravé komoře srdeční	13
1.6	Redukce výskytu PICM pomocí biventrikulární kardiostimulace	16
1.7	Redukce výskytu PICM minimalizací pravokomorové stimulace pomocí softwaru kardiostimulátorů.....	17
1.8	Shrnutí problematiky PICM	17
2	Stimulace převodního systému srdce	18
2.1	Dělení.....	18
2.2	Anatomie	18
2.3	Patofyziologie fyziologické stimulace	19
2.4	Klinická data prokazující benefit fyziologické stimulace	21
2.5	Selektivní a neselektivní stimulace Hisova svazku	23
2.6	Neselektivní stimulace Hisova svazku a myokardiální stimulace parahisální oblasti.....	26
2.7	Vliv neselektivní stimulace Hisova svazku na komorovou synchronii.....	27
2.8	Shrnutí problematiky fyziologické stimulace v klinické praxi	27

2.9	Neselektivní stimulace Hisova svazku s rozvojem PICM – kasuistické sdělení.....	28
3	Možnosti hodnocení dyssynchronie srdečních komor.....	29
3.1	EKG parametry.....	29
3.2	Echokardiografické metody.....	30
3.3	Ultra - vysokofrekvenční EKG	31
3.4	Vývoj technologie ultra-vysokofrekvenčního EKG ve spolupráci mezi 3. LF UK a ÚPT Akademie věd	35
4	UHF-EKG studie porovnávací stimulaci bazálního septa s uchwácením převodního systému a myokardiální stimulaci ostatních lokalit pravé komory srdeční.....	41
4.1	Úvod	41
4.2	Metodika	43
4.3	Výsledky.....	49
4.4	Diskuze.....	59
4.5	Shrnutí výsledků projektu.....	66
5	Literatura.....	67
5.1	Seznam ilustrací.....	78
5.2	Seznam tabulek	81
5.3	Seznam zkratk.....	82
5.4	Seznam příloh.....	84

1 Trvalá kardiostimulace, stimulací indukovaná kardiomyopatie a možnosti omezení jejího rozvoje

1.1 Úvod

Trvalá kardiostimulace je spolehlivou metodou léčby závažných bradyarytmií. V průběhu více než šedesáti let od implantace prvního kardiostimulátoru došlo k ohromnému rozvoji stimulační techniky; zejména ve smyslu miniaturizace přístrojů, jejich hardwarového a softwarového vybavení. Trvalá kardiostimulace již dávno není jenom metodou používanou pouze k udržení dostatečné tepové frekvence k zachování perfuze mozku a ostatních tkání. Moderní kardiostimulátory jsou kromě těchto základních požadavků dnes schopny reagovat např. na potřebu zvýšeného srdečního výdeje akcelerací stimulační frekvence, schopny přenášet data o své funkci „na dálku“, či zlepšovat synchronii srdečních kontrakcí u vybraných nemocných se srdečním selháním. I přes tyto ohromné pokroky, ke kterým došlo zejména v posledních 30 letech, existuje značná část nemocných, u kterých je trvalá kardiostimulace spojena s nepříznivým klinickým průběhem ve smyslu rozvoje srdečního selhání. Tento stav nazýváme stimulací indukovanou kardiomyopatií.

1.2 Stimulací indukovaná kardiomyopatie – definice, patofyziologie

Stimulací indukovaná kardiomyopatie je nejčastěji definována jako pokles ejekční frakce (EF) levé komory srdeční (LKS) v důsledku trvalé kardiostimulace pod 45%, či alespoň o 10% v porovnání se stavem před zahájením pravokomorové stimulace [1]. Její prevalence není přesně známa a v literatuře se nejčastěji uvádí široké rozpětí 9-20% z populace nemocných s trvalým kardiostimulátorem [2, 3]. I když existují některé rizikové faktory, které jsou s ní spojené, do dnešního dne nejsme schopni určit, jestli se u daného pacienta po implantaci kardiostimulátoru rozvine. Nejvyšší riziko je přítomné u nemocných s častou stimulací myokardu pravé komory srdeční a sníženou ejekční frakcí LKS. Je častější u pacientů vyššího věku, s ischemickou chorobou srdeční a širším QRS před trvalou kardiostimulací, či širokým QRS v důsledku trvalé kardiostimulace [4]. Jistou roli může pravděpodobně hrát i doba stimulace [5], i když je samozřejmě otázkou, jestli se jedná o kumulaci škodlivého efektu dávky v čase,

či efekt nárustu počtu výše uvedených rizikových faktorů. Vrchol výskytu stimulací indukované kardiomyopatie byl nejčastěji udáván v období po dvou letech od implantace kardiostimulátoru [3]. Recentní data ale poukazují na mnohem časnější vrchol jejího výskytu, a to již v období do šesti měsíců od začátku stimulace [6]. Jedním z prediktorů spojených s vyšším rizikem budoucího vzniku stimulací indukované kardiomyopatie po tomto období je časná přítomnost poklesu ejekční frakce LKS v souvislosti s kardiostimulací alespoň o 5 %. Častěji k tomu dochází u nemocných s echokardiograficky detekovatelnou dyssynchronií arteficiálně navozených komorových kontrakcí a přítomnost dyssynchronie je spojena s několikrát vyšším rizikem budoucího rozvoje PICM [7, 8].

Patofyziologickým podkladem vzniku stimulací indukované kardiomyopatie je dyssynchronie kontrakcí navozená podrážděním myokardu pravé komory srdeční [4]. Na rozdíl od šíření vzruchu fyziologickou cestou převodního systému, při ní totiž dochází ke zpomalenému vedení depolarizační vlny od místa stimulace do ostatních částí srdečních komor skrze kardiomyocyty. Rychlost tohoto přenosu může být až desetkrát pomalejší oproti fyziologickému vedení, a to vede k opožděné aktivaci volné stěny levé komory srdeční [9]. Následkem je snížení efektivity její práce, protože v okamžiku kontrakce septa je volná stěna ještě relaxována. Naopak v momentě její kontrakce, myocyty mezikomorového septa již relaxují. To způsobuje neefektivní využití energetických zdrojů a vede ke zvýšeným nárokům na práci myokardu volné stěny LKS. Ta na vzniklou situaci může reagovat kompenzační hypertrofií a u některých nemocných může v čase způsobit rozvoj symptomů srdečního selhání s poklesem EF LKS, či bez něj [4]. Tento děj je samozřejmě doprovázen změnami na celulární a subcelulární úrovni [10].

1.3 „Fyziologická“ dvoudutinová vs jednodutinová kardiostimulace a PICM

Vyšší morbidita v souvislosti s pravokomorovou stimulací byla pozorována již od počátků jejího využití v terapii bradyarytmií [11-13]. Ještě před zavedením dvoudutinové stimulace do klinické praxe nebyl výskyt symptomů fibrilace síní či srdečního selhání u nemocných s jednodutinovými stimulátory vůbec zřídka. Symptomy byly pozorovány až u poloviny nemocných se sick sinus syndromem [14]. U podstatné části nemocných bylo předpokládáno příčinou vyšší morbidity a mortality nemocných

s kardiostimulátorem narušení síňokomorové synchronie. Proto se očekávalo, že modernější typy dvoudutinových kardiostimulátorů povedou k redukcí jejich výskytu. V několika malých, observačních studiích byl opravdu pozorován příznivý vliv dvoudutinové stimulace na výskyt fibrilace síní a redukcí mortality [15, 16]. Jak ale prokázala prospektivní, randomizovaná studie CTOPP, u pacientů se symptomatickou bradykardií nevedla dvoudutinová kardiostimulace k redukcí celkové mortality, výskytu mozkových příhod a hospitalizací pro srdeční selhání ve tříletém, ani pětiletém sledování [17, 18]. Podobně ani další studie neprokázaly lepší klinický efekt dvoudutinové stimulace v různých populacích pacientů. První z významných prací na toto téma byla studie MOST, která nepotvrdila superioritu DDD stimulace v redukcí mortality a výskytu CMP i přesto, že ve sledovaném souboru byl pozorován snížený výskyt fibrilace síní, hospitalizací pro srdeční selhání a zlepšení kvality života proti stimulaci jednodutinové [19]. Mezi skupinami byl totiž pozorován významný rozdíl v četnosti stimulace myokardu pravé komory srdeční. Nemocní s pravokomorovou stimulací nad 40 % času měli zhruba třikrát vyšší výskyt srdečního selhání proti nemocným se stimulací méně častou [19]. Tato zjištění narušila koncept „fyziologické stimulace“ jak byla v té době dvoudutinová stimulace často označována. Její příznivý benefit spočívající v obnovení síňo-komorové synchronie byl mitigován nepříznivým efektem myokardiální stimulace na synchronii komorové aktivace a kontrakcí. Jak se následně ukázalo ve studii DAVID, nepříznivé následky pravokomorové stimulace jsou ještě více akcentovány u pacientů s preexistující dysfunkcí LKS. Studie porovnávala výskyt úmrtí a srdečního selhání u pacientů indikovaných k implantaci ICD s EF LKS pod 40% ve dvou skupinách pacientů bez indikace k trvalé kardiostimulaci. Pacientům v první skupině byl implantován přístroj v režimu VVI, 40/min a druhé skupině přístroj schopný akcelerace rytmu v reakci na zátěž v režimu DDD, 70/min. Studie byla předčasně ukončena po zjištění, že myokardiální pravokomorová stimulace vedla ke zhoršení primárního endpointu (úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání) již v době po 12 měsících od implantace přístroje [20]. Podobný fakt byl prokázán i v subanalýze studie MADIT II. V této studii porovnávací vliv ICD a amiodaronu na mortalitu u pacientů s dysfunkcí LKS s EF pod 35%, byl ve skupině léčených ICD zjištěn statisticky hraničně vyšší výskyt srdečního selhání. Pravděpodobným

důvodem byla skutečnost, že zhruba polovina nemocných s ICD používala režim DDD, což vedlo k častější stimulaci pravé komory srdeční oproti ostatním pacientům [21]. Výsledky těchto a několika další prací poukázaly na skutečnost, že myokardiální pravokomorová stimulace je spojena s horším klinickým osudem zejména u nemocných se strukturálně nemocným myokardem. Tento poznatek samozřejmě ovlivnil i doporučení odborných společností, kde u nemocných s poklesem EF LKS je doporučeno implantovat ICD v režimu zamezujícím stimulaci do pravé komory srdeční [22]. Pokud se jedná o nemocného se současnou bradykardií tak je doporučením implantace ICD s možností biventrikulární stimulace k minimalizaci vzniku ventrikulární dyssynchronie [22, 23].

1.4 Patofyziologie šíření vzruchu v myokardu komor při raménkové blokádě a komorové kardiostimulaci

U pacientů se zachovalou EF LKS indikovaných k implantaci kardiostimulátoru, je i v současnosti metodou první volby implantace dvoudutinového kardiostimulátoru s pravokomorovou elektrodou stimulující její myokard. Nicméně v posledních dvaceti letech bylo věnováno velké úsilí k minimalizaci nepříznivých následků pravokomorové stimulace. Ty byly poprvé v literatuře popsány již před zhruba sto lety Wiggersem, který pozoroval méně efektivní srdeční systolu v souvislosti s arteficiální epikardiální pravokomorovou stimulací [24]. Efektivita arteficiálního srdečního stahu byla v jeho experimentu závislá také na místě stimulace. Více efektivní srdeční stah pozoroval při epikardiální stimulaci v oblastech s menší tloušťkou myokardu v oblasti hrotu a méně efektivní stah při stimulaci bazálních částí levé komory srdeční, kde je masa myokardu srdeční stěny větší. Postuloval hypotézu, že tento jev souvisí s časem, který arteficiální impulz potřebuje k dosažení subendokardiálně uloženého převodního systému, aktivace kterého, povede k rychlé depolarizaci zbývajících částí myokardu srdečních komor. Trvalá kardiostimulace se stala efektivní způsobem terapie bradyarytmií od 60. let 20. století. Nicméně trvalo zhruba dalších dvacet let, než se oprostila prvotních starostí týkajících se umístění a spolehlivosti stimulačního systému, optimální technologie elektrod a jejich umístění, životnosti zdroje energie a mnoha dalších. Teprve v 80. letech se začaly postupně obevovat informace týkající se objasnění patofyziologie arteficiální komorové aktivace a srdečního stahu. První

cenné poznatky ohledně propagace depolarizace v srdečních komorách přinesly pionýrské práce Vassalla z let 1984 a 1986 využívající elektrofyziologické mapování při spontánním rytmu u zdravých jedinců, u bloku levého raménka Tawarova či při stimulaci septa a hrotu pravé komory srdeční (PKS) [25-27]. V jedné z nich bylo prokázáno, že 1/ u nemocných s levoraménkovou blokádou je pravá komora aktivována před komorovou levou, 2/ počáteční aktivace endokardu levé komory srdeční u těchto nemocných je opožděná následkem transeptálního přenosu vzruchu, 3/ následná sekvence aktivace levokomorového endokardu je u pacientů s levoraménkovou blokádou heterogenní s ohledem na počet míst vstupu depolarizační vlny do levé komory a na poslední místo levokomorové aktivace a 4/pacienti s anamnézou infarktu myokardu mají mnohem delší dobu aktivace levokomorového endokardu a trvání QRS komplexu než pacienti bez IM v anamnéze. Na základě výše uvedeného bylo konstatováno, že buňky Purkyňova systému pravděpodobně hrají významnou roli v aktivaci levé komory srdeční u nemocných s levoraménkovou blokádou [26]. Další práce této skupiny, která hodnotila vliv místa stimulace a přítomnosti narušeného převodního systému (anamnéza anteroseptálního infarktu myokardu) na charakter šíření depolarizační vlny v levé komoře srdeční přinesla tyto poznatky: 1/ pacienti s anamnézou infarktu myokardu (IM) mají delší dobu aktivace levokomorového endokardu než nemocní bez IM, 2/ čas přenosu vzruchu přes septum je u pacientů se stimulací hrotu LKS kratší než při stimulaci midseptu, 3/ čas aktivace endokardu levé komory srdeční je při stimulaci hrotu delší než při stimulaci midseptu a 4/ celkové trvání QRS komplexu při stimulaci hrotu není závislé na funkčnosti levokomorového distálního převodního systému (anamnéza předního IM). Na základě výše uvedeného bylo s opatrností konstatováno, že při stimulaci septa dochází pravděpodobně k většímu využití distálního převodního systému levé komory srdeční než při stimulaci hrotu, kdy se pravděpodobně podstatná část myokardu levé komory srdeční aktivuje pomalým myokardiálním převodem [27]. Tyto a další experimentální práce na zvířecích modelech v následujících letech přinesla mnoho dalších vědomostí týkající se charakteristiky depolarizace srdečních komor v souvislosti s trvalou kardiostimulací. Získané poznatky byly v roce 2002 sumarizovány Prinznem [28] v přehledovém článku do těchto pravidel:

1/ depolarizační vlna vzniklá aktivací myokardu srdečních komor, nemůže vstoupit do převodního systému skrze Hisův svazek či Tawarova raménka, ale jediné skrze jeho buňky Purkyňových vláken, které formují subendokardiální síť v dolní 1/3 septa a volné stěny LKS s přestupem do papilárních svalů

2/ protože je šíření depolarizační vlny převodem skrze kardiomyocyty 4-10x pomalejší (0,28-1 m/s) než šíření převodním systémem, tak myokardiální stimulace komor vede k její asynchronní aktivaci, t.z. opožděné aktivaci od sebe vzdálených segmentů

3/ šíření podél kardiomyocytů je dvakrát rychlejší (0,75 m/s) než šíření ve směru kolmém na jejich průběh [29]

4/ kardiomyocyty uložené subendokardiálně vedou impulzy 1,7x rychleji než kardiomyocyty ostatních vrstev srdeční stěny [29]

Jediný problém spojený se stimulací myokardu komor není jenom vznik elektrické či mechanické dyssynchronie. Jak bylo v elegantním zvířecím experimentu prokázáno Prinzenem, arteficiální stimulace vede na rozdíl od sinusového stahu nejenom k dyssynchronii elektrické ale i mechanické. Tzv. elektromechanická dyssynchronie (tzn. časový rozdíl mezi elektrickou a mechanickou aktivací určitého segmentu svaloviny levé komory srdeční) je závislá na místě stimulace a je tím větší, čím je daný segment více od místa stimulace vzdálen [30].

1.5 Redukce výskytu PICM změnou místa stimulace v pravé komoře srdeční

Zlatým standardem trvalé kardiostimulace ve 20. století byla stimulace endokardu hrotu pravé komory srdeční, i když bylo zjevné že tento způsob kardiostimulace je nefyziologický a zhoršuje mortalitu a morbiditu pacientů s nemocí sinusového uzlu v porovnání se stimulací síní [14, 31]. Čas, který depolarizační vlna potřebuje při stimulaci hrotu k dosažení převodního systému, je tak dlouhý, že většina myokardu komor se aktivuje pomalým převodem mezi kardiomyocyty [28]. Po stimulaci myocytů hrotu PKS se aktivuje nejdřív zadní oblast septa, pak rychle ostatní oblasti septa pravděpodobně díky aktivaci převodního systému pravého raménka Tawarova. Jako poslední se

aktivuje volná stěna LKS, pravděpodobně v důsledku pomalého transeptálního převodu vzruchu myokardem a segmenty LKS [28]. Tato bifázická aktivace levé komory srdeční, má za následek nerovnoměrné rozložení práce mezi asynchronně aktivovanými částmi myokardu komor s přetížením jejích laterálních oblastí. Porovnáním stimulace hrotu PKS a endokardu levé komory srdeční ve zvířecích experimentech bylo zjištěno, že levokomorová stimulace kteréhokoliv místa vede k lepšímu výkonu levé komory srdeční. Nejlepších výsledků bylo dosaženo při stimulaci endokardu v oblasti hrotu LKS, ale i stimulace baze volné stěny LKS vedla k její lepší funkci v porovnání se stimulací hrotu PKS, a to i přesto, že trvání QRS komplexu bylo delší [32]. Nicméně stimulace endokardu levé komory srdeční nenašla v humánní klinické praxi dodnes uplatnění, zejména z důvodu výskytu závažných tromboembolických komplikací spojených s přítomností stimulační elektrody v systémovém oběhu [33].

Pozornost byla tedy zaměřena k nalezení alternativního místa fixace stimulační elektrody v pravé komoře srdeční. Byla postulována hypotéza, že umístění stimulační elektrody do lokality bližší převodnímu systému levé komory srdeční by mělo vést ke zlepšení aktivace, depolarizace a posléze kontrakce srdečních komor [28]. Nejvíce nadějná lokalita byla i s ohledem na možnosti stabilní polohy stimulační elektrody stimulace septa pravé komory srdeční, ať již tzv. midseptu či oblast vysokého komorového septa, v literatuře nejčastěji označeného jako RVOT [34]. Některé zvířecí studie prokázaly zkrácení trvání QRS komplexu při stimulaci septa v porovnání se stimulací hrotu PKS [28]. Další pozorovaly zlepšení srdečního výdeje či zlepšení kvality života při stimulaci těchto míst v porovnání se stimulací hrotu, a to jak u pacientů se srdečním selháním, či bez něj [35-39]. Stimulace v těchto oblastech měla vést k synchronizaci komorové kontrakce a úpravě funkce LKS v porovnání se stimulací hrotu i když morfologie a trvání QRS komplexu nebyly fyziologické [35, 40-43]. Tato iniciální optimistická data nebyla potvrzena v žádné z prospektivních randomizovaných studií sledujících klinický osud pacientů s kardiostimulátorem [36, 44, 45]. Možných příčin tohoto selhání septální stimulace je několik. Samozřejmě je možné, že stimulace septa pravé komory srdeční nemůže být lepším způsobem trvalé kardiostimulace než stimulace hrotu, protože k aktivaci levé komory srdeční částečně využívá pomalého přenosu vzruchu mezi kardiomyocyty. Sice na rozdíl od stimulace hrotu

PKS, dochází při stimulaci septa k většímu zapojení Purkyňových vláken levé komory srdeční, nicméně je její aktivace oproti pravé komoře zpožděná o čas, který impulz potřebuje k přestupu skrze septum [27]. To se musí projevit v jisté míře mezikomorové dyssynchronie, která může být akcentována u nemocných s nefunkčním systémem Purkyňových vláken v subendokardu levé komory srdeční např. v důsledku předního infarktu myokardu. Další z možností je skutečnost, že stimulovat mezikomorovou přepážku na základě RTG či EKG kritérií není vůbec snadné. V minulosti používána EKG kritéria jsou k posouzení polohy stimulační elektrody značně nespolehlivá [46, 47]. Jak jsme prokázali v práci z našeho pracoviště, ani standardně doporučené používání levé šikmé projekce v průběhu umístění stimulační elektrody, nezajistí její septální polohu. Podstatná část takto umístěných elektrod totiž nekončí v mezikomorovém septu, ale také na přední stěně, či v oblasti anteroseptálního spojení. K jejich správnému umístění do oblasti středního septa, je potřeba použít kromě levé šikmé, také pravou šikmou projekci a elektrodu umístit do středních dvou čtvrtin spojnice kraniální a kaudální kontury srdečního stínu [46].

Největším randomizovaným projektem srovnávajícím stimulaci hrotu a septa pravé komory srdeční byla studie PROTECT PACE, která zařadila do každé skupiny 120 pacientů. Neprokázala mezi nimi žádný rozdíl ve změně EF LKS, srdečního selhání, úmrtí a výskytu fibrilace síní. Navíc bylo zřejmé, že stimulace septa je spojena s delší dobou zákroku a delším časem fluoroskopie než stimulace hrotu. Dále poukázala na skutečnost, že dle echokardiografické kontroly končí značná část stimulačních elektrod mimo septum pravé komory srdeční [45]. Podobné výsledky prokázala menší studie Ženevské skupiny. Zjistili, že pokles EF LKS a vzestup intraventrikulární dyssynchronie je při stimulaci pomocí elektrod umístěných do oblasti přední stěny PKS významnější než při stimulaci středního septa či hrotu PKS, přičemž mezi dvěma posledními není významný rozdíl [44]. Přesné umístění stimulační elektrody do oblasti hrotu či septa pravé komory srdeční může být pro další osud nemocných přitom zcela zásadní, protože ti s elektrodou mimo septum (např. ve volné stěně PKS) vykazují vyšší mortalitu [48].

1.6 Redukce výskytu PICM pomocí biventrikulární kardiostimulace

Za jeden z největších pokroků ve stimulační technice za posledních dvacet let je považována resynchronizační terapie. Její použití je u nemocných s levoraménkovou blokádou a srdečním selháním spojené se zlepšením morbidity i mortality [49, 50]. Dalo by se očekávat, že biventrikulární stimulace je právě tou metodou, která může zabránit vzniku dyssynchronie a rozvoji srdečního selhání u PICM vulnerabilních pacientů. Bohužel prospektivní randomizované studie u nemocných s bradykardií a zachovalou ejekční frakcí neprokázaly její klinický benefit [51, 52]. Důvodů může být několik: 1/ optimální umístění stimulačních elektrod je limitováno anatomií větev koronárního sinu a proto je úspěšnost zákroku v porovnání s pravokomorovou stimulací nižší [52], 2/ metoda je spojena s vyšším rizikem pooperačních komplikací, které snižují klinický benefit [53]. Zajímavou opomíjenou skutečností je, že biventrikulární stimulace nepředstavuje fyziologickou formu aktivace srdečních komor. Dochází při ní totiž ke stimulaci myokardu pravé a levé komory srdeční, která vede k pomalému šíření depolarizační vlny skrze kardiomyocyty. Levokomorová elektroda navíc svým epikardiálním uložením depolarizuje myokard v nefyziologickém vektoru od epikardu k endokardu. Tím biventrikulární stimulace sama osobě vede k jistému stupni dyssynchronie komorové depolarizace, který je nezávislý na charakteru depolarizace komor při spontánním rytmu. Dle práce Ploux a spol. je stupeň komorové dyssynchronie při biventrikulární stimulaci identický u nemocných s úzkým QRS komplexem, nitrokomorovou poruchou vedení, či blokem levého raménka Tawarova. Jestliže biventrikulární stimulace komorovou dyssynchronii u pacientů s levoraménkovým blokem redukuje, tak u nemocných s nitrokomorovou poruchou vedení jí nemění. Nicméně u pacientů se zachovalo komorovou synchronii (s úzkým QRS komplexem), aktivační čas levé komory srdeční prodlužuje. Rozdíl mezi synchronní komorovou aktivací při úzkém QRS komplexu a dyssynchronií navozenou biventrikulární stimulací nazýváme ztraceným potenciálem biventrikulární stimulace [54]. U těchto nemocných může biventrikulární stimulace dokonce zhoršovat jejich klinický osud [55].

1.7 Redukce výskytu PICM minimalizací pravokomorové stimulace pomocí softwaru kardiostimulátorů

Další z možností, jak minimalizovat nepříznivé následky pravokomorové stimulace je redukovat její četnost pomocí prodloužení atrioventrikulárního zpoždění. Může se jednat o fixní či proměnlivé prodloužení intervalu mezi depolarizací síní a stimulací na komorové elektrodě, či změnu stimulačního režimu, s cílem omezit pravokomorovou stimulaci. Předníma výrobci kardiostimulátoru bylo vyvinuto několik algoritmů, které jsou schopny dosáhnout významné redukce pravokomorové stimulace [56]. I když některé z prací prokázaly příznivý efekt na redukcii výskytu srdečního selhání či fibrilace síní zejména u nemocných s onemocněním sinusového uzlu, v jiných tyto klinické benefity pozorovány nebyly [56]. Narušení síňokomorové synchronie je totiž spojené s nepříznivými hemodynamickými následky jako je porucha levomorového plnění, zvýšení tlaku levé síně a přítomnost diastolické mitrální regurgitace [56]. Výsledkem těchto změn může být vyšší výskyt fibrilace síní, či příznaky pacemakerového syndromu u nemocných se značně prodlouženým síňokomorovým převodem [57]. Jak se navíc zdá, u pacientů s redukovanou ejekční frakcí může být význam zachování fyziologického AV převodu ještě větší. Subanalýza MADIT-CRT prokázala, že z terapie pomocí CRT benefitovali mnohem více ti pacienti s nonLBBB morfologií, kteří měli PQ interval delší než 230 ms. U druhé skupiny vedla biventrikulární stimulace dokonce ke zvýšení mortality v porovnání se skupinou s ICD v režimu VVI, 40/min [58]. Zřejmou absolutní limitací algoritmů omezujících pravokomorovou stimulací je nemožnost jejich použití u pacientů s permanentní AV blokádou.

1.8 Shrnutí problematiky PICM

Stimulací indukovaná kardiomyopatie je následek nefyziologické stimulace myokardu pravé komory srdeční jako nejčastějšího způsobu trvalé kardiostimulace. Její příčinou je zpomalená aktivace srdečních komor vedoucí ke vzniku dyssynchronie jejich aktivace a kontrakce. Vzájemně opožděná aktivace jednotlivých segmentů myokardu komor vede u některých pacientů ke zhoršení kontraktilní funkce LKS s možným rozvojem srdečního selhání. Ovlivnění jejího výskytu pomocí změny umístění

stimulační elektrody v pravé komoře srdeční, biventrikulární stimulace či algoritmů omezující stimulaci do pravé komory srdeční nepřineslo očekávaný klinický benefit pro nemocné.

2 Stimulace převodního systému srdce

2.1 Dělení

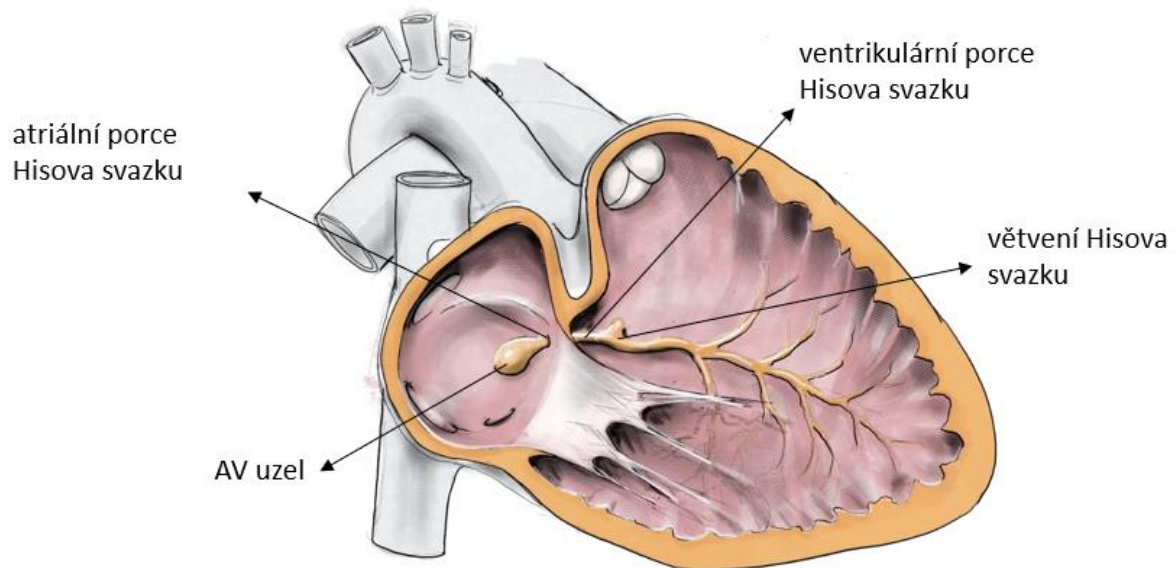
Stimulace převodního systému srdce je nejmodernějším způsobem trvalé kardiostimulace, který si získává svoje místo v klinické praxi v posledních několika letech. V současnosti rozeznáváme dva typy stimulace převodního systému: 1/ stimulace Hisova svazku, 2/ stimulace levého raménka Tawarova/levé části mezikomorového septa s uchvácením Purkyňových vláken.

2.2 Anatomie

I když byla anatomie převodního systému srdce popsána již před více než sto lety, klinicky důležité práce jsou publikovány v posledním období. Převodní systém srdce je tvořen kompaktním AV uzlem a Hisovým svazkem který přechází do pravého a levého raménka Tawarova. AV uzel je struktura ležící ve vrcholu Kochova trojúhelníku, ohraničeného ústím koronárního sinu, Tadarovou šlachou a septálním cípem trikuspidální chlopně. V klasické představě je Hisův svazek kranio-distálním pokračováním AV uzlu a probíhá směrem k vrcholu Kochova trojúhelníku. Tam v místě úponu septálního cípu trikuspidální chlopně penetruje centrální fibrózní těleso a pak probíhá pod bázi membranozního septa (na hřebenu muskulární části mezikomorové přepážky), kde se větví na pravé a levé raménko Tawarovo. Dle této představy tedy úpon septálního cípu trikuspidální chlopně rozděluje Hisův svazek na jeho atriální a ventrikulární porci, podobně jak je tomu u septa membranozního – obr 1. Tato představa je ale značně zjednodušená, protože jak bylo recentně prokázáno, tak ve vztahu AV uzlu, septálního cípu trikuspidální chlopně a membranozního septa existuje značná interindividuální variabilita. Podstatná část jedinců má AV uzel tak vysoko ve vrcholu Kochova trojúhelníku, že u nich prakticky neexistuje atriální část Hisova svazku a zhruba u poloviny nemocných se septální cíp upíná více ventrikulárním směrem a tím pádem u těchto jedinců neexistuje rozdělení membranozního septa

na atriální a ventrikulární část. U těchto pacientů je navíc pozorováno časně větvení Hisova svazku na raménka Tawarova již na úrovni úponu septálního cípu trikuspidální chlopně [59].

Obrázek 1: Schématické znázornění klasické představy AV kondukční osy (autor: Filip Plešinger)



Další variabilita existuje ve vztahu Hisova svazku a membranozního septa, kdy zhruba u poloviny nemocných je Hisův svazek krytý tenkou vrstvou kardiomyocytů a probíhá těsně pod jeho spodním okrajem. U další třetiny nemocných je Hisův svazek vnořen hluboko mezi kardiomyocyty na hřebenu mezikomorové přepážky a jeho vztah s membranozním septem není definován tak jasně jak u prvního typu. A nakonec u zhruba pětiny jedinců probíhá Hisův svazek na membranozním septu a není pokryt kardiomyocyty – tzv. „nahý“ Hisův svazek [60]. Všechny tyto skutečnosti mají klinický význam a jejich znalost je nevyhnutná ke správné interpretaci nálezů v průběhu stimulace Hisova svazku při implantaci kardiostimulátoru.

2.3 Patofyziologie fyziologické stimulace

Rozměry Hisova svazku s jeho délkou 1,5-2,5 cm a šířkou 2-3 mm a jeho snadná identifikace v průběhu elektrofyziologického vyšetření pomocí zobrazení jeho signálů umožňují umístit a fixovat stimulační elektrodu do jeho libovolné části u většiny pacientů. Tímto způsobem lze teoreticky zabezpečit depolarizaci myokardu komor skrze převodní systém zejména u nemocných s onemocněním

sinusového uzlu a intranodální poruchou AV převodu. Prakticky je ale možné úspěšně stimulovat Hisův svazek i u většiny nemocných s infrahisální poruchou převodu ve smyslu raménkových blokad. Již v 70. letech 20. století byla totiž popsána možnost korekce arteficiálně navozeného bloku levého raménka Tawarova pomocí stimulace distálního Hisova svazku. Tento jev byl označen termínem longitudinální disociace buněk Hisova svazku, která znamená že vlákna pro pravé a levé raménko Tawarovo jsou funkčně diferencována již uvnitř svazku [61]. Tohoto poznatku se využívá v klinické praxi, kdy raménkové blokady korigujeme stimulací Hisova svazku za místem bloku, či dokonce před jeho umístěním, pomocí uchvácení buněk za místem bloku s využitím vyššího stimulačního výdeje. Jak bylo recentně prokázáno Upadhyaem a kol [62], zhruba dvě třetiny skutečných levoraménkových blokad se nachází uvnitř Hisova svazku. Dle naší klinické zkušenosti je lze korigovat stimulací Hisova svazku s přijatelnými hodnotami výdeje na stimulační elektrodě. U zbývajících třetiny nemocných s levoraménkovou blokádou uvnitř kmene levého raménka Tawarova lze použít techniku stimulace levého raménka Tawarova, či stimulace subendokardiální vrstvy myokardu na levé straně septa [63, 64]. U obou postupů je cílových struktur dosaženo transeptálním přístupem, kde je stimulační elektroda nejdříve umístěna do oblasti pravého midseptu (oblast apikálním směrem od od Hisova svazku, pod průběhem crista supraventricularis pravé komory srdeční). Postupnou rotací stimulační elektrody je její hrot zanořován do hloubky mezikomorové přepážky, za monitorace morfologie stimulovaného QRS komplexu a odporu na stimulační elektrodě až do okamžiku dosažení stimulovaného QRS komplexu s morfologií pseudobloku pravého raménka Tawarova [65]. U přímé stimulace levého raménka Tawarova stimulační impulz aktivuje levou komoru prográdně skrze Purkyňova vlákna a pravou komoru skrze pravé raménko Tawarovo, do kterého putuje retrográdně z levého raménka. Při stimulaci myokardu levé subendokardiální oblasti jsou primárně aktivovány kardiomyocyty v levé subendokardiální oblasti mezikomorové přepážky a poté depolarizační vlna vstupuje do Purkiňových vláken levého raménka Tawarova, skrze které aktivuje levou komoru srdeční. Pravá komora srdeční je pak aktivována opožděně fúzí dvou depolarizačních vln – první je tvořena pomalým převodem mezi

kardiomyocyty ve směru levá strana septa – pravá strana septa a pravá komora. Druhá depolarizační vlna aktivuje pravou komoru skrze pravé raménko Tawarovo [66].

2.4 Klinická data prokazující benefit fyziologické stimulace

Fyziologická trvalá kardiostimulace vede ke zlepšení elektrokardiografických, echokardiografických a klinických ukazatelů v porovnání se stimulací myokardu pravé komory srdeční. V několika pracích bylo opakovaně prokázáno, že redukce trvání QRS komplexu, v současnosti pořád nejpoužívanějšího parametru k hodnocení komorové dyssynchronie, je při stimulaci Hisova svazku či levého raménka superiorní v porovnání se stimulací hrotu či septa pravé komory srdeční [67, 68]. Podobně bylo prokázáno, že stimulace Hisova svazku vede k redukci parametrů inter- a intraventrikulární mechanické dyssynchronie hodnocené pomocí echokardiografických parametrů či metod nukleární medicíny [69, 70]. Do dnešního dne nemáme data z klinických prospektivních randomizovaných klinických studií, která by porovnávala efekt stimulace Hisova svazku proti myokardiální stimulaci pravé komory srdeční. Evidence se nejvíce opírá o data získaná z retrospektivní analýzy publikované Abdelrahmanem v 2018. Porovnal výskyt primárního endpointu (hospitalizace pro srdeční selhání, nutnost upgradu na biventrikulární stimulaci a úmrtí) mezi skupinou více než 300 pacientů stimulovaných do oblasti Hisova svazku proti víc než 400 pacientům s podobnými klinickými charakteristikami a stimulací hrotu či septa pravé komory srdeční. V první skupině došlo k statisticky významné redukci primárního endpointu oproti skupině se stimulací do pravé komory srdeční. Většina tohoto rozdílu vznikla v důsledku podstatné redukce hospitalizací pro srdeční selhání, a to zejména u nemocných, kteří byli stimulováni do pravé komory více než 20% času. U pacientů s méně častou stimulací srdečních komor nebyl pozorován v hodnocených ukazatelích žádný rozdíl [71]. Možnost využít stimulaci Hisova svazku ke korekci raménkových blokády může mít velký význam u pacientů se srdečním selháním, indikovaných k resynchronizační terapii. I přes značný pokrok ve vývoji stimulační techniky v posledních 20 letech, 30-40% z těchto nemocných z biventrikulární stimulace neprofituje [72]. První publikovaná data ukázala, že stimulace Hisova svazku u těchto nemocných je možná, a je spojená s významnou redukcí trvání QRS komplexu a zlepšení ejekční frakce LKS v krátkodobém sledování. Toho bylo dosaženo za

cenu delších operačních výkonů a energie nutné k dosažení korekce bloku byly také vyšší, než je tomu u biventrikulární stimulace [73]. Retrospektivní analýza většího souboru pacientů se srdečním selháním stimulovaných do oblasti Hisova svazku u heterogenní skupiny nemocných (nonrespondéři na biventrikulární stimulaci, neúspěch implantace levokomorové elektrody, tachyfibrilace síní před ablací AV junkce a pacienti se stimulací indukovanou kardiomyopatií) také prokázala značnou redukci trvání QRS komplexu, impresivní vzestup ejekční frakce LKS a zlepšení klinických potíží sledovaných nemocných [74]. Stimulace Hisova svazku se na několika málo pracovištích ve světě stala alternativní metodou léčby pacientů se srdečním selháním, u kterých nebylo možné dosáhnout efektivní biventrikulární stimulace. Tyto povzbudivé výsledky vedly k designování pilotního prospektivního randomizovaného projektu porovnávajícího vliv stimulace Hisova svazku a biventrikulární stimulace u nemocných s levoraménkovou blokádou a srdečním selháním – His-SYNC. Primárním endpointem bylo zlepšení ejekční frakce levé komory srdeční po šesti měsících sledování. Do studie bylo zařazeno 41 nemocných se srdečním selháním a levoraménkovou blokádou dle doporučení AHA/ACC. Jak on treatment, tak intention to treat analýza prokázala podobný efekt obou léčebných postupů na zlepšení ejekční frakce levé komory srdeční [75, 76]. Výsledek nesplnil očekávání investigátorů, kteří při designování studie předpokládali 20% zlepšení ejekční frakce LKS v rameni se stimulací Hisova svazku proti stimulaci biventrikulární a z tohoto pohledu byla studie zklamáním. Jejím nesporným přínosem ale byl její design, který poukázal na úskalí obou typů stimulace použitých ve studii. V projektu byl povolen přestup mezi rameny, a to tehdy, pokud u pacienta stimulace Hisova svazku nevedla ke zkrácení trvání QRS komplexu alespoň o 20% či pod 130ms, či v situaci kdy nebyla dostupná vhodná laterální či posterolaterální větve koronárního sinu. Výsledkem bylo, že 48% pacientů z větve se stimulací Hisova svazku bylo stimulováno biventrikulárně a 26% nemocných s nevhodnou větví koronárního sinu bylo stimulováno do oblasti Hisova svazku. Nejčastějším důvodem selhání stimulace Hisova svazku byla nemožnost dosáhnout korekce levoraménkového bloku [75]. U většiny nemocných byla příčinou selhání nitrokomorová porucha vedení, která je pravděpodobně způsobena poruchou vedení vzruchu v nižších etážích převodního systému či mezi kardiomyocyty. Tyto nemocní jsou běžně

indikováni k resynchronizační terapii pomocí biventrikulární stimulace a z této skupiny nemocných bohužel pochází i největší podíl nonresponderů na terapii. Pacienti s poruchou převodu pod úrovní Purkyňových vláken tvoří až 1/3 nemocných s levoraménkovou blokádou dle definice AHA/ACC. Bohužel kritéria definice levoraménkového bloku na základě morfologie QRS komplexu jsou k odlišení nemocných s centrální a periferní blokádou nedostatečná [62].

2.5 Selektivní a neselektivní stimulace Hisova svazku

Při stimulaci Hisova svazku i levého raménka Tawarova může dojít minimálně ke dvěma způsobům komorové aktivace, a to na základě vztahu umístění hrotu stimulační elektrody k buňkám převodního systému. Hisův svazek je od okolní tkáně izolován fibrózní pochvou, a tak k jeho aktivaci nemůže dojít přestupem depolarizační vlny z okolních kardiomyocytů. Hrot stimulační elektrody může být umístěn uvnitř svazku Hisova svazku - intrahisálně či v kardiomyocytech bazálního septa v jeho těsné blízkosti – parahisální umístění. V prvním případě dojde při stimulaci s nízkým výdejem k aktivaci obou srdečních komor exkluzivně cestou buněk převodního systému a stimulovaný QRS komplex je u nemocných bez raménkové blokády téměř identické morfologie jak QRS komplex spontánního rytmu. Po stimulačním artefaktu následuje izoelektrická linie a interval od stimulu do začátku QRS komplexu je podobný změřenému HV intervalu. Tento způsob stimulace nazýváme selektivní stimulací Hisova svazku [77]. Při navýšení stimulačního výdeje dojde k současnému uchvácení jak buněk Hisova svazku, tak okolních kardiomyocytů a komory se aktivují jak pomocí pomalého přenosu mezi kardiomyocyty, tak rychlým šířením vzruchu buňkami Tawarových ramének a Purkyňových vláken. Myocytární šíření vzruchu nastává prakticky okamžitě po arteficiálním stimulu a oblast jím aktivovaná bude závislá na době za kterou vzruch dosáhne myokard komor rychlým vedením skrze převodní systém (zhruba odpovídá změřenému HV intervalu). Čím bude tato doba delší, tím větší podíl kardiomyocytů komor bude aktivován pomalým myocytárním přenosem s možnou vyšší mírou komorové dyssynchronie. Tento způsob komorové aktivace, který nazýváme neselektivní stimulací Hisova svazku, způsobuje přítomnost vlny pseudo-delta v QRS komplexech (je tím větší, čím je delší naměřený HV interval v místě stimulace), za stimulačním artefaktem tedy není přítomná izoelektrická linie a stimulovaný QRS

komplex je odlišný od QRS komplexu spontánního rytmu, i když orientace srdeční osy by měla zůstat zachovaná [77] – obrázek 2. Pokud je elektroda umístěna parahisálně, tak při stimulaci s nízkým výdejem dochází k uchvácení kardiomyocytů bazálního septa a pomalé myokardiální propagaci depolarizační vlny do pravé komory a skrze septum – čistá myokardiální parahisální stimulace komor. Morfologie QRS komplexu je podobná stimulaci ostatních septálních lokalit. Při navýšení stimulační energie pak dochází k současnému uchvácení kardiomyocytů septa a buněk Hisova svazku, to znamená neselektivní stimulaci Hisova svazku s EKG obrazem popsaným výše – obrázek 3.

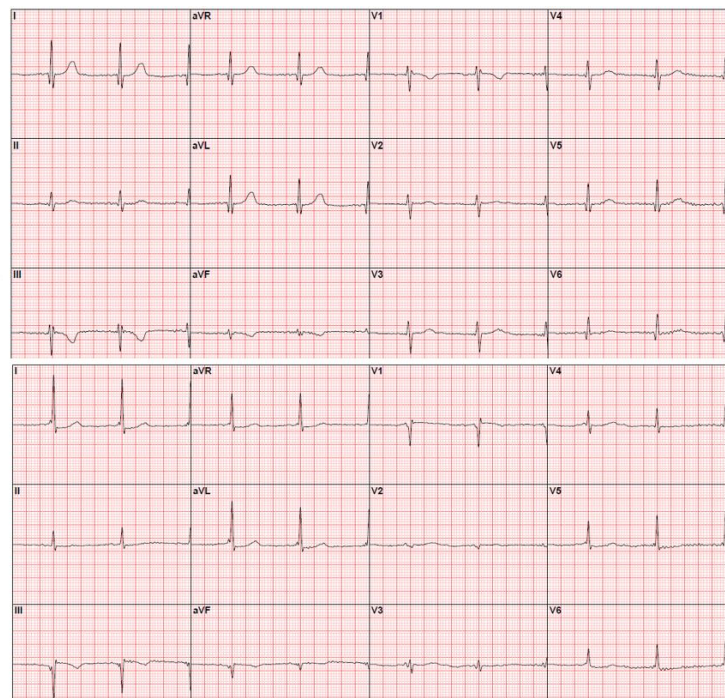
Obrázek 2: Příklad intrahisální pozice stimulační elektrody se selektivním typem stimulace Hisova svazku při nízkém výdeji a neselektivním uchvácením komor při stimulaci s vyšším výdejem.

Intrahisální poloha elektrody

selektivní stimulace
Hisova svazku



neselektivní stimulace
Hisova svazku



Selektivní typ uchvácení komor je častý zejména pokud je stimulační elektroda umístěna v atriální či anulární části Hisova svazku. Tato lokace je i v současnosti mnoha operátory preferována z důvodu jasně synchronní aktivace srdečních komor při štíhlém QRS komplexu. Další teoretickou výhodou je nepřítomnost interference stimulační elektrody s cípy trikuspidální chlopně [78].

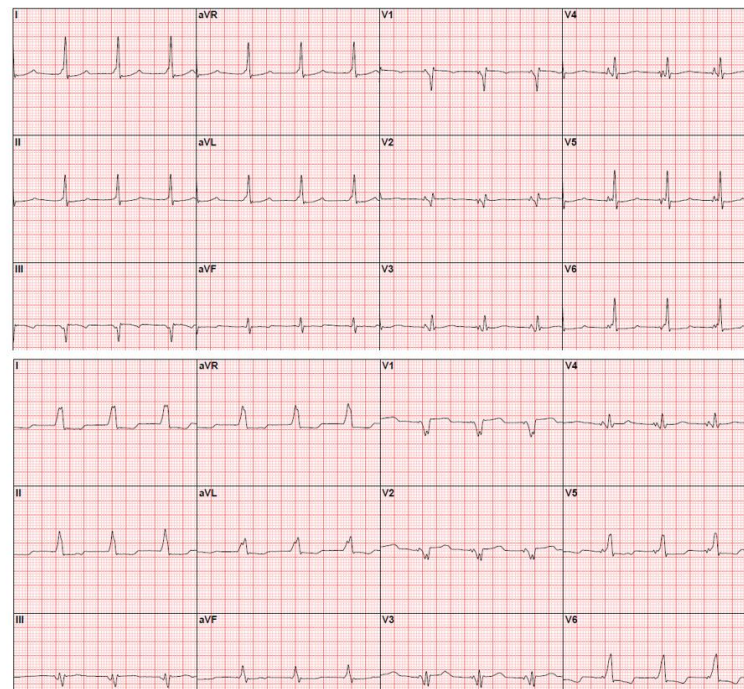
Obrázek 3: Příklad parahisální pozice stimulační elektrody s myokardiálním uchvácením komor při nízkém výdeji a neselektivní stimulací Hisova svazku při stimulaci s vyšším výdejem.

'Parahisální' poloha elektrody

neselektivní stimulace
Hisova svazku



stimulace myokardu
parahisální oblasti



Jedná se ale o oblast chudou na kardiomyocyty, s velkým množstvím vaziva, protože je ohraničena membranozním septem kraniálně, úponem septálního cípu trikuspidální chlopně apikálně a centrálním fibrózním tělesem dorsálně. Fixace elektrody je v této lokalitě obtížnější, hodnoty amplitudy komorového signálu jsou nižší vzhledem k relativní větší vzdálenosti k masě kardiomyocytů komor a také stimulační prahy jsou obvykle vyšší v porovnání se stimulací myokardu pravé komory srdeční [71]. Jak prokázaly retrospektivní analýzy souborů nemocných z let 2010-2018, tento způsob stimulace pravděpodobně redukuje výskyt stimulací indukované kardiomyopatie, nicméně cenou je vyšší riziko reintervence na stimulační elektrodě – 5-7,5 % [79]. V prosinci 2018 byla představena stimulace distálního Hisova svazku s umístěním elektrody do jeho ventrikulární části [80]. V prezentovaném souboru nemocných bez raménkové blokády bylo dosaženo vysoké úspěšnosti správného umístění elektrody, dobrých parametrů sensingu, stimulačního prahu i stability elektrody s minimálním rizikem reintervencí na stimulační elektrodě. Tato lokalita poskytuje možnost dostatečně fixovat elektrodu do masy kardiomyocytů a tím dosáhnout její dobré stability. Vzhledem k tomu, že je AV kondukční osa

(Hisův svazek a raménka Tawarova) u většiny nemocných v této lokalitě již uložena v hloubce mezi svalovými buňkami bazálního septa, je pravděpodobná častá parahisální pozice hrotu stimulační elektrody s neselektivním typem komorové stimulace. Ten je, jak bylo výše uvedeno, spojen s rozšířením QRS komplexu v důsledku přítomnosti pseudo-delta vlny a někdy s morfologií k nerozeznání od myokardiální stimulace parahisální oblasti. Mohl by tedy vést ke vzniku dyssynchronie komorových kontrakcí, podobně jak to bylo pozorováno u některých pacientů s komorovou preexcitací v důsledku přítomnosti síňokomorové spojky, u kterých došlo k rozvoji srdečního selhání [81].

2.6 Neselektivní stimulace Hisova svazku a myokardiální stimulace parahisální oblasti

U většiny nemocných postačuje k odlišení neselektivní stimulace Hisova svazku a myokardiální stimulace parahisální oblasti provedení manévru se snižováním stimulační energie. Pokud při nižším stimulačním výdeji dojde k rozšíření QRS komplexu a změně jeho morfologie, tak se jedná o změnu z neselektivní stimulace na stimulaci myokardiální. Asi u 10% pacientů je stimulační práh Hisova svazku a septálního myokardu identický a proto výše pospaný manévr selhává [82]. U těchto nemocných lze k diferenciaci obou typů komorové aktivace použít programovou stimulaci Hisova svazku. Ta vychází z předpokladu, že při neselektivní stimulaci dochází k excitaci dvou tkání s různou refrakterní periodou. Tudíž při aplikaci extrastimulu se zkracující se refrakterní periodou dojde při stimulaci pod refrakterní periodou jedné ze stimulovaných tkání k excitaci pouze druhé z nich. Obvykle je refrakterní perioda Hisova svazku vyšší než myokardu septa, a tak dojde při aplikaci extrastimulu se správným zpožděním ke změně QRS komplexu z neselektivní stimulace na stimulaci myokardiální [82]. Další možnost je použít EKG parametry odvozené z 12-svodového EKG a využít algoritmus, na validaci kterého jsme se podíleli v roce 2019 [83]. Spočívá v posouzení přítomnosti zářezů/změny sklonu QRS komplexu (notch/slur) ve svodech I či V4-V6 a trvání aktivačního času LKS od stimulace ve svodu V6 (LVAT). Pokud jsou ve svodech I, V4-V6 přítomné popsané změny, či je LVAT > 110 ms, tak se jedná o stimulaci myokardu v parahisální oblasti a nikoliv o neselektivní stimulaci Hisova svazku s vysokou senzitivitou a specificitou.

2.7 Vliv neselektivní stimulace Hisova svazku na komorovou synchronii

Srovnání mechanické synchronie komor při selektivní a neselektivní stimulaci Hisova svazku pomocí echokardiografie publikoval Catanzariti již v roce 2006. Prokázal, že oba typy stimulace Hisova svazku zachovávají inter- a intraventrikulární synchronii, na rozdíl od myokardiální stimulace hrotu pravé komory srdeční [69]. Podobné výsledky byly dosaženy porovnáním obou způsobů stimulace Hisova svazku proti stimulaci septa pomocí SPECT MPI v práci Zhanga a kol. Prokázali, že jak selektivní, tak neselektivní stimulace Hisova svazku jsou spojené s podobnými parametry levokomorové mechanické synchronie. Ty byly mnohem horší jak při myokardiální stimulaci parahisální oblasti, tak při stimulaci mezikomorového septa [70]. Pravděpodobně se nikdy nedočkáme prospektivní klinické studie porovnávající oba způsoby stimulace. Nicméně retrospektivní analýza velkého souboru nemocných s oběma typy stimulace Hisova svazku neprokázala statisticky významné rozdíly ve výskytu úmrtí a počtu hospitalizací pro srdeční selhání [84].

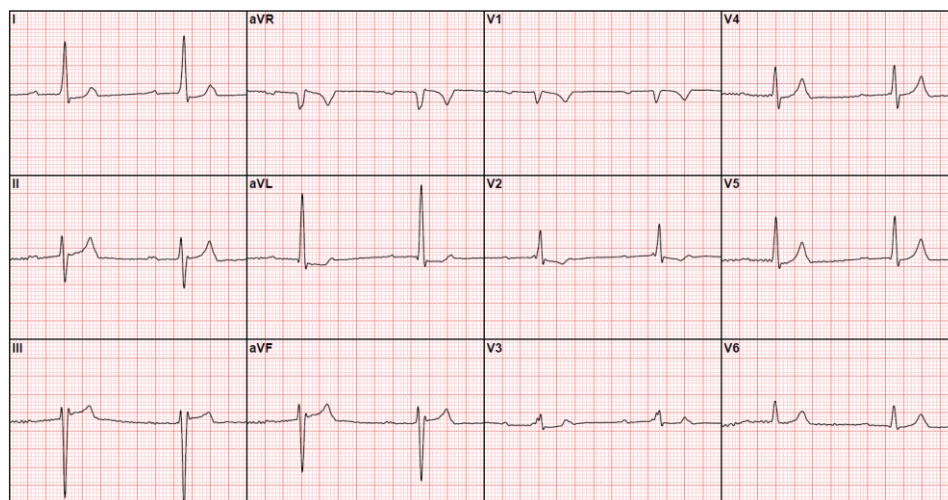
2.8 Shrnutí problematiky fyziologické stimulace v klinické praxi

Stimulace Hisova svazku a oblasti levého raménka Tawarova představují více fyziologický způsob komorové stimulace v porovnání s myokardiální stimulací pravé či levé komory srdeční. Dostupná data prokazují klinický benefit stimulace Hisova svazku na redukci výskytu srdečního selhání u nemocných, kteří jsou stimulováni často. Současně byl ale u těchto nemocných pozorován vyšší výskyt reintervencí na stimulační elektrodě, a to zejména z důvodu její fixace v oblasti s velkým podílem fibrózního vaziva. Tento nedostatek je možné vyřešit umístěním stimulační elektrody do oblasti distálního Hisova svazku, kde se dá ale očekávat častější výskyt neselektivního typu komorové aktivace s rozšířením QRS komplexu. Existující data hodnotící vliv tohoto typu stimulace na komorovou dyssynchronii neprokazují jeho škodlivý vliv na komorovou dyssynchronii či vznik srdečního selhání v hodnocených populacích pacientů.

2.9 Neselektivní stimulace Hisova svazku s rozvojem PICM – kasuistické sdělení

I přes to, že je neselektivní stimulace Hisova svazku považována za způsob fyziologické stimulace srdečních komor, tak existují pacienti, u kterých může být tento způsob stimulace spojen se srdečním selháním. Bylo tomu tak i u jednoho z našich pacientů, kterému byl implantován kardiostimulátor v dubnu 2019 pro AV blokádu II. stupně 2:1 – EKG na obrázku 4.

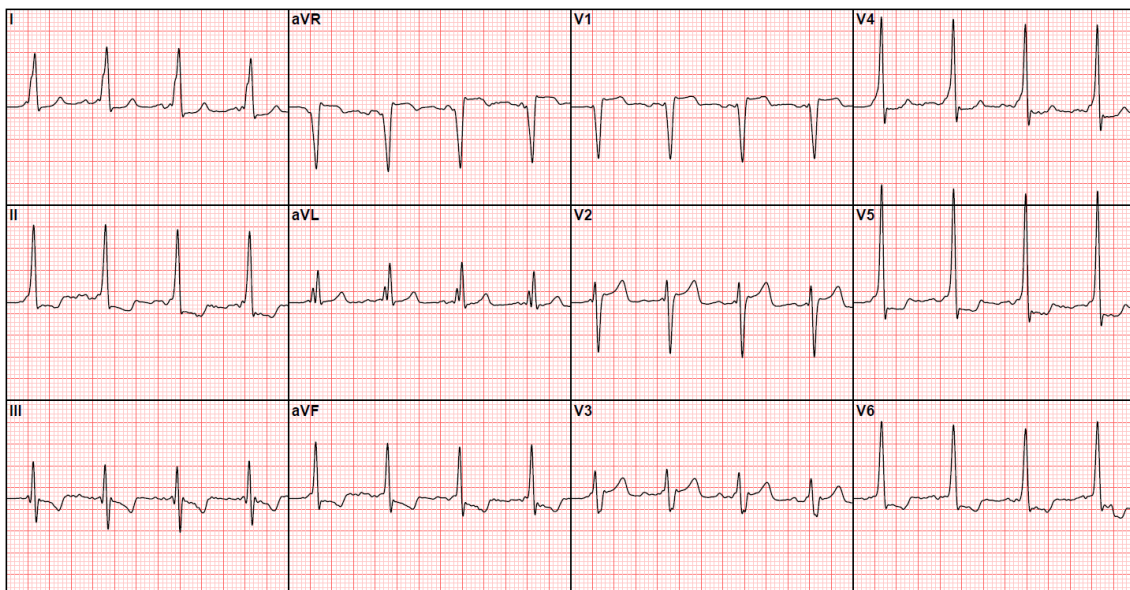
Obrázek 4: EKG s AV blokádou 2:1 během spontánního rytmu



Jednalo se o diabetika a hypertonika s echokardiografickým nálezem nedilatované, koncentricky hypertrofické LKS (EDD 54 mm, stěny LKS 12 mm), s její normální ejekční frakcí. Pacientovi byla zaveden DDD kardiostimulátor (St. Jude Medical Assurity, Abbott, USA) s komorovou elektrodou (Select Secure 3830, Medtronic, USA) fixovanou v parahisální oblasti pravé komory srdeční. Neselektivní typ stimulace při výdeji nad 1V na 0,4 ms vedl k rozšíření QRS komplexu s pseudodelta vlnou dosahující 50% výše amplitudy QRS komplexu ve svodu I – obr 5. Neselektivní typ stimulace Hisova svazku byl potvrzen programovou stimulací Hisova svazku [82].

Při kontrole za šest měsíců od implantace byl nemocný bez potíží, echokardiografické vyšetření ale prokázalo zvětšení průměru LKS (EDD 60 mm) s poklesem její ejekční frakce na 45-50% při atypickém pohybu bazální části septa a spodní stěny charakteru dyskinezy.

Obrázek 5: Neselektivní typ stimulace Hisova svazku s rozšířením QRS komplexu na 160 ms a prominující vlnou delta zejména ve svodu I



Nemocný byl referován k provedení selektivní koronarografie, které byla s normálním nálezem na koronárních tepnách. Protože u nemocného došlo k dalšímu poklesu EF LKS na 35% (EDD 65 mm) a známek levostranné kardiální insuficience (také elevace NTproBNP z 340 na 1441 ng/l) tak byl zaléčen léčbou srdečního selhání a byl objednan k resynchronizační terapii.

3 Možnosti hodnocení dyssynchronie srdečních komor

3.1 EKG parametry

Nejpoužívanější metodou k hodnocení dyssynchronie kontrakcí levé komory srdeční je měření trvání QRS komplexu, který na 12 svodové EKG křivce reflektuje depolarizaci srdečních komor. Jedná se o běžně používaný parametr, na který např. spoléhala většina studií prokazující efekt resynchronizační terapie u nemocných se srdečním selháním. Na základě jejich výsledků je pevně zakomponovaný do současných doporučení k resynchronizační terapii [85]. I když by se mohlo zdát, že se jedná o parameter optimální, není to úplně tak. Problémem měření trvání QRS je samotná metodika měření. Různorodá klinická praxe jednotlivých pracovišť, vede k tomu že udávané hodnoty trvání QRS komplexu jsou obtížně reprodukovatelné. Je až s podivem, že metodika měření QRS komplexu byla za

posledních dvacet let revokována pouze v doporučením ACC/AHA, která definují trvání QRS komplexu od začátku výchyly v prvním svodu, do poslední výchyly v posledním z 12 svodů – to znamená tzv. globální QRSd [86]. I když je tento způsob měření trvání komplexu QRS v současnosti preferován, jeho nevýhodou je nepraktičnost jeho použití v klinické praxi z 12-svodového EKG. Samotné měření trvání QRS komplexu vykazuje značnou intra- i interindividuální variabilitu i mezi zkušenými specialisty [87] a podobně variabilní výsledky jsou dosaženy i při spoléhání se na digitální změření QRS komplexu automatickým softwarem [88]. Výpovědní hodnota trvání QRS komplexu pro detailní posouzení komorové dyssynchronie není ani dnes jasná. V informaci, kterou zobrazuje je obsažena depolarizace pravé i levé komory srdeční, bez možnosti podrobného posouzení jejich vlivu na výslednou délku QRS komplexu. Např. studie hodnotící vliv epikardiální stimulace levé komory srdeční, neprokázala závislost mezi trváním QRS komplexu a výkonem levé komory srdeční při stimulaci její baze a hrotu ve zvířecím experimentu [89].

Problematická validita a reliabilita měření trvání QRS komplexu vedla k hledání nových způsobů hodnocení dyssynchronie srdečních komor. Jedním z nových parametrů je QRS area jako součet ploch pod křivkou QRS komplexu, která vykazuje dobrou korelaci s klinickými daty a je méně zatížena chybou měření [90]. Nicméně výsledná hodnota vypovídá málo o charakteru poruchy vedení (RBBB vs LBBB). K dalším možnostem posouzení dyssynchronie komorové aktivace slouží modernější postupy, jako např. ECG belt či ECGi. Jejich nevýhodou je pracnost a časová náročnost. Navíc je ECGi spojené s nutností využití dat z CT snímku hrudníku, což ještě více znesnadňuje jeho klinické využití [91].

3.2 Echokardiografické metody

Mezi základní způsoby umožňující hodnotit mechanickou komorovou dyssynchronii patří echokardiografie. Rozlišujeme dyssynchronii mezikomorovou a nitrokomorovou. První z nich chápeme jako rozdíl mezi aktivací/kontrakcí pravé a levé komory srdeční. Intraventrikulární dyssynchronie je chápána jako porucha sekvence aktivace jednotlivých segmentů levé komory srdeční vedoucí k opožděné aktivaci některých z nich. Mezi nejčastěji používaný způsob hodnocení interventrikulární

dyssynchronie patří mezikomorové mechanické zpoždění, které se měří jako rozdíl mezi otevíracím časem aortální a pulmonální chlopně. Za normální hodnoty se považuje rozdíl otevíracích času uvedených chlopní do 20 ms, hodnoty nad 40 ms jsou považovány za jasně patologické [92]. Další možností hodnocení využití mezikomorové dyssynchronie je použití tkáňového dopplerovského vyšetření k posouzení rozdílů v dosažení vrcholné systolické rychlosti mezi laterálním trikuspidálním a mitrálním anulem ve čtyřdutinové projekci. Nejjednodušší metodou hodnocení nitrokomorové dyssynchronie LKS je využití M-módu ke změření rozdílu mezi maximální kontrakcí septa a zadní stěny levé komory srdeční. Prvotní data poukazovala na výbornou senzitivitu a přesnost metody k predikci reverzní remodelace levé komory srdeční a klinického responderství u pacientů podstupujících CRT [93]. V dalších studiích nebyly bohužel tyto výsledky potvrzeny [94]. K hodnocení levokomorové dyssynchronie lze použít i dopplerovské zobrazení tkání, které zobrazuje rychlost pohybu myokardu ve zvoleném segmentu. Za patologické hodnoty intraventrikulární dyssynchronie se považuje rozdíl v čase mezi dosažením maximální rychlosti dvou segmentů větší než 65 ms [92]. Nakonec, poslední často používanou možností hodnocení nitrokomorové dyssynchronie je tzv. speckle tracking. Jedná se dvourozměrnou techniku hodnocení bodů/skvrn (speckle) vznikajících odrazem ultrazvuku při průchodu tkání, které jsou identifikovány speciálním softwarem. Hodnocením změny deformace (strain) odpovídající tkáně a rychlosti deformace (strain rate) ve dvou rovinách lze posuzovat míru synchronie kontrakce jednotlivých segmentů levé komory srdeční. Podobně jako u všech ostatních echokardiografických metod hodnocení dyssynchronie levé komory srdeční, je i tato metoda limitována vyšetřitelností nemocného a jistou mírou intra a interindividuální variability hodnocení [92]. Přestože mají echokardiografické postupy hodnocení komorové dyssynchronie uvedené limitace, i tak představují spolehlivé metody s klinicky relevantní informací u většiny nemocných.

3.3 Ultra - vysokofrekvenční EKG

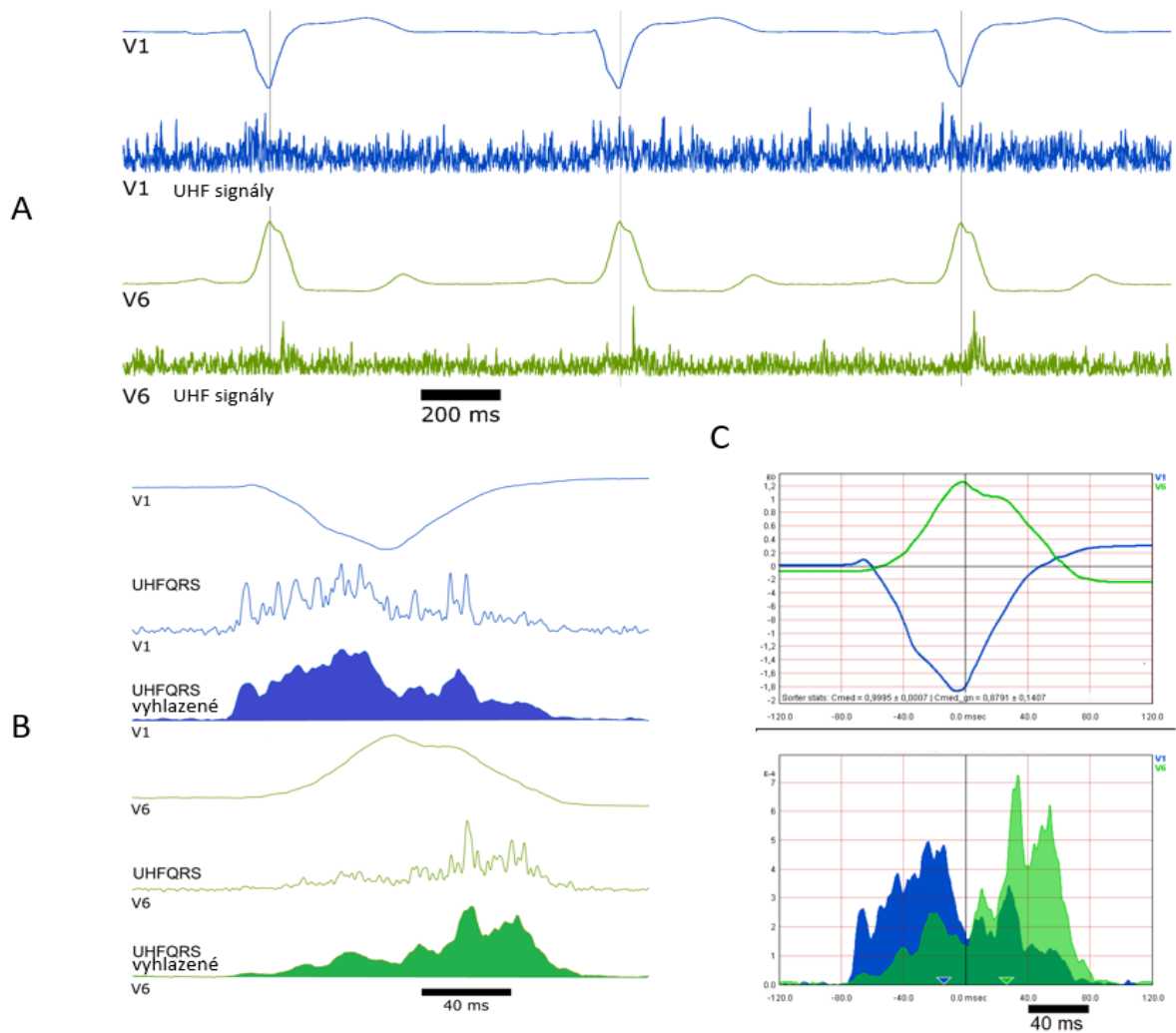
V roce 2017 byla představena revoluční metoda zobrazení depolarizace srdečních komor pomocí ultra-vysokofrekvenčního EKG [95]. Myšlenka snímání a zobrazení EKG ve vyšších frekvencích byla tou dobou již známá a zkoumaná zejména v souvislosti s možností hodnocení přítomnosti klinické či subklinické

ischemie myokardu [96]. Inovace představeného přístupu spočívala ve využití vysokofrekvenčního EKG k zobrazení detailního průběhu depolarizace srdečních komor. Cílem bylo ho použít k posouzení dyssynchronie komorové aktivace při spontánním rytmu či arteficiální stimulaci. Na rozdíl od standardního EKG, které zpracovává signály myokardiální depolarizace ve frekvencích do 100 Hz, vysokofrekvenční a ultra-vysokofrekvenční EKG pracuje ve frekvencích 150-250 Hz (HF-EKG), respektive 150-1000 Hz (UHF-EKG). Charakter šíření vysokofrekvenčních složek, které vznikají zejména ve fázi 0 akčního potenciálu kardiomyocytů je značně odlišný od složek nízkofrekvenčních. V perimyokardiální tkáni totiž dochází k jejich rychlému amplitudovému útlumu. Díky tomu je možné pomocí povrchových EKG elektrod zobrazit a rozlišit myokardiální aktivitu různých oblastí myokardu komor. Například elektroda umístěná nad oblast svodu V6, bude zobrazovat dominantně aktivitu myokardu boční stěny levé komory srdeční, kdežto elektroda umístěná v oblasti svodu V1, bude snímat průběh depolarizace volné stěny pravé komory srdeční. Příklad zobrazení QRS komplexu ve svodu V1 a V6 pomocí standardního a vysokofrekvenčního EKG v pásmu 500-1000 Hz je zobrazen na obrázku 6.

Důležitá je skutečnost, že amplituda vysokofrekvenčních složek je více než 100-1000x menší (jednotky μV) než amplituda standardního QRS komplexu (jednotky mV). Z toho plyne asi nejpodstatnější limitace metody, kterou je nutnost průměrování vysokofrekvenčního QRS komplexu. Dle poměru signál/šum je nutné vytvořit zprůměrovaný vysokofrekvenční QRS komplex z několika desítek až stovek komorových stahů. Takto zpracovaný vysokofrekvenční signál slouží k vytvoření mapy UHF-EKG pro daný počet hrudních svodů. Příklad mapy u pacienta s levoraménkovou bloádou a odvozenými parametry je uveden v obrázku 7.

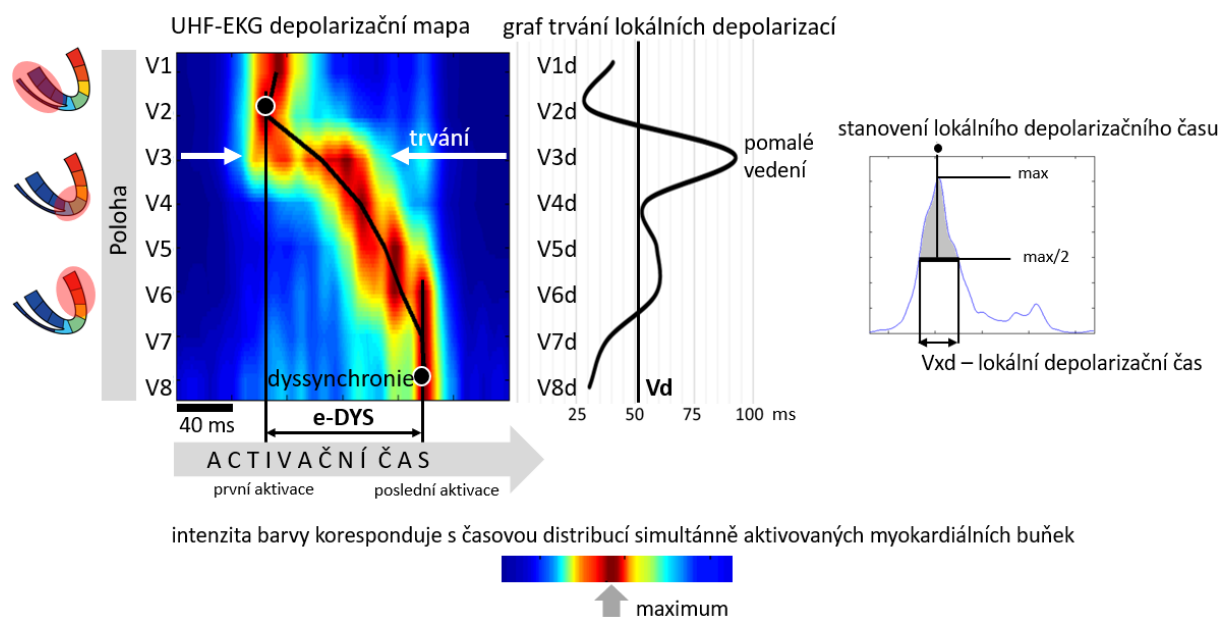
Význam parametrů odvozených z vysokofrekvenčního EKG (e-DYS a Vd) nebyl doposud klinicky validován. Za částečnou validaci můžou být považovány výsledky subanalýzy studie Madit-CRT [97]. V této práci byly analyzována data získaná z 12-svodových holter EKG. Při analýze QRS komplexů ve třech frekvencích v rozmezí 150-350 Hz byl spočítán parametr VED (ventricular electrical delay) jako největší vzdálenost mezi maximy amplitudy vysokofrekvenčních QRS komplexů v jednotlivých svodech.

Obrázek 6: Princip úpravy vysokofrekvenčního signálu k zobrazení časového rozdílu mezi aktivací pravé a levé komory srdeční.



V části A jsou zobrazeny QRS komplexy ve svodech V1 a V6 pomocí standardního (1. a 3. řádek) a ultra-vysokofrekvenčního EKG (2. a 4. řádek, μV). V části B jsou pod sebou zobrazeny standardní QRS komplexy V1 a V6 s odpovídajícími vysokofrekvenčními 500-1000 Hz amplitudovými obálkami (UHFQRS) po zpracování signálu Hilbertovou transformací a následném vyhlazení ve frekvenčním pásmu 0-40 Hz. V části C je porovnání maxim depolarizace ve svodech V1 a V6 standardních a ultra-vysokofrekvenčních QRS komplexů. Maxima ultra-vysokofrekvenčních QRS komplexů jsou vzájemně posunuta o časový interval a lze je zobrazit pro každý se svodů V1-V8 s přesností na několik ms. Rozdíly maxim udávají vzájemné časové zpoždění aktivace.

Obrázek 7: Zobrazení ultra-vysokofrekvenční mapy depolarizace komor a výpočtu parametru e-DYS a Vd.



Ultra-vysokofrekvenční mapa je znázorněná v levé části obrázku. Na ose x je znázorněn čas v ms a na ose y jednotlivé svody. Informace týkající se amplitudy ultra-vysokofrekvenčního QRS komplexu ve specifickém svodu je převedena do barevné škály, kde maximum amplitudy odpovídá červené barvě a minimum amplitudy barvě modré. Z takto vykreslené mapy můžeme stanovovat několik parametrů. Jedním z nich je parametr e-DYS, který udává časový rozdíl mezi depolarizací v prvním a posledním svodu. Na znázorněném obrázku je to časový rozdíl mezi první aktivací ve svodu 2 a poslední aktivací ve svodu V8. Dalším parametrem je parametr Vxd (x je v tomto případě 1-8), který popisuje trvání depolarizace v 50% maxima amplitudy v daném svodu v ms – pravá část obrázku. Jeho průměrná hodnota je označena zkratkou Vd – střední část obrázku.

Pacienti s nízkou hodnotou VED před implantací CRT-D byli ve vyšším riziku výskytu srdečního selhání a úmrtí v porovnání s nemocnými s jeho vysokou hodnotou – ti benefitovali z resynchronizační terapie více. Tento vztah byl jasně prokázán pro nemocné s levoraménkovou blokádou, ale nikoliv pro pacienty s blokem pravého raménka Tawarova. U první skupiny nemocných (s LBBB) byl VED skvělým prediktorem lepšího přínosu CRT pro pacienty téměř ve všech hodnocených podskupinách, bez ohledu na trvání QRS komplexu (podobný efekt ve skupině nemocných s QRS pod i nad 150 ms).

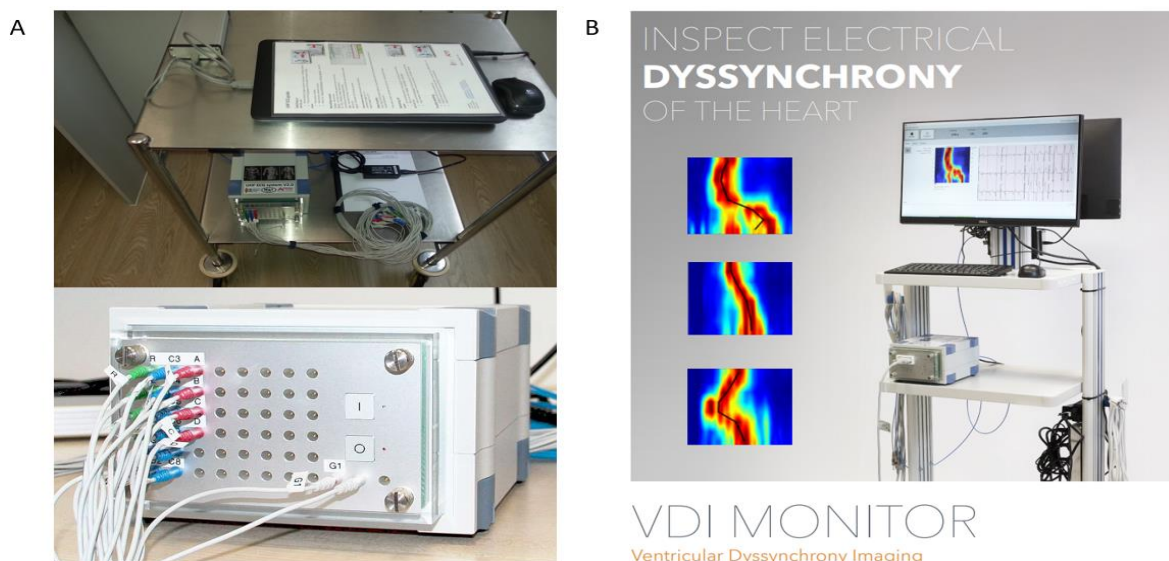
Další důležitá data prokazující význam UHF-EKG byla také získána subanalýzou Madit-CRT [98]. Parametr VED vykazoval lepší korelaci s přítomností LBBB definovaným dle Strausse, než QRS area a trvání QRS komplexu [99]. Dalším zjištěním bylo, že až u třetiny pacientů nesplňujících Straussova kritéria, byly přítomné hodnoty VED a QRSarea poukazující na přítomnost významné dyssynchronie komorové aktivace [98].

3.4 Vývoj technologie ultra-vysokofrekvenčního EKG ve spolupráci mezi 3. LF UK a ÚPT

Akademie věd

Kardiocentrum 3. LF UK a FNKV navázalo spolupráci s vývojovým týmem Ústavu přístrojové techniky Akademie věd (UPT) v roce 2017, kdy mu byla dodána akviziční jednotka pro záznam ultra-vysokofrekvenčních signálů – BioSDA09 (M&I Praha), která umožňovala nahrávání signálů vznikajících činnostmi srdce. Tato UHF-EKG jednotka byla výsledkem dřívější spolupráce ÚPT, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a firmy M&I Praha. Pro měření byla využita standardní konfigurace 14 EKG elektrod s hrudními svody V1-V8 – obr. 8. Veškerá data byla nahrávána po dobu pěti minut a následně byla odeslána ke zpracování a vyhodnocení do ÚPT, kde byla převedena do UHF-EKG depolarizačních map, ze kterých byly kalkulovány parametry e-DYS a Vd.

Obrázek 8: Původní jednotka určená k akvizici ultra-vysokofrekvenčních signálů vznikajících srdeční činností (panel A) a nejnovější VDI monitor schopný analýzy UHF signálů v reálném čase (panel B).



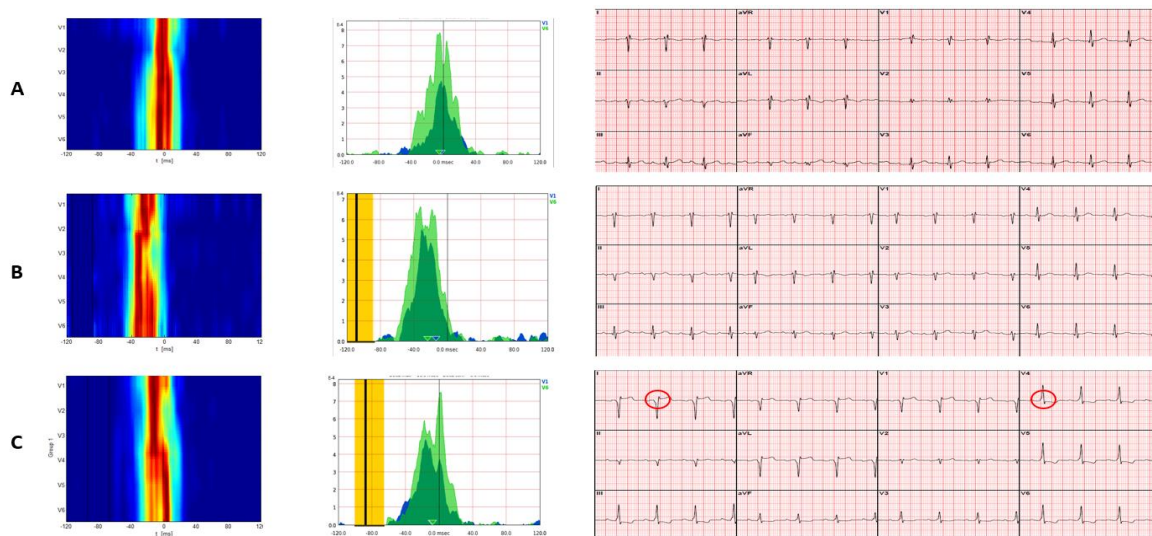
Lékaři Kardiologické kliniky 3. LF UK a FNKV měli toho času jako jediní v ČR zkušenosti se stimulací Hisova svazku u nemocných s bradykardií, a proto jsme se rozhodli využít technologie UHF-EKG k porovnání charakteru komorové depolarizace při neselektivní a selektivní stimulaci Hisova svazku u nemocných s QRS komplexem bez raménkové blokády. Smyslem práce bylo porovnat uvedené parametry dyssynchronie během spontánního rytmu, selektivní a neselektivní stimulace Hisova svazku. EKG nálezy a UHF-EKG depolarizační mapy od prvního pacienta zařazeného do projektu jsou zobrazeny na obr. 9.

Do projektu bylo zařazeno celkem 46 pacientů indikovaných k implantaci kardiostimulátoru s komorovou elektrodou umístěnou do oblasti Hisova svazku. Dvacet osm pacientů mělo elektrodu umístěnou v intrahisální a osmnáct v parahisální oblasti. U všech nemocných bylo v průběhu snižování stimulační energie snímány kontinuální 12-svodové EKG k identifikaci jednotlivých typů komorové aktivace (selektivní, neselektivní stimulace Hisova svazku a čistá myokardiální stimulace parahisální oblasti). Poté byly provedeny 5-minutové nahrávky UHF-EKG dat v průběhu jednotlivých typů komorové aktivace.

Celkem bylo provedeno 133 nahrávek (44 spontánních rytmů, 28 selektivních, 43 neselektivních stimulací Hisova svazku a 18 myokardiálních stimulací parahisální oblasti) a byly porovnány tyto parametry: trvání QRS komplexu (QRSd), QRS area, e-DYS (časový rozdíl mezi první a poslední aktivací na depolarizační mapě ze svodů V1-V8) a Vd (průměr trvání UHFQRS komplexu v 50% jeho amplitudy kalkulovaný se svodů V1-V8). Jednotlivé parametry byly mezi sebou porovnány pomocí Linear Mixed Effects Model (LMEM) a data byla prezentována jako průměr \pm intervaly spolehlivosti. Porovnání jednotlivých typů komorové aktivace prokázalo, že i když je neselektivní stimulace Hisova svazku spojena s delším QRSd (panel A, obr. 8), tak oba UHF-EKG derivované parametry komorové dyssynchronie jsou identické v porovnání se selektivní stimulací Hisova svazku (panel B a C, obr. 8). Oba typy stimulace Hisova svazku vykazovaly e-DYS a Vd parametr podobný spontánnímu rytmu, avšak

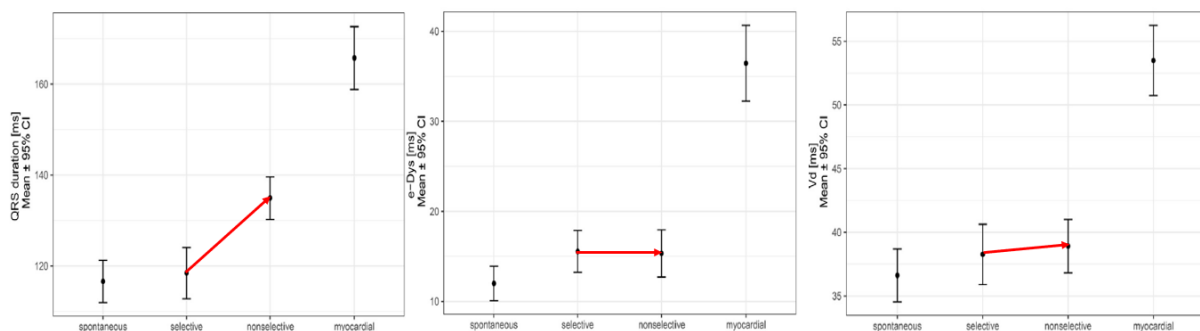
myokardiální stimulace parahisální oblasti vedla k významně vyšším hodnotám obou parametrů ($p < 0.001$ pro oba) – obr. 10 [100].

Obrázek 9: UHF-EKG depolarizační mapy, obálky pro svody V1 a V6 a EKG nálezy u nemocného s převodní poruchou a elektrodou v oblasti Hisova svazku během spontánního rytmu (panel A), selektivní (panel B) a neselektivní (panel C) stimulace Hisova svazku.



Je zřejmé, že u tohoto pacienta nevedla neselektivní stimulace Hisova svazku ke vzniku UHF-EKG detekovatelné dyssynchronie komorové depolarizace, protože depolarizační mapy jsou u všech tří způsobu komorové aktivace téměř identické. To i přes skutečnost, že neselektivní stimulace Hisova svazku byla spojena s rozšířením QRS komplexu a změnami ST úseků – červené kroužky v panelu C.

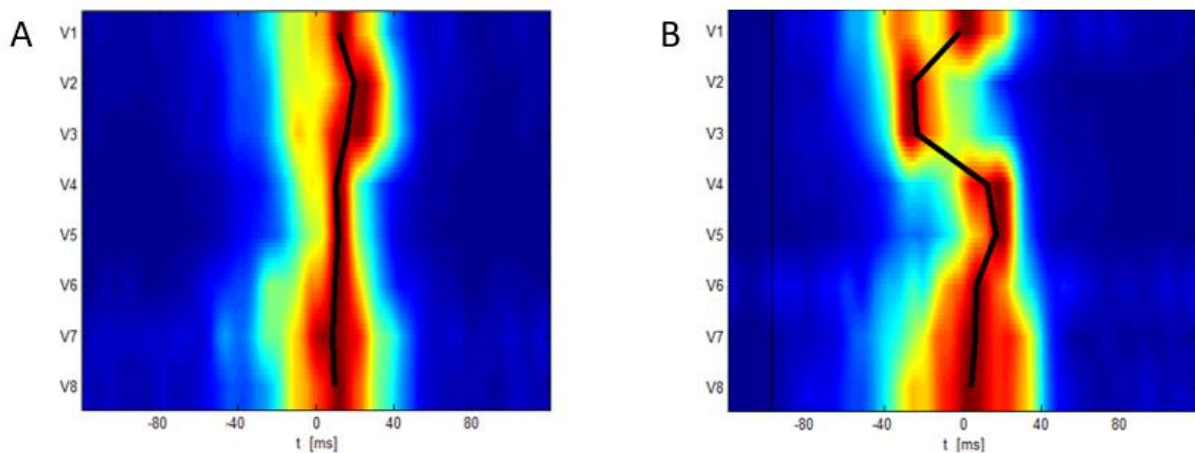
Obrázek 10: Porovnání QRSD (A), e-DYS (B) a Vd (C) pomocí LMEM mezi jednotlivými typy komorové aktivace



Curila et al, Heart Rhythm

Nicméně je pravdou, že i když jsme v prezentovaném souboru pacientů s úzkým QRS komplexem prokázali, že neselektivní stimulace Hisova svazku nevede ke zhoršení komorové synchronie, tak je i na základě kasuistického sdělení ve stati 2.8 zřejmé, že toto neplatí pro všechny takto stimulované nemocné. Níže jsou ukázky UHF-EKG depolarizačních map pacienta (obr. 11), u kterého došlo k rozvoji srdečního selhání při neselektivní stimulaci Hisova svazku a kterého klinický osud byl prezentován ve stati 2.8.

Obrázek 11: UHF-EKG depolarizační mapa srdečních komor při spontánním rytmu – panel A a neselektivní stimulaci Hisova svazku – panel B u nemocného s rozvojem stimulací indukované kardiomyopatie při stimulaci (12 - svodové EKG je uvedené na obrázcích 4 a 5)



Spontánní aktivace komor vedla k synchronní aktivaci pravé a levé komory srdeční s e-DYS -11 ms. Neselektivní stimulace Hisova svazku byla u tohoto pacienta spojena se značnou dyssynchronií mezi myokardem septa (svody V2,V3) a pravé (V1) i levé komory srdeční (V5-V8). e-DYS je v tomto případě 42 ms a zobrazuje rozdíl mezi aktivací septa a hrotu LKS (V4,V5).

Neselektivní stimulace Hisova svazku u tohoto nemocného vedla ke zpoždění aktivace jednotlivých segmentů komor proti sobě navzájem. Je patrná jak opožděná aktivace pravé komory (V1), tak volné stěny LKS (V6-V8) a jejího hrotu (V4,V5), proti místu stimulace a septu (V2,V3). Informace získané analýzou této depolarizační mapy jsou mnohem podrobnější než ty z 12-svodového EKG. To informuje

pouze o celkovém trvání depolarizace obou komor a podává hrubou kvalitativní informaci o přítomné dyssynchronii (vlna delta) – obrázek 5.

Použití UHF-EKG u pacientů s neselektivní stimulací Hisova svazku na našem pracovišti prokazuje, že u většiny z nich je tento způsob stimulace spojen se synchronní depolarizací srdečních komor. Tento způsob stimulace tedy zachovává synchronní komorovou aktivaci a navíc je pro pacienty bezpečnější, zejména s ohledem na možnost progresu onemocnění převodního systému. V tomto případě může myokardiální složka neselektivní stimulace sloužit jako jistá forma záložní bezpečnostní kardiostimulace.

Výše prezentovaná práce byla oceněna jako jedna ze šesti nejlepších publikací v prvním pololetí roku 2020 v časopise Heart Rhythm a také Dudley White International Scholar na kongrese AHA Scientific Sessions 2019, Philadelphia, USA. Její výsledky navíc zásadně ovlivnily rozvoj fyziologické stimulace v Kardiocentru FNKV a 3. LF UK.

Na projektu participovaly lékaři z Kardiologické kliniky Jagelonské University v Krakově, u kterých byla počátkem roku 2019 instalován VDI monitor jako na třetím klinickém pracovišti celosvětově (1. FNUSA Brno, 2. FNKV Praha). Mezi pracovišti byla navázána spolupráce, výsledkem které je několik probíhajících klinických projektů. Výsledky prvního byly již publikovány v roce 2019 [83]. Dalším z nich je projekt prokazující aditivní benefit levoraménkové stimulace a stimulace elektrodou v koronárním sinu u pacientů se srdečním selháním a levoraménkovou blokádou. Tohoto projektu se kromě Jagelonské University a University Karlovy účastní také Geisinger Institut v USA – pracoviště, které je celosvětovým lídrem ve fyziologické stimulaci.

Průběžné výsledky projektu byly prezentovány formou vyzvané přednášky na Sympóziu fyziologické stimulace ve Wenzhou v Číně v dubnu 2019. Toto pracoviště zdokonalilo techniku stimulace Hisova svazku představením stimulace distálního Hisova svazku, či stimulace levého raménka Tawarova.

Kardiologická klinika FNKV a 3. LF UK byla rozpoznána jako jedno z vedoucích pracovišť ve fyziologické stimulaci v rámci Evropy. Karol Čurila byl jmenován jedním z pěti evropských členů mezinárodního

edukačního týmu fyziologické stimulace a podílel se na představení metody v Českých nemocnicích (IKEM, KN Liberec, FN Motol, FN Plzeň, KN Kolín...) i v zahraničí (FN v Trnavě, Semmelweis University, Budapest, National Scientific Medical Center, Nur-Sultan, Kazachstán, Mater Dei Hospital, La Valetta, Malta). Současně bylo koncem roku 2019 ve FNKV založeno mezinárodní školicí centrum pro fyziologickou stimulaci a v prosinci 2019 a lednu 2020 byly uspořádány první workshopy fyziologické stimulace s účastí jak českých lékařů, tak specialistů z Evropy a Asie.

Došlo k výraznému prohloubení spolupráce mezi Kardiocentrum 3. LF UK a FNKV a UPT Akademie Věd a FNUSA. Tým arytmiologické skupiny FNKV se podílí na zdokonalování a úpravách technologie vysokofrekvenčního EKG, které se stalo běžnou součástí implantací přístrojů ke kardiostimulaci a resynchronizaci ve FNKV. Došlo k zdokonalení interface softwaru zařízení, úpravě zpracování dat a zejména jejich výstupu do formy, kdy jsou dostupné v srozumitelné formě během několika minut. Výše uvedená pracoviště (spolu s Cardion s.r.o a Carim Maastricht) podali v 11/2019 přihlášku patentu; EP 19212534.2: „Method of electrocardiographic signal processing and apparatus for performing the method“ k Evropskému patentovému úřadu.

Zájem o technologii UHF-EKG projevil přední výzkumná a klinická pracoviště v ČR a Evropě. Proběhla instalace zařízení v Nemocnici Na Homolce, chystá se instalace v Kardiocentru Liberec (prim. MUDr. Polášek), Kardiocentru wroclavské univerzity (prof. Ponikowski), v Catharina Hospital, Eindhoven (Dr. Rademakers) a Cardiovascular reasearch institute, Maastricht, Holandsko (Prof. Prinzen a Prof. Vernooy)

V červenci 2019 byla na Kardiologické klinice FNKV a 3. LF UK jako na prvním pracovišti ve světě instalována zdokonalená verze analyzátoru UHF-EKG signálů - VDI monitor – obr. 8, panel B. Na rozdíl od jeho předchozí verze je schopna zpracovávat vysokofrekvenční signály v reálném čase, a tak podávat informaci o komorové dyssynchronii vznikající při stimulaci myokardu komor operatérově v průběhu 1-3 minut od zahájení stimulace. Teoreticky by tedy tato informace mohla být použita

k optimalizaci uložení stimulační elektrody tak, aby byla UHF-EKG komorová dyssynchronie minimalizována.

Poznatek, že neselektivní stimulace Hisova svazku u většiny nemocných nevede ke zhoršení synchronie komorové aktivace a bližší seznámení se s technikou stimulace distálního Hisova svazku, změnilo náš přístup k fyziologické stimulaci. Zhruba od poloviny roku 2019 se na našem pracovišti již nezaměřujeme na Hisův svazek, ale bazální interventrikulární septum. V tomto místě se snažíme optimalizovat umístění stimulační elektrody tak, aby došlo ke konkomitantní stimulaci kardiomyocytů bazálního septa a buněk převodního systému.

Výše uvedené poznatky a nejnovější technologické vybavení vedlo k navržení projektu, jehož smyslem bylo prokázat že stimulace bazálního septa s uchvácením buněk převodního systému představuje optimální způsob pravokomorové stimulace pro všechny pacienty. Tato technika by měla eliminovat hlavní nedostatky stimulace Hisova svazku (vyšší stimulační prahy, nižší hodnoty sensingu komor a vyšší riziko intervence na stimulační elektrodě) a zachovat synchronní komorovou aktivaci. Současně by mohla vést ke změně přístupu k septální stimulaci, pokud by prokázala že stimulace bazálních partií mezikomorového septa je jedním z typů septální stimulace, který je ale spojený s menší mírou komorové dyssynchronie než ostatní místa pravokomorové stimulace.

4 UHF-EKG studie porovnávající stimulaci bazálního septa s uchvácením převodního systému a myokardiální stimulaci ostatních lokalit pravé komory

srdeční

4.1 Úvod

Jak již bylo uvedené, stimulace Hisova svazku představuje fyziologický způsob komorové aktivace a vede u většiny pacientů k redukci výskytu srdečního selhání v porovnání s pravokomorovou kardiostimulací. K dobrému ukotvení stimulační elektrody je vhodné jí fixovat v oblasti, kde se nachází

svalová tkáň. Operační technika byla tedy modifikována tak, aby hrot elektrody byl fixován v bazální části interventrikulárního septa. Nikoliv přímo mezi buňky převodního systému, ale několik milimetrů od nich tak, aby je bylo možné uchvátit vyšším stimulačním výdejem. Tento způsob ukotvení elektrody a stimulace nazýváme stimulací septa s uchvácením převodního systému – c-Sp. Při správné fixaci elektrody jsme schopni stimulovat bazální interventrikulární septum se stimulačním výdejem podobným jako v jiných septálních lokalitách (obvykle pod 1V na 0,4 ms) a stimulovat současně kardiomyocyty bazálního septa a buňky převodního systému při vyšším stimulačním výdeji. Výše stimulační prahu nutná k c-Sp závisí na vzdálenosti hrotu stimulační elektrody od převodního systému. Při správném operačním postupu je obvykle mezi 1-2V na 0,4 ms a tak neklade zvýšené nároky na životnost akumulátoru kardiostimulátoru. Proti stimulaci Hisova svazku, tak jak byla prvotně popsána, je tento způsob implantace spojen nejenom s lepší stabilitou elektrody, ale i vyššími hodnotami signálů komorové aktivace.

Výsledkem stimulace je však QRS komplex s výraznější vlnou delta. V naší předchozí publikaci jsme neprokázali rozdíl v UHF-EKG parametrech dyssynchronie mezi 2 způsoby neselektivní stimulace Hisova svazku; programovatelně (neselektivní stimulace Hisova svazku při vysokém výdeji se selektivní stimulací Hisova svazku při nízkém výdeji) a povinně neselektivní (neselektivní stimulace Hisova svazku při vysokém výdeji s myokardiální stimulací parahisální oblasti při nízkém výdeji). Nicméně nedosažení statistické významnosti v parametrech e-DYS a QRSarea mohlo být ovlivněno malým vzorkem selektovaných pacientů s úzkým QRS komplexem [100]. Proto jsme designovali novou studii, smyslem které, bylo porovnat vzory komorové depolarizace při stimulaci různých míst pravé komory srdeční (s přímým uchvácením převodního systému a bez něj). Dalším cílem bylo ukázat, že UHF-EKG by mohlo být použito k optimalizaci uložení stimulační elektrody v průběhu operačního zákroku.

4.2 Metodika

4.2.1 Pacienti

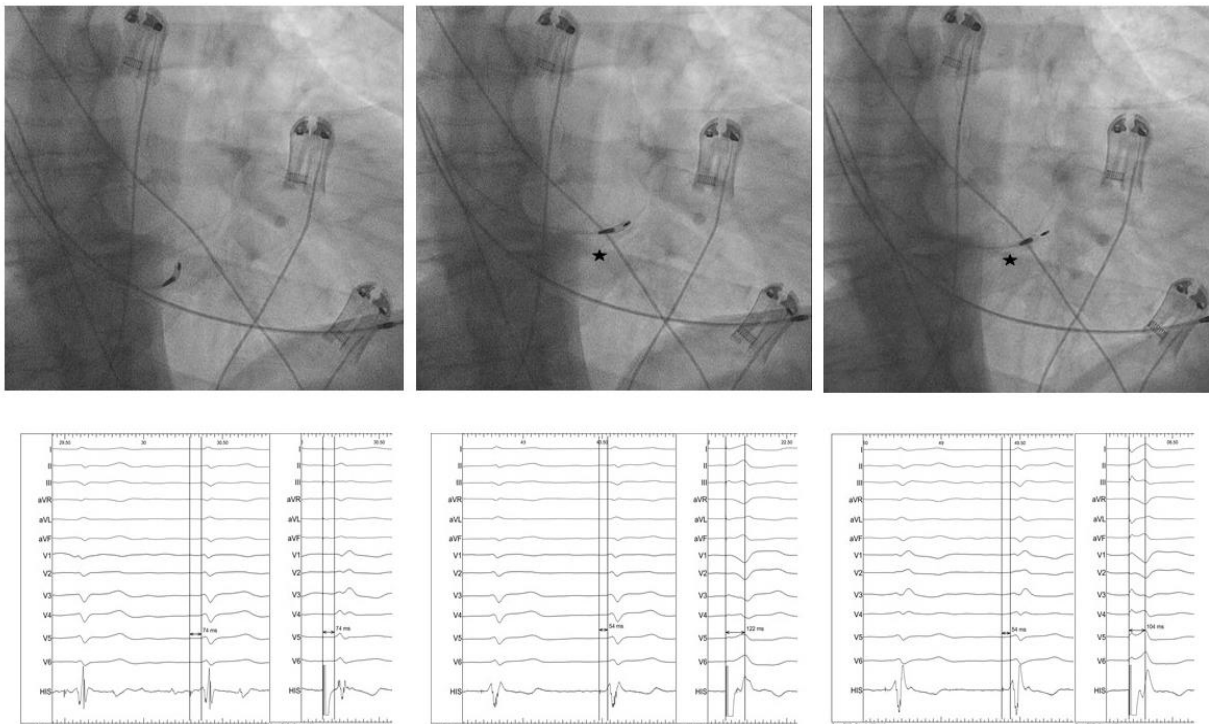
Do projektu bylo zahrnuto 51 po sobě následujících pacientů s indikací k implantaci kardiostimulátoru pro bradykardii, operovaných v rozmezí od září 2019 do února 2020. Projekt byl schválen Etickou komisí Fakultní Nemocnice Královské Vinohrady.

4.2.2 Implantace kardiostimulátoru

Implantace probíhala u všech nemocných preferenčně z levé subklavikulární oblasti. Po dosažení žilního systému cestou v. subclavia byla dočasně zavedena síňová stimulační elektroda do oblasti hrotu pravé komory srdeční. Poté byla pomocí elektrody Medtronic Select Secure a sheathu C315His (obojí Medtronic, Minneapolis, USA) sondována oblast Hisova svazku, jak bylo popsáno [101]. Poté co byl signál Hisova svazku identifikován, byl hrot stimulační elektrody byl posunut do parahisální komorové oblasti (pod úroveň trikuspidální chlopně) a tato oblast byla mapována. U 5 pacientů byla použita technika dvou elektrod, jak bylo publikováno v originální práci popisující stimulaci distálního Hisova svazku [102]. U ostatních nemocných byla použita jedna elektroda, která byla do ventrikulární parahisální oblasti uložena dle intrakardiálních signálů. V podstatě byla elektroda přesunuta z oblasti Hisova svazku (s intrakardiálním signálem síně, Hisova svazku a komory), do oblasti bazálního septa (signál Hisova svazku a komory přetrvával, ale signál síně vymizel, či dosahoval minimálních hodnot) – příklad viz obr 12. V případě, že jsme si nebyli jisti správným umístěním stimulační elektrody, byla k zobrazení polohy hrotu elektrody použita kontrastní látka – obr 13.

Poté co bylo dosaženo správného umístění, byla stimulační elektroda fixována v mezikomorové přepážce 3-5 rotacemi po směru hodinových ručiček k dosažení parahisálního umístění jejího hrotu; t.z. přítomnost širokého a deformovaného QRS komplexu s delším aktivačním časem levé komory (LVAT = čas od stimulu do vrcholu QRS v V6) jako známka čisté myokardiální stimulace při nízkém výdeji, který se zúžil zároveň se zkrácením LVAT jako známka uchvácení převodního systému při vyšším výdeji.

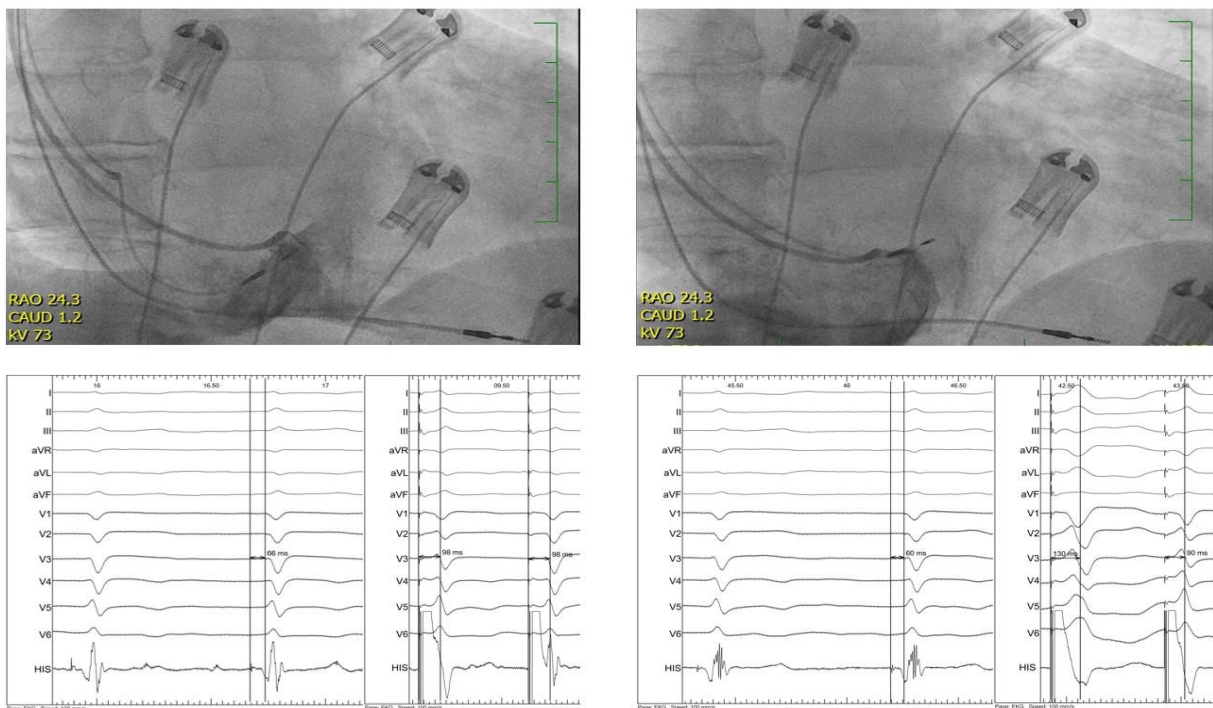
Obrázek 12: Popis techniky stimulace bazálního interventrikulárního septa s možností uchvácení Hisova svazku, která byla použita v projektu.



Legenda obrázku: U tohoto nemocného s paroxysmální fibrilací síní a intra- a infranodální poruchou vedení vzruchu (AV blok II. stupně Mobitz II a blokáda pravého raménka Tawarova) byl Hisův svazek lokalizován v první pozici na levém panelu. V této lokaci byl zaznamenán HV interval 74 ms, amplituda QRS komplexu 1,9 mV a bylo možné dobře rozeznat intrakardiální signál síňové aktivity. Stimulace s výdejem 2,5V na 0,5 ms vedla k selektivní stimulaci Hisova svazku bez korekce raménkového bloku. Poté byla elektroda posunuta distálněji do pravé komory – střední panel. V tomto místě již síňová aktivita nebyla na intrakardiálním EKG rozeznatelná, amplituda QRS komplexu narostla na 2,8 mV a HV interval se zkrátil na 54 ms. Stimulace s výdejem 1-3,5V na 0,5 ms vedla k čisté myokardiální stimulaci parahisální oblasti a při výdeji nad 3,5V došlo k současné stimulaci myokardů bazálního septa a převodního systému – c-Sp. V tomto místě byla elektroda fixována 3-5 otáčkami – pravý panel. To vedlo k nárůst signálu komor na 3,5 mV, bez změny HV intervalu a současnému snížení stimulačního prahu uchvácení převodního systému na 1,25V na 0,5 ms (čistá myokardiální stimulace parahisální

oblasti byla přítomná v rozsahu 0,75-1,25V na 0,5 ms). Hvězdička v panelech B a C ukazuje první polohu (atriální či anulární) stimulační elektrody.

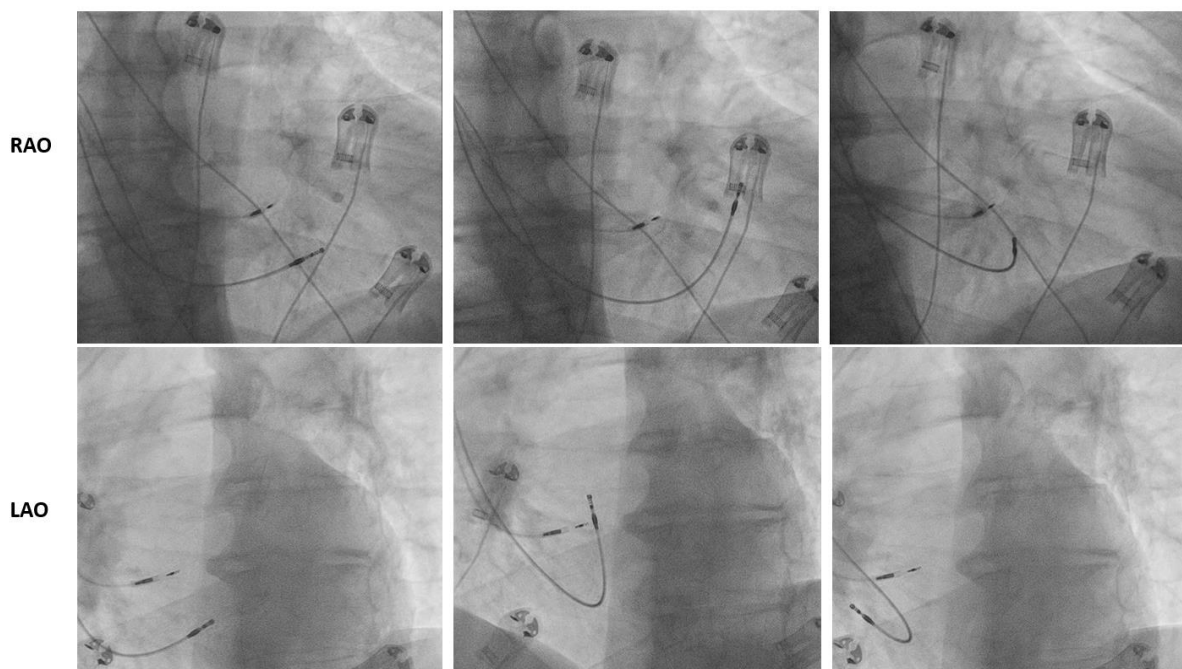
Obrázek 13: Ukázka využití injekce kontrastní látky k ozřejmění polohy stimulační elektrody v průběhu c-Sp.



Injekce kontrastní látky skrze druhý katétr C315His byla použita u tohoto pacienta k verifikaci ventrikulárního umístění stimulační elektrody. Na levém panelu je zobrazena atriální poloha stimulační elektrody s intrakardiálními signály síňové aktivity na elektrogramu. HV interval byl v tomto místě 66 ms a stimulace vedla k selektivnímu (1,25-3,0V na 0,5 ms) a neselektivnímu uchvácení komor (výdej nad 3V na 0,5 ms). Na pravém panelu je pomocí kontrastní látky znázorněna komorová pozice hrotu stimulační elektrody po fixaci v mezikomorové přepážce. V tomto místě již není patrná síňová aktivita a je přítomna čistá myokardiální stimulace septa při nízkém výdeji a c-Sp při vyšším výdeji.

Poté byla síňová stimulační elektroda dočasně přemístěna z hrotu do předem vybraných lokalit pravé komory srdeční (septum, přední a volná stěna). K jejímu správnému umístění byla využita elektroda již fixovaná v parahisální oblasti, jak je ukázáno na obr. 14.

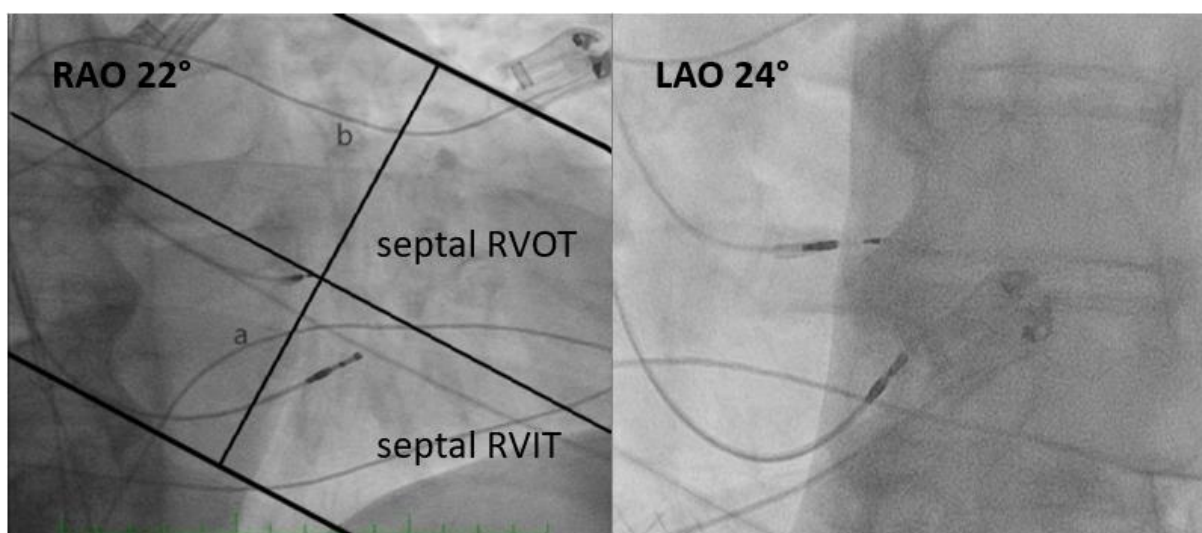
Obrázek 14: Dočasné umístění stimulační elektrody do septální pozice (vlevo), přední (uprostřed) a volné stěny pravé komory srdeční (vpravo) s využitím elektrody v parahisální oblasti a RAO a LAO projekcí.



Ze všech míst stimulace byly uloženy krátké RTG nahrávky v LAO a RAO projekcích (20-30°). U nemocných s indikací k implantaci dvoudutinového stimulátoru byla poté síňová elektroda fixována na konci procedury v pravé síni. Všechny nahrávky byly poté posouzeny zkušeným operátérem (Petr Štros), který měl za úlohu rozřadit polohy hrotu stimulační elektrody do těchto kategorií: a/ m-Sp – myokardiální septální pozice (orientace elektrody obdobná jako orientace elektrody v parahisální oblasti v LAO projekci), b/ přední stěna (orientace elektrody kolmá na elektrodu v parahisální oblasti; tolerance $\pm 20^\circ$ v LAO projekci), c/ boční stěna (stimulační elektroda byla orientována opačným směrem než elektroda v parahisální oblasti v LAO projekci). Navíc byla m-Sp pozice dále klasifikována jako 1/ septální vtoková část pravé komory (RVIT) - (podobný směr elektrody jako elektroda v parahisální oblasti a pod její úrovní v RAO projekci), 2/ septální výtoková část pravé komory RVOT (podobný směr elektrody jako elektroda v parahisální oblasti a nad její úrovní v RAO projekci). V milimetrech byla změřena vzdálenost mezi liniemi procházejícími srdečními konturami (a+b) a také

vzdálenost parahisální oblasti od spodní srdeční kontury (a). Pozice parahisální oblasti ve vztahu k srdečnímu stínu byla vypočtena jako $(a/(a+b)) \times 100$ v procentech% - obrázek 15.

Obrázek 15: Způsob rozdělení septální pozice stimulační elektrody na RVIT a RVOT dle vztahu k elektrodě v parahisální oblasti u jednoho z pacientů v LAO a RAO projekcích



Dvě paralelní linie byly protaženy horní a dolní konturou srdečního stínu v RAO projekci. Poté byla třetí paralelní linie protažena hrotem elektrody v parahisální oblasti. Tato třetí linie tak v RAO projekci rozdělila septální pozice na RVIT (pod úrovní třetí linie) a RVOT pozice (nad úrovní třetí linie).

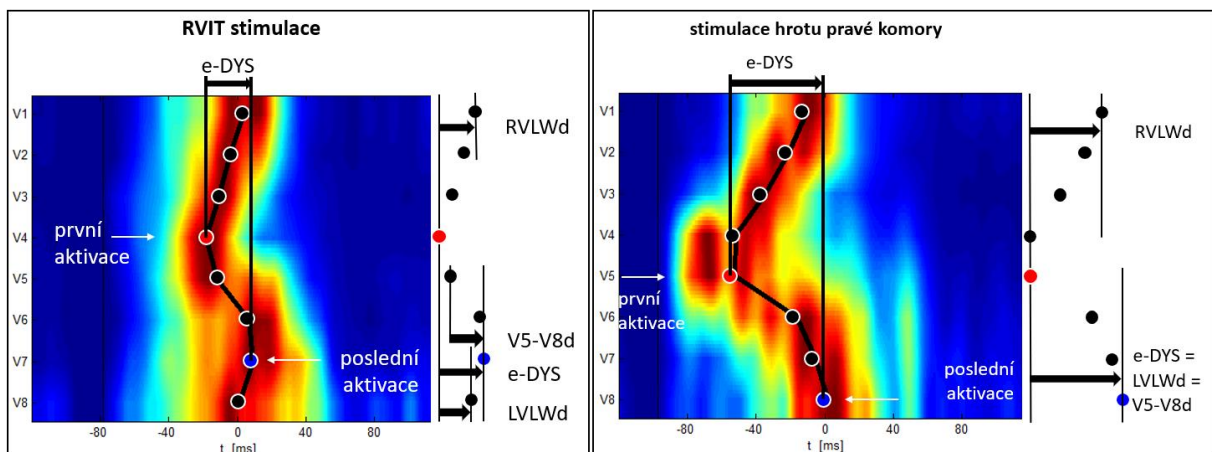
Všechny EKG nahrávky pravokomorové stimulace byly retrospektivně analyzovány v systému Labsystem (Boston Scientific, MA, USA) v posunu 25, 50 či 100 mm/s dle potřeby. Byly změřeny HV intervaly, LVAT, posuzována přítomnost signálu Hisova svazku či pravého raménka Tawarova a typ komorové aktivace (změna morfologie QRS komplexu a LVAT při změně stimulační energie) po fixaci elektrody v parahisální oblasti a v průběhu stimulace. Také byly změřeny velikosti amplitudy síňové a komorové aktivity a spočten jejich poměru (A/V ratio) po fixaci elektrody.

4.2.3 Získání a kalkulace dat pro UHF-EKG analýzu

K analýze ultra-vysokofrekvenčních signálů ze 14-svodového EKG v pásmu do 5 kHz s 3 nV rozlišením byl použit VDI monitor (Ventricular dyssynchrony imaging monitor, ISI Brno, FNUSA, CZ 2018). Data k analýze byla získána v průběhu 2 - 3 minutové stimulace o frekvenci 100-120/min z výše uvedených

lokalit pravé komory. Zpracování dat a jejich transformace do vysokofrekvenčních map již byly výše uvedeny. K popisu průběhu komorové depolarizace byly stanoveny centra aktivace pod jednotlivými elektrodami (Mxc) jako těžiště UHF-EKG obálek nad 50 % prahem pod danou elektrodou – obr 17. Časové rozdíly mezi takto spočítanými centry aktivace sloužily ke kalkulaci těchto parametrů komorové dyssynchronie: e-DYS (čas v ms od první do poslední aktivace na vysokofrekvenční mapě), left ventricular lateral wall delay (LVLWd) a right ventricular latera wall delay (RVLWd) jako časový rozdíl v ms od první aktivace po stimulaci do aktivace ve V8 a V1 a nakonec k zobrazení trvání depolarizace volné stěny levé komory srdeční, časový rozdíl mezi M5c do M8c byl vyjádřen v ms a pojmenován V5-8d – obr 16. Také byl měřen čas do aktivace prvního myokardiálního segmentu pod jednotlivými elektrodami v ms.

Obrázek 16: Schématické zobrazení parametrů dyssynchronie kalkulovaných z vysokofrekvenční mapy.



Černá linie spojuje centra aktivace (plné kroužky) v jednotlivých svodech (zobrazeny na ose y). Čas v milisekundách je zobrazen na ose x. Při stimulaci RVIT zobrazeném v panelu A mají všechny parametry rozdílné hodnoty; $e-DYS = M4c-M7c$, $RVLWd = M4c-M1c$, $LVLWd = M4c-M8c$ a $V5-V8d = M5c-M8c$. V panelu B je zobrazena vysokofrekvenční mapa při stimulaci hrotu pravé komory srdeční. První aktivace je ve svodu V5 a poslední ve svodu V8 a tak $e-DYS$ je shodný s $LVLWd$ a $V5-8d$.

Začátek a konec QRS komplexu byl označen manuálně na speciálně vyvinutém softwaru s vysokým rozlišením a možností nekonečného zoomu v obou osách (čas x amplituda). Trvání QRS komplexu bylo

spočteno jako čas od první do poslední deflexe ve 12 svodech (svody V7 a V8 byly vyloučeny z kalkulace trvání QRS komplexu). U stimulovaných QRS komplexů byl za začátek QRS považován stimulační artefakt.

4.2.4 Statistické zpracování

Základní statistická analýza byla provedena pro všechny hodnocené parametry. K porovnání nepárových měření byla použita lineární regrese. K porovnání QRSD, e-DYS a vzdáleností Mxc v průběhu jednotlivých typů stimulace pravé komory srdeční byl použit Linear Mixed Effects Model s Tuckeyho korekcí pro mnohonásobné porovnání. Výsledky modelu a jednotlivá porovnání jsou prezentovány jako průměry a 95% intervaly spolehlivosti s hodnotou p. Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou. Ke statistickému zpracování byl použit software RStudio (verze 1.2.1335) s R verzí 3.6.1 a lme4 verze 1.1-21. Pokud není uvedeno jinak, data jsou prezentována jako průměr a 95% interval spolehlivosti.

4.3 Výsledky

Celkem bylo v průběhu implantací kardiostimulátoru nahráno 300 typů komorové aktivace (51 spontánních rytmů, 46 c-Sp, 61 m-Sp, 48 stimulací přední a 48 stimulací boční stěny pravé komory srdeční a 46 stimulací z oblasti hrotu) u 51 pacientů – jejich charakteristika je uvedena v tabulce 1. Důvody nekompletní sady nahrávek u všech pacientů byly tyto: signál Hisova svazku nebyla nalezen u dvou pacientů a u tří pacientů nebylo dosaženo korekce bloku při c-Sp stimulaci. Stabilní pozice stimulační elektrody po dobu minimálně dvou minut nebylo dosaženo u dvou stimulací septa, a tři stimulací přední a boční stěny pravé komory srdeční. U pěti nemocných nebyla provedena stimulace hrotu pravé komory srdeční. Kompletního setu šesti nahrávek UHF-EKG bylo dosaženo u třicetišesti pacientů, pěti nahrávek u šestnácti, čtyři u dvou a tři nahrávek u jednoho pacienta. Průměrný čas výkonu byl 98 ± 23 min. a byla pozorována jedna komplikace – perikardiální výpotek, který spontánně ustoupil.

Tabulka 1: Charakteristika pacientů

Věk (roky), průměr ± SD	78 ± 8
Muži, n (%)	35 (67)
Komorbidity:	
• Srdeční selhání, n (%)	11 (22)
• ICHS, n (%)	20 (39)
• Diabetes mellitus, n (%)	25 (49)
• Hypertenze, n (%)	41 (80)
Ejekční frakce LKS [%], průměr ± SD	56 ± 7
Tloušťka stěn LKS ^(septum+zadní stěna/2) (mm), průměr ± SD	11 ± 1
Indikace ke kardiostimulaci:	
• AV blokáda, n (%)	29 (57)
• SSSy, n (%)	10 (20)
• Bi-, trifascikulární blokáda, n (%)	8 (15)
• Fibrilace síní s rychlou komorovou odpovědí a plánovanou ablací AV junkce, n (%)	4 (8)

Morfologie QRS komplexu

• LBBB, n (%)	5 (10)
• RBBB, n (%)	14 (27)
• Bez BBB, n (%)	32 (63)

ICHS – ischemická choroba srdeční, AV – atrioventrikulární, SSSy – sick sinus syndrome, LBBB – blokáda levého raménka Tawarova, RBBB – blokáda pravého raménka Tawarova, BBB – blokáda raménka Tawarova

Další charakteristiky výkonu jsou uvedené v tabulce 2.

Při retrospektivní analýze uložených RTG nahrávek se ukázalo, že u devíti ze čtyřiceti osmi stimulací přední stěny byla elektroda ve skutečnosti umístěna v RVOT (více než 20° odklon od horizontální roviny v LAO) – viz obr 17, panel C. Z šedesáti septálních pozic bylo třicet vyhodnoceno jako RVIT a třicet jako RVOT. Dvě nahrávky (jedna m-Sp a jedna stimulace volné stěny) nebyly analyzovány, protože RTG nahrávky nebyly uloženy. Deset pacientů mělo více než jednu stimulaci septa pravé komory srdeční (devět z nich mělo dvě stimulace a jeden měl tři septální stimulace). Ve výsledku bylo tedy pro statistickou analýzu použito třicet dva spontánních rytmů bez raménkové blokády (skupina úzký QRS), čtyřicet šest c-Sp, šedesát devět m-Sp (třicet RVIT a třicet devět RVOT), třicet devět stimulací přední, čtyřicet sedm volné stěny a čtyřicet šest stimulací hrotu PKS.

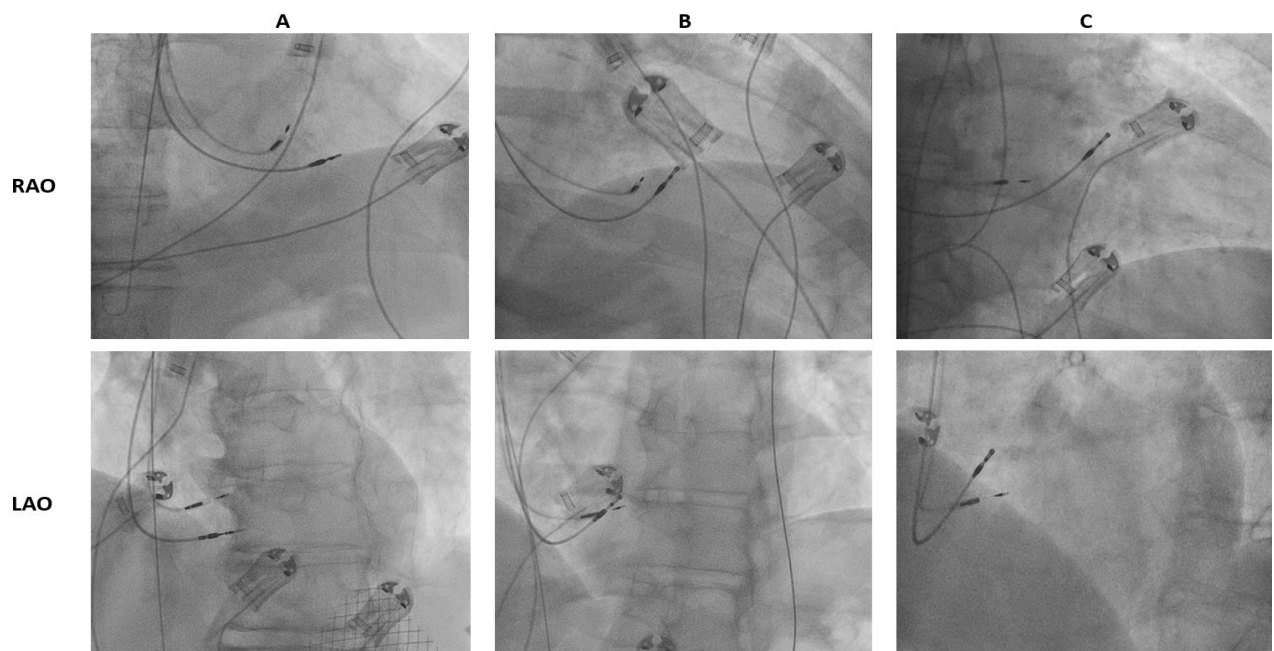
Stimulace výše definovaných míst pravé komory srdeční vedla k různým vzorům aktivace srdečních komor, jak je ukázáno na případě jednoho pacienta na obr 18.

Tabulka 2: Procedurální charakteristiky

Poloha hrotu stimulační elektrody při c-Sp stimulaci	
• „Intrahisálně“, n (%)	1 (2)
• „Parahisálně“, n (%)	50 (98)
Ostatní parametry	
• Prům. poměr A/V amplitudy, (%), prům. ± SD	3 ± 4
• HV interval, (mm), prům. ± SD	59 ± 11
• Trvání výkonu, (min), prům. ± SD	98 ± 23
• LVAT během c-Sp stimulace komor, (ms), prům. ± SD	96 ± 9
• LVAT během myokardiální parahisální stimulace komor, (ms), prům. ± SD	118 ± 11
• Počet QRS komplexů použitých ke kalkulaci UHF-EKG map, n, prům. ± SD	204 ± 106
• Prům. výška uložení parahisální oblasti v poměru k výšce stínu srdce v RAO projekci, %	40 ± 5

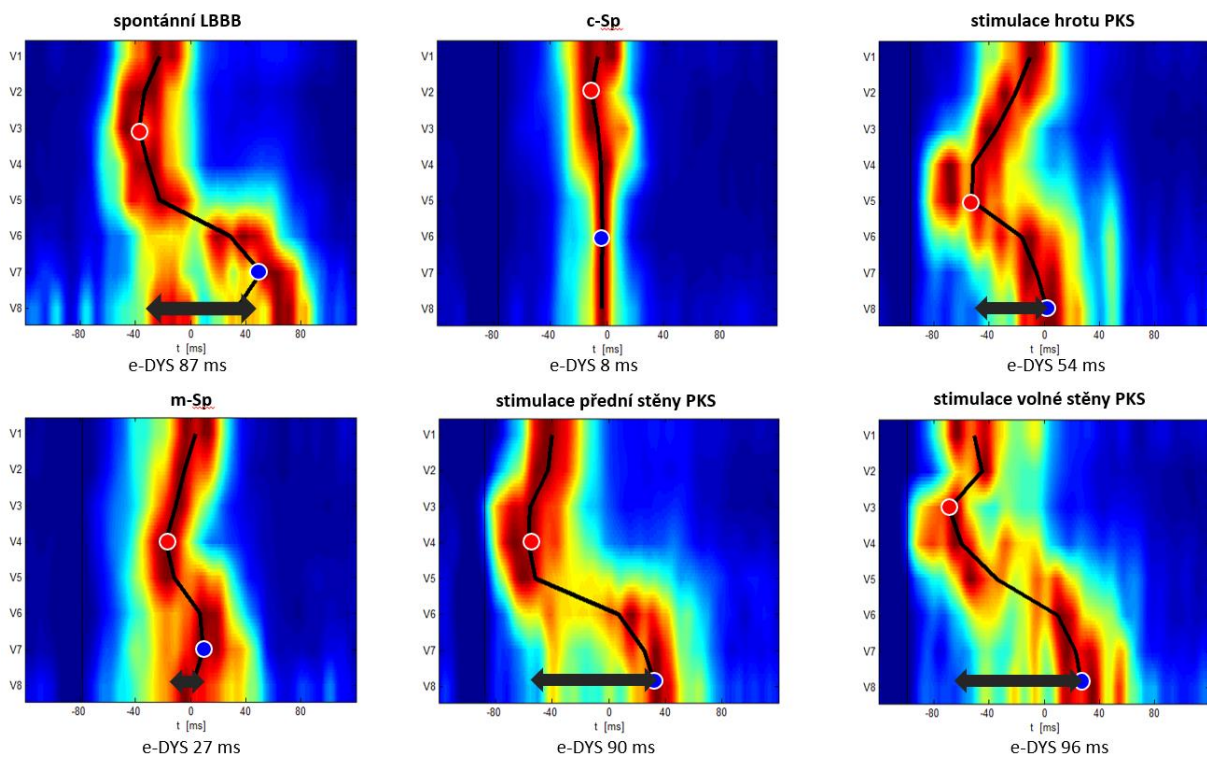
LVAT – aktivační čas levé komory srdeční (vzdálenost stimulačního artefaktu od vrcholu V6), RAO – pravá šikmá projekce

Obrázek 17: Ukázka septální pozice stimulační elektrody u tří různých případů.



Na panelu A je znázorněna RVIT pozice stimulační elektrody, kdy v RAO projekci se hrot stimulační elektrody nachází na linii rovnoběžné s konturou srdeční procházející parahisální oblastí a je pod úrovní parahisální oblasti v LAO projekci. Na panelu B je zobrazena pozice elektrody v septu výtokového traktu pravé komory srdeční (RVOT) (elektroda nad úrovní parahisální oblasti jak v RAO, tak v LAO projekci). Nakonec, na panelu C je zobrazen případ pozice stimulační elektrody, která byla v průběhu zákroku umísťována na přední stěnu PKS. Zpětně se ale ukázalo, že hrot elektrody nesměřuje kolmo nahoru (v referenci na elektrodu v parahisální oblasti), ale má od ní 40° odklon směrem k mezikomorové přepážce.

Obrázek 18: Ukázka depolarizačních map získaných u jednoho z pacientů s blokem levého raménka Tawarova během spontánního rytmu (vlevo nahoře) a při stimulaci ostatních míst pravé komory srdeční.



Během spontánního rytmu je u tohoto nemocného přítomna významná mezikomorová dyssynchronie, která je vyjádřena parametrem e-DYS trvajícím 87 ms. Levoraménková blokáda byla korigována pomocí c-Sp stimulace, kdy došlo ke zkrácení e-DYS parametru na 8 ms a obnovení elektrické mezikomorové dyssynchronie. Všechny ostatní typy pravokomorové stimulace u tohoto pacienta vedly k prodloužení parametru e-DYS (proti c-Sp). Jeho postupné prodlužování je zřetelné při stimulaci pravokomorového septa, přední a volné stěny pravé komory srdeční. U těchto typů stimulace dochází k prvním aktivacím pod elektrodami V3 či V4 a prodloužení e-DYS parametru souvisí s opožděnou aktivací volné stěny levé komory srdeční, která se nachází pod elektrodami V6-V8. Stimulace hrotu pravé komory srdeční naproti tomu vede k jinému typu komorové aktivace, kde dochází k postupné propagaci depolarizační vlny ve směru od hrotu PKS k bazálním částem jak pravé, tak levé komory srdeční (V1 a V8).

Jako první byly porovnány všechny typy pravokomorové stimulace mezi sebou. První nejčastěji aktivovaný segment byl pod svodem V3 při stimulaci c-Sp a m-Sp, při stimulaci přední stěny pod svodem V2, při stimulaci volné stěny pod svodem V1 a při stimulaci hrotu PKS pod svodem V4 – viz tabulka 3.

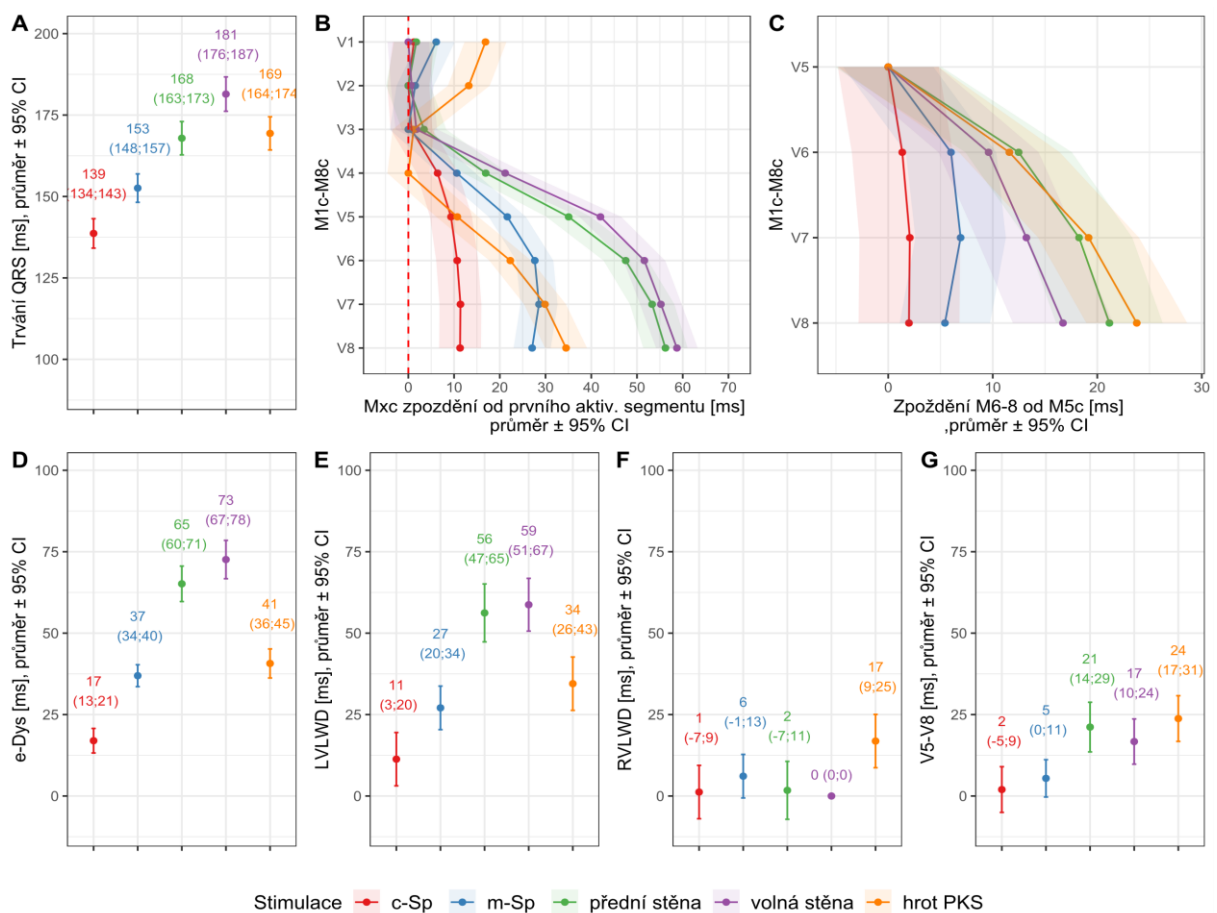
Tabulka 3: Četnost prvních aktivovaných segmentů v jednotlivých svodech u zkoumaných typů pravokomorové stimulace (nejčastější segment zvýrazněn).

Typ stimulace/ svod	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8
c-Sp	30	20	36	4	2	0	2	6
m-Sp	12	33	35	20	0	0	0	0
Přední stěna	28	40	25	7	0	0	0	0
Volná stěna	42	21	37	0	0	0	0	0
Hrot PKS	0	7	32	57	2	0	2	0

Nejkratší trvání QRS komplexu bylo pozorováno při c-Sp stimulaci, následovala stimulace m-Sp, přední stěny, hrotu a volné stěny PKS. Nebyl zjištěn rozdíl v trvání QRS komplexu při stimulaci přední stěny a hrotu PKS ($p = 0,9$). Všechny ostatní typy stimulace se v trvání QRS komplexu významně lišily ($p < 0,001$ pro všechny ostatní mezi sebou) – obr 20, panel A. Nejkratší parametr e-DYS byl pozorován při c-Sp stimulaci, následovala m-Sp, stimulace hrotu, přední a boční stěny PKS. Rozdíl v něm nedosáhl statistické významnosti mezi volnou a přední stěnou ($p = 0,09$) a mezi stimulací hrotu a m-Sp stimulací ($p = 0,78$). Všechny ostatní typy stimulace se mezi sebou v parametru e-DYS významně lišily s $p < 0,001$ – obr 20, panel D. Významné rozdíly byly pozorovány také v parametru LVLWd ($p = 0,02$ pro stimulaci hrotu a m-Sp a $p < 0,001$ pro ostatní mezi sebou) až na přední a volnou stěnu PKS, kde nebyl zjištěn významný rozdíl v tomto parametru ($p > 0,99$) – obr 20, panel D. Nejdelší trvání parametru RVLWd bylo zjištěno při stimulaci hrotu PKS ($p < 0,001$ oproti všem ostatním) – obr 20, panel F. Nebyl zjištěn

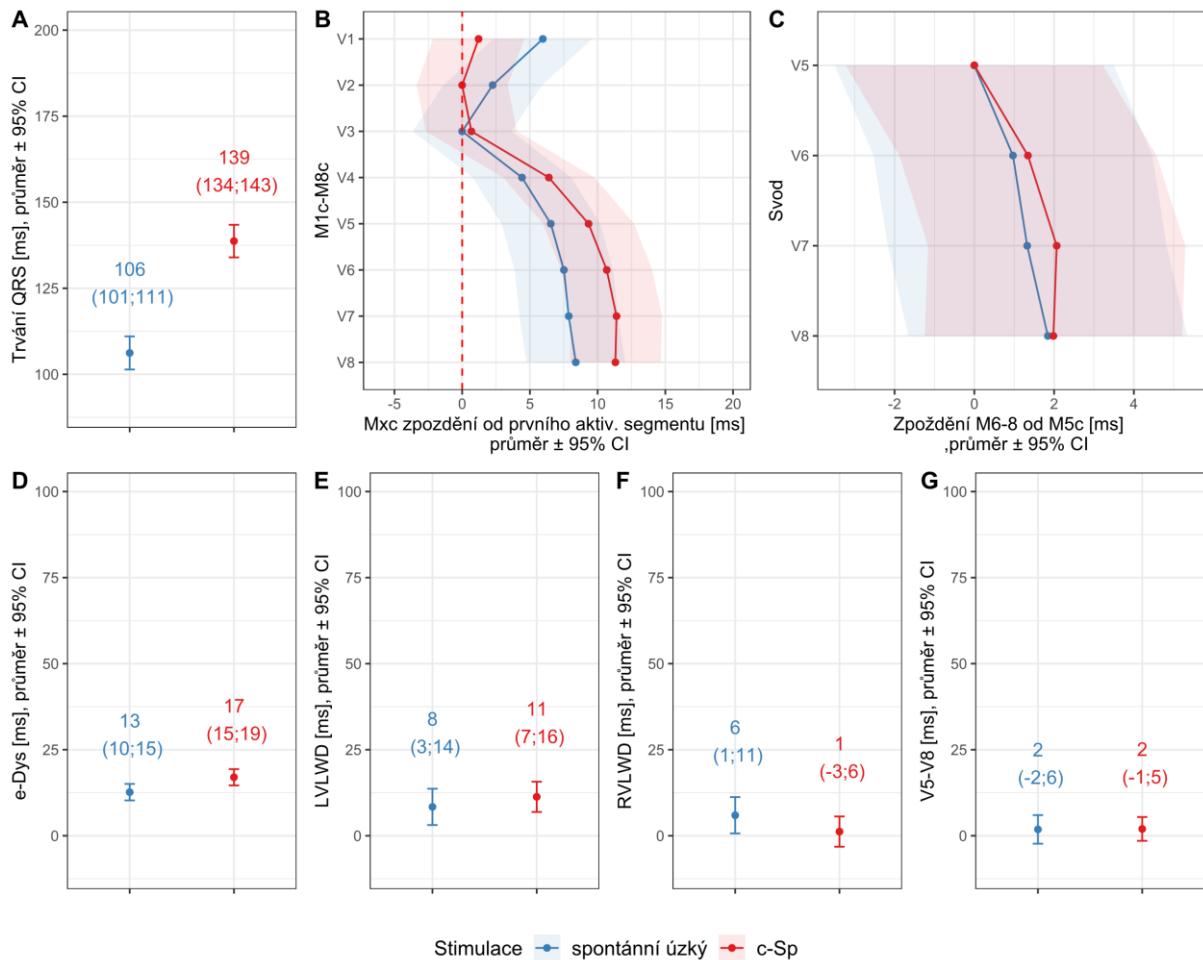
významný rozdíl v V5-8d mezi c-Sp a m-Sp ($p = 0,71$), přední a volnou stěnou PKS ($p = 0,17$) a stimulací přední stěny a hrotu PKS ($p = 0,92$). Všechny ostatní typy stimulace vedly ke statisticky významnému rozdílu v V5-8d; $p < 0,001$ mezi sebou – obr 20, panel G.

Obrázek 19: Linear Mixed Effects Model pro trvání QRS komplexu (panel A), průměrné zpoždění Mxc od prvního aktivovaného segmentu (umístěn na 0 ms) (panel B), průměrné zpoždění M6-8c od M5c (umístěné na 0ms) (panel C), e-DYS (panel D), LVLWd (panel E), RVLWd (panel F) a V5-8d (panel G) při c-Sp, m-Sp, stimulaci hrotu, přední a volné stěny PKS.



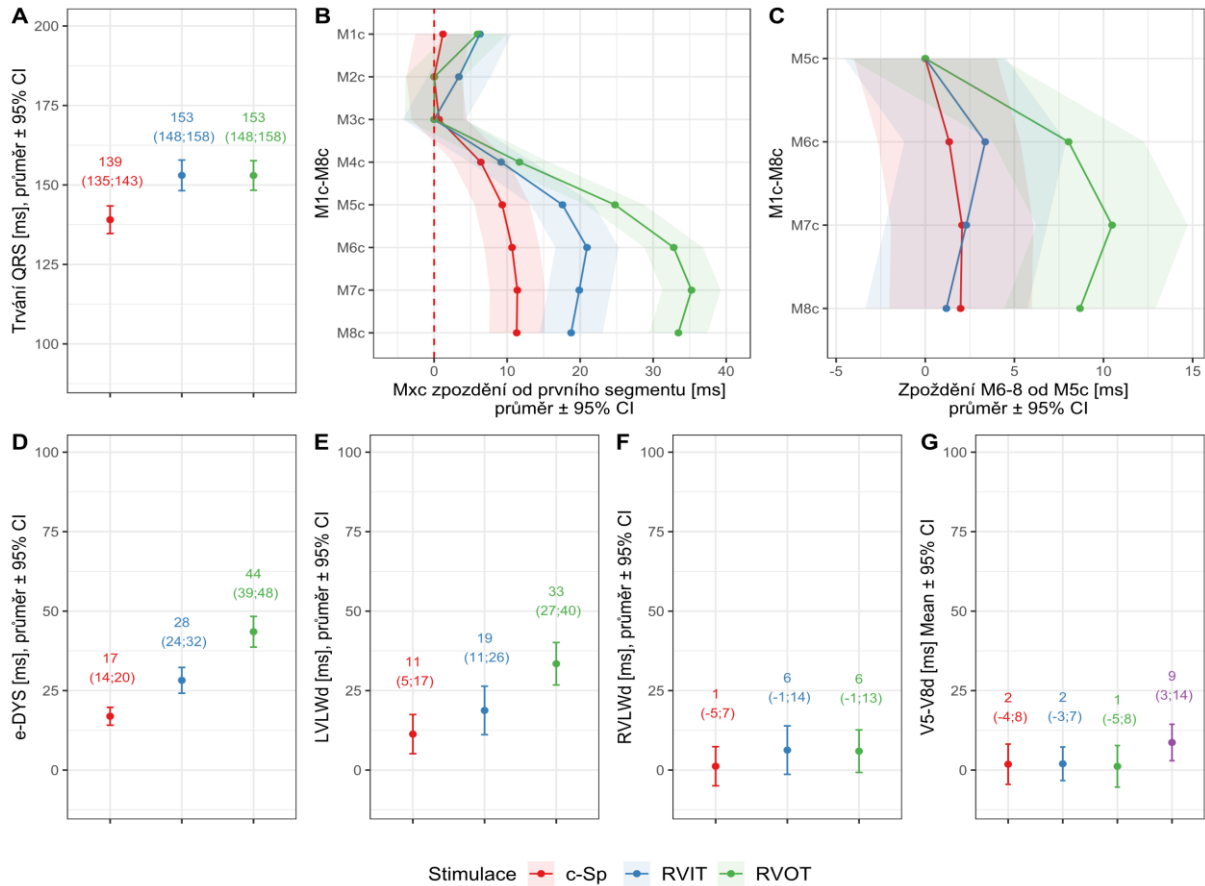
V druhém kroku jsme porovnali c-Sp stimulaci proti spontánnímu rytmu u pacientů s QRS komplexem bez raménkové blokády. I když se tyto skupiny lišily signifikantně v QRSD, e-DYS a RVLWd ($p < 0,001$ pro QRSD, $p = 0,008$ pro e-DYS a $p = 0,003$ pro RVLWd), rozdíl v LVLWd nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,07$) a V5-8d byl identický ($p = 0,93$) – obr 21.

Obrázek 20: Linear Mixed Effects Model pro trvání QRS komplexu (panel A), průměrné zpoždění Mxc od prvního aktivovaného segmentu (umístěn na 0 ms) (panel B), průměrné zpoždění M6-8c od M5c (umístěné na 0ms) (panel C), e-DYS (panel D), LVLWd (panel E), RVLWd (panel F) a V5-8d (panel G) při c-Sp, m-Sp, stimulaci c-Sp a spontánního rytmu s úzkým QRS komplexem.



Nakonec jsme mezi sebou porovnali všechny tři způsoby stimulace septa; c-Sp, RVIT a RVOT stimulaci. Nejkratší QRSd, e-DYS a LVLWd byl pozorován při c-Sp stimulaci ($p < 0,001$ pro QRSd, $p < 0,001$ pro e-DYS a $p < 0,007$ pro LVLWd) proti RVIT a RVOT stimulaci. I když RVIT a RVOT stimulace měly identické trvání QRS komplexu, značně se lišily v e-DYS, LVLWd a V5-8d ($p < 0,001$ pro e-DYS, $p < 0,001$ pro LVLWd a $p = 0,01$ pro V5-8d). Zajímavé bylo zjištění, že žádný rozdíl nebyl pozorován v V5-8d mezi c-Sp a RVIT stimulací (rozdíl 1 ms (-5; 6), $p = 0,94$) – obr 22.

Obrázek 21: Linear Mixed Effects Model pro trvání QRS komplexu (panel A), průměrné zpoždění Mxc od prvního aktivovaného segmentu (umístěn na 0 ms) (panel B), průměrné zpoždění M6-8c od M5c (umístěné na 0ms) (panel C), e-DYS (panel D), LVLWd (panel E), RVLWd (panel F) a V5-8d (panel G) při c-Sp, RVIT a RVOT.



4.4 Diskuze

Tato studie prokázala následující: 1/ UHF-EKG popisuje v detailech depolarizaci srdečních komor při pravokomorové kardiostimulaci, 2/ stimulace bazálního interventrikulárního septa s uchvácením převodního systému je spojena s nejvíce fyziologickým způsobem komorové depolarizace ze všech ostatních typů pravokomorové stimulace, 3/ existují značné rozdíly v charakteru levokomorové depolarizace při stimulaci mezikomorového septa v závislosti na tom jestli je stimulována jeho vtoková a výtoková část, či je stimulován myokard samostatně či spolu s převodním systémem.

Tato práce demonstrovala využití UHF-EKG v popisu charakteru depolarizace srdečních komor při různých typech pravokomorové stimulace. Nejenom že jsme byli schopni ukázat rozdíly v dříve popsaném parametru e-DYS, ale naše práce ukazuje, že ultra-vysokofrekvenční EKG je schopné zobrazit detailně časové rozdíly mezi aktivací jednotlivých komorových segmentů při pravokomorové stimulaci.

Ultra-vysokofrekvenční EKG reflektuje pozici hrotu stimulační elektrody tím, že zobrazuje první ventrikulární segment, který je stimulací aktivován. V naší práci to byl myokard nejčastěji pod svodem V1 při stimulaci volné stěny, V2 při stimulaci přední stěny, V3 při stimulaci septa a V4 při stimulaci hrotu PKS.

Vzdálenost mezi prvním aktivovaným komorovým segmentem a aktivací volné stěny LKS (LVLWd) byla značně odlišná mezi jednotlivými typy stimulace. Nejkratší byla při c-Sp stimulaci, následovaly m-Sp, apikální stimulace, stimulace volné a přední stěny PKS. Zajímavé je, že parametr e-DYS se nelišil mezi m-Sp a apikální stimulací PKS, i když se značně lišili v parametru V5-8d, který popisuje rychlost propagace depolarizace volnou stěnou levé komory srdeční. Jeho hodnoty při stimulaci hrotu byly podobné hodnotám při stimulaci přední a volné stěny PKS. To pravděpodobně souvisí s odlišným typem propagace depolarizace v levé komoře u těchto typů stimulace. Je totiž známo, že stimulace hrotu spoléhá zejména na pomalé šíření vzruchu mezi kardiomyocyty. Naproti tomu je k aktivaci levé komory srdeční při stimulaci septa využívána síť Purkyňových vláken (poté co elektrický impulz

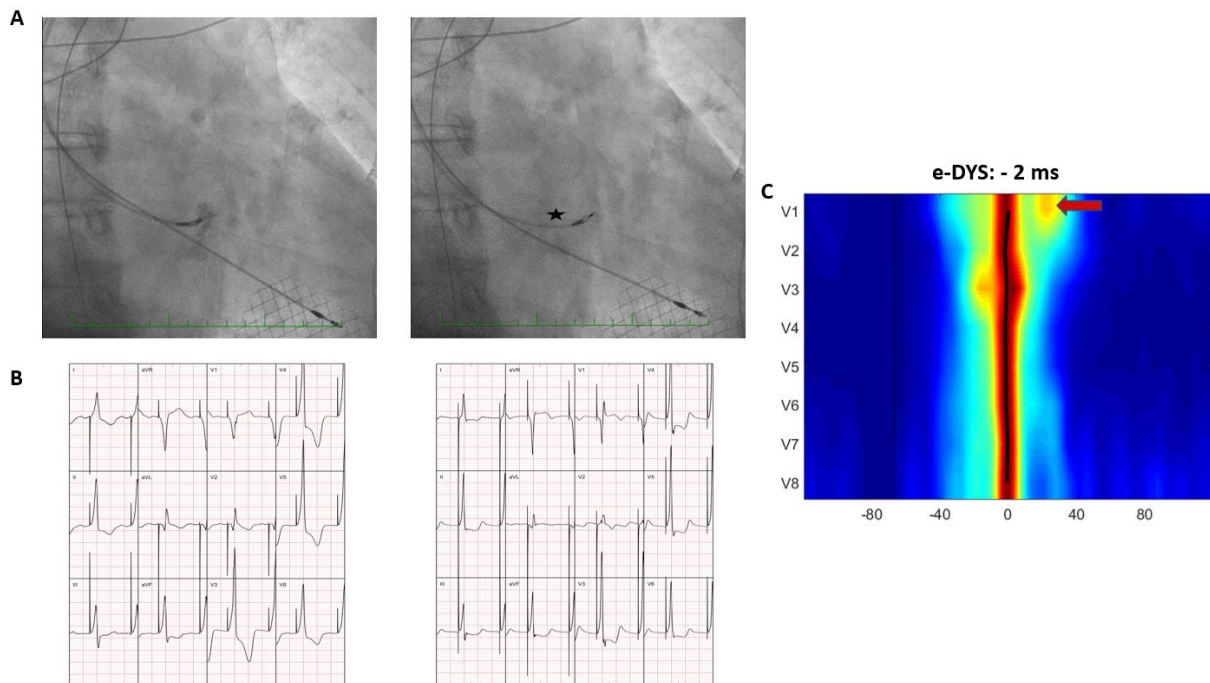
přestoupí septem) ležící v subendokardiálních vrstvách levé komory srdeční [27]. Naše výsledky předpokládají, že při stimulaci přední a volné stěny PKS (podobně jako při stimulaci hrotu), je podstatná část levé komory srdeční dominantně aktivována pomalým přenosem vzruchu mezi kardiomyocyty. Nicméně větší vzdálenost hrotu elektrody při stimulaci přední a volné stěny PKS od bazálního laterálního segmentu levé komory srdeční (M8c) vede k mnohem větší mezikomorové dyssynchronii u těchto dvou typů stimulace proti stimulaci septa či hrotu PKS. Tato akcentovaná elektrická dyssynchronie může být podkladem horšího klinického osudu nemocných u pacientů stimulovaných do přední a volné stěny pravé komory srdeční, jak bylo pozorováno v některých studiích [44, 48]. Při stimulaci hrotu byl také pozorován delší LVLWd proti stimulaci septa pravé komory srdeční, jak ale bude diskutováno dále, značné rozdíly v charakteru komorové depolarizace existují mezi různými místy pravokomorové myokardiální septální stimulace. Za povšimnutí také stojí skutečnost, že stimulace hrotu pravé komory srdeční vedla ke značnému prodloužení RVLWd proti ostatním typům stimulace. Toto je následek konkomitantní dyssynchronie pravé komory srdeční při stimulaci jejího hrotu; podobně jak bylo popsáno pomocí ECGi u pacientů se stimulací hrotu PKS a srdečním selháním [103].

Proximální pozice stimulační elektrody v Hisově svazku byla považována za optimální dle prvních publikací na toto téma [101]. Jednak v tomto místě docházelo k častější selektivní stimulaci Hisova svazku s úzkým QRS komplexem a také byla očekávána menší míra interference stimulační elektrody s trikuspidální chlopní. Nicméně obtížná fixace stimulační elektrody v místě s vysokým zastoupením fibrózního vaziva vedla k vyšším stimulačním prahům, nižším hodnotám amplitudy komorové depolarizace, a tím pádem nižšímu úspěchu s vyšší mírou reintervence na elektrodě v pooperačním období [79]. Naproti tomu stimulace komorové části Hisova svazku vedla k výborné stabilitě stimulační elektrody a nízké míře pooperačních komplikací v jedné studii z centra s dlouhodobými zkušenostmi s fyziologickou stimulací [80]. Stimulace v tomto místě může být jenom dalším typem stimulace mezikomorového septa, a to v případě, že elektrodu fixujeme pod trikuspidální chlopeň, s jejím hrotem několik milimetrů od převodního systému, jak jsme popsali v této práci. V těchto případech jsme pak schopni stimulovat simultánně kardiomyocyty bazálního septa a buňky převodního systému

s parametry stimulace, které jsou identické jako při stimulaci jiných lokalit v pravé komoře srdeční. Tento způsob stimulace pak může sloužit jako bezpečnostní forma stimulace za okolností kdy může dojít k poruše uchvácení převodního systému, jak bylo popsáno např. při infarktu myokardu či administraci některých léků [104, 105]. My tento způsob stimulace nenazýváme stimulací Hisova svazku, ale stimulací septa s uchvácením převodního systému. Nedávno bylo totiž popsáno, že až u 60% jedinců dochází k větvení Hisova svazku na úrovni trikuspidální chlopně [59]. Jak je zřejmé z obrázků 22 a 23 v této práci, stimulační elektroda je u některých nemocných fixována 10 – 20 mm pod úrovní trikuspidální chlopně, kde již mohlo dojít k rozdělení AV kondukční osy na pravé a levé raménko Tawarovo. Navíc, i u některých pacientů z tohoto souboru jsme při stimulaci v této oblasti pozorovali charakter komorové depolarizace a morfologii QRS komplexu s pseudoblokádou pravého raménka Tawarova, která je specifická pro stimulaci levého raménka Tawarova či subendokardiální oblasti levé komory srdeční [63, 64]. Všichni tito pacienti vykazovali charakteristický typ komorové depolarizace s propagací depolarizační vlny zleva doprava, který nebyl pozorován v žádném jiném případě septální stimulace z tohoto souboru – obr 23.

Nicméně, bez ohledu na to, jaká část převodního systému je při c-Sp stimulaci uchvácená, naše studie prokázala, že tento způsob stimulace vede k mnohem více fyziologickému způsobu komorové depolarizace než jakýkoliv jiný typ pravokomorové myokardiální kardiostimulace. Hodnoty zpoždění jednotlivých ventrikulárních segmentů byly velice podobné hodnotám spontánních rytmů u pacientů bez raménkové blokády. A i když se tyto dva způsoby komorové aktivace lišily v parametru e-DYS, detailní analýza prokázala, že rozdíly mezi jednotlivými svody jsou minimální (maximálně několik ms) s hraniční statistickou signifikancí a identickým časem V5-8d, který reprezentuje rychlost depolarizace volné stěny levé komory srdeční.

Obrázek 22: Ukázka c-Sp stimulace, kde při implantaci došlo k uložení stimulační elektrody/uchvácení převodního systému pod bifurkací Hisova svazku se stimulací levého raménka Tawarova či stimulací levého subendokardu.

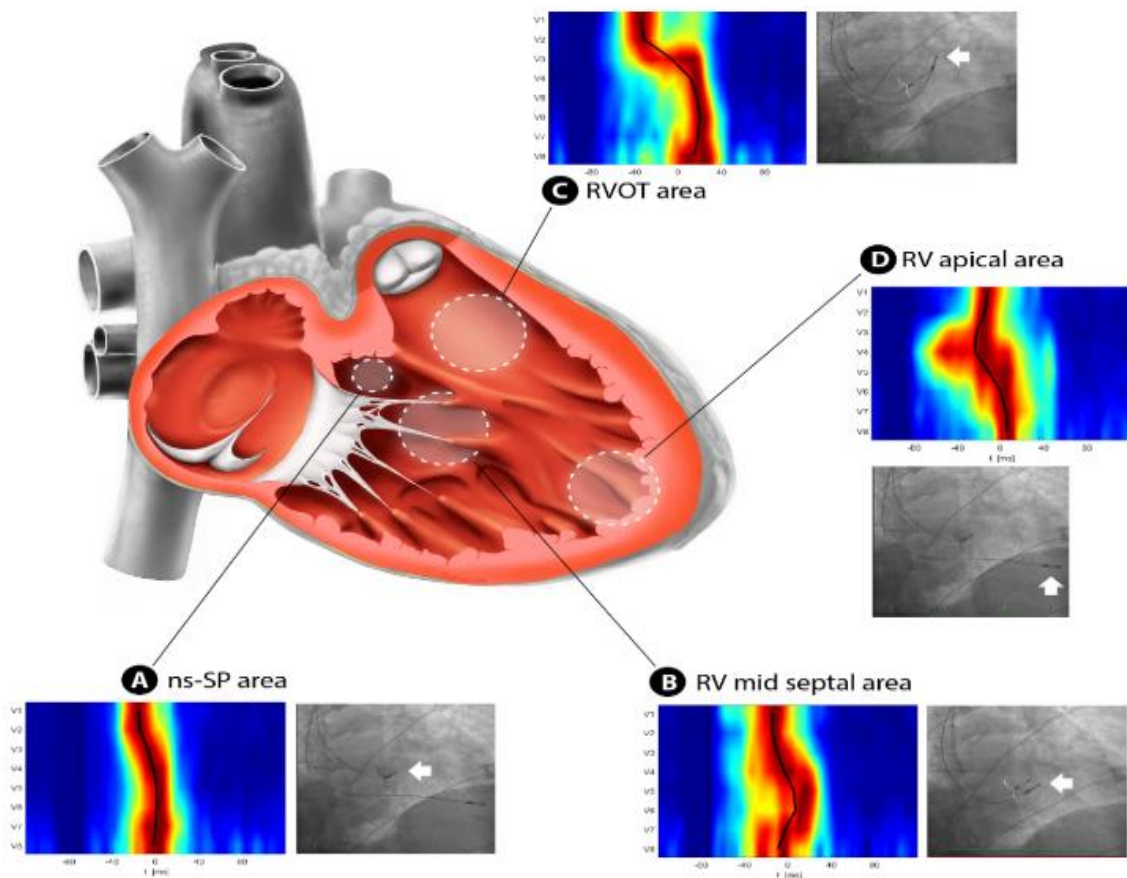


Panel A vpravo: je znázorněno místo fixace stimulační elektrody pro c-Sp stimulaci v mezikomorové přepážce ve vztahu k první pozici ve které byl zaznamenám signál Hisova svazku (označena hvězdičkou). Tato pozice se dle zobrazení pomocí kontrastní látky nacházela na prstenci trikuspidální chlopně – panel A vlevo. Panel B: vlevo je morfologie QRS komplexu při čisté myokardiální stimulaci s nízkým výdejem a vpravo při c-Sp stimulaci při navýšení stimulačního výdeje. Je zřetelné zúžení QRS komplexu, změna morfologie ve svodu V1 (pseudoblokáda pravého raménka Tawarova) a zkrácení LVAT z 116 na 86 ms při c-Sp stimulaci. Panel C: UHF-EKG mapa ukazuje opožděnou aktivaci myokardu pod svodem V1 (červená šipka), e-DYS – 2 ms a úzkou depolarizační linií ve svodech V5-V8, která poukazuje na rychlou aktivaci volné stěny levé komory srdeční, jako následek šíření vzruchu preferenčně skrze převodní systém.

Stimulace mezikomorového septa byla považována za více fyziologický způsob trvalé kardiostimulace než stimulace hrotu PKS. Jednak byla spojena s užším QRS komplexem a také některé studie prokázaly zlepšení hemodynamických parametrů při septální stimulaci [106]. Nicméně její klinický benefit nebyl nikdy prokázán v prospektivní randomizované studii. Jedním z důvodů klinického neúspěchu septální stimulace byla nedokonalá definice umístění stimulační elektrody do septa na základě EKG či RTG kritérií, které se ukázaly být nedostatečné [46, 47]. I proto podstatná část elektrod určených pro stimulaci mezikomorového septa skončila fixována v přední stěně PKS či anteroseptálním záhybu PKS [44, 45]. Pravokomorové septum ale není homogenní struktura, protože ho tvoří vtoková a výtoková část. K jejich diskriminaci jsme v našem projektu použili pozici elektrody v para-hisální oblasti, a tím jsme se snažili identifikovat polohu cristy supraventricularis, která je od sebe odděluje [107]. Jak jsme ukázali, stimulace nad parahisální oblastí vedla k mnohem horším parametrům dyssynchronie než stimulace pod její úrovní. Nicméně toto rozdělení je hrubou aproximací, protože finální vzor komorové depolarizace je specifický k místu pravokomorové stimulace a místa několik centimetrů od sebe mohou vést k podstatným rozdílům v komorové dyssynchronii. Je nicméně zjevné, že nižší septální pozice je spojena s menší UHF-EKG dyssynchronií, protože z dvanácti pacientů s párovými nahrávkami RVIT a RVOT v tomto projektu mělo jedenáct kratší parametr e-DYS při stimulaci RVIT. Příklad změny komorové depolarizace při stimulaci tří septálních pozic a hrotu PKS je znázorněn na obr 24.

Zajímavé bylo zjištění, že i když se RVIT a RVOT značně lišili v parametrech dyssynchronie, tak v obě skupiny měli rovnaké trvání QRS komplexu. Toto pozorování potvrzuje výsledky předchozích studií, které identifikovali trvání QRS komplexu jako nedokonalý marker dyssynchronie při komorové stimulaci [108].

Obrázek 23: Demonstrace změny komorové depolarizace v závislosti na pozici stimulační elektrody.



Panel A: c-Sp s hrotem stimulační elektrody umístěným minimálně 15 mm pod úroveň trikuspidální chlopně a mezikomorovou dyssynchronii s e-DYS 17 ms. Panel B: stimulace vtokové části PKS vedla k mírnému zhoršení mezikomorové dyssynchronie s e-DYS 22 ms. Panel C: stimulace septa výtokové části pravé komory srdeční byla spojena s výraznou mezikomorovou dyssynchronii a prodloužení e-DYS na 54 ms. Panel D: stimulace hrotu PKS byla spojena s opožděnou aktivací bazálních segmentů pravé a levé komory srdeční pod svody V1 a V8 a parametrem e-DYS 31 ms. Rovina trikuspidální chlopně je znázorněna injekcí kontrastní látky či přerušovanou bílou linkou.

Námi pozorovaný rozdíl v parametru e-DYS mezi dvěma způsoby myokardiální septální stimulace je pravděpodobně výsledkem rozdílné vzdálenosti hrotu stimulační elektrody k sítí Purkiňových vláken v levé subendokardiální oblasti. Ta je totiž lokalizována ve spodní třetině septa levé komory srdeční a tak čas do její aktivace musí být kratší při stimulaci vtokové části pravokomorového septa, která leží přímo naproti. Toto tvrzení je potvrzeno našim zjištěním, že hodnota e-DYS se progresivně zkracuje s hloubkou závrtu elektrody při transeptální stimulaci levého raménka Tawarova až do okamžiku jeho dosažení. V tem moment je pozorován levo – pravý vzor komorové depolarizace, jak je ukázáno na obrázku 25.

Obrázek 24: Změna charakteru komorové depolarizace a parametru e-DYS v souvislosti s různou hloubkou závrtu stimulační elektrody v mezikomorové přepážce.

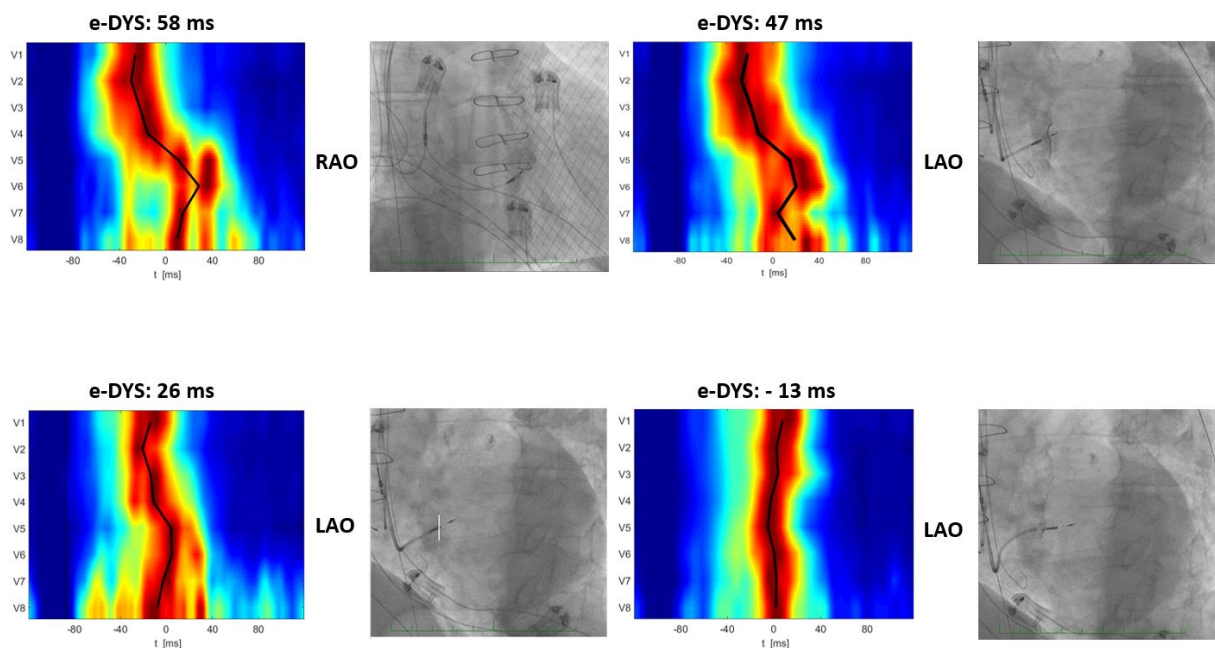


Figure 9: Panel A: pravokomorová septální stimulace vedla k e-DYS parametru 58 ms jako následku časového rozdílu mezi aktivací M2c a M6c. Panel B: stimulace v hloubce mezikomorové přepážky (vizualizována injekcí kontrastní látky) byla spojena se zkrácením parametru e-DYS na 47 ms. Panel C: Další zavrtání stimulační elektrody do hloubky septa (rovina septa zvýrazněná bílou linkou) vedla ke

zkrácení e-DYS na 26 ms. Panel D: Stimulace z levé části mezikomorové přepážky vedla k levo – pravému charakteru komorové depolarizace a pravokomorovému zpoždění s e-DYS - 13 ms mezi M5c a M1c.

4.5 Shrnutí výsledků projektu

Ultra-vysokofrekvenční EKG je nový nástroj popisující komorovou depolarizaci. Zobrazuje časové rozdíly v aktivaci komorových segmentů při pravokomorové kardiostimulaci a spontánním rytmu. Jak jsme ukázali v této práci, tyto rozdíly jsou přítomné nejenom mezi stimulací septa, hrotu, přední a volné stěny pravé komory srdeční, ale také mezi různými lokalitami septa PKS. Při jeho stimulaci byl nejvíc fyziologický typ komorové stimulace pozorován při konkomitantní stimulaci myokardu a převodního systému v parahisální oblasti. Druhý nejlepší způsob pravokomorové stimulace z pohledu UHF-EKG představuje stimulace vtokové části pravé komory srdeční, která by mohla být použita jako alternativa v případech, kdy stimulace převodního systému není možná či dostupná. Naše výsledky naznačují, že UHF-EKG by mohlo být užitečným nástrojem k optimalizaci uložení stimulační elektrody, k redukci komorové dyssynchronie, která je považována za hlavní faktor odpovídající za rozvoj srdečního selhání ve spojitosti s trvalou kardiostimulací.

5 Literatura

1. Kaye, G., et al., *The Prevalence of Pacing-Induced Cardiomyopathy (PICM) in Patients With Long Term Right Ventricular Pacing - Is it a Matter Of Definition?* Heart Lung Circ, 2019. **28**(7): p. 1027-1033.
2. Khurshid, S., et al., *Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy.* Heart Rhythm, 2014. **11**(9): p. 1619-25.
3. Kiehl, E.L., et al., *Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function.* Heart Rhythm, 2016. **13**(12): p. 2272-2278.
4. Merchant, F.M. and S. Mittal, *Pacing-Induced Cardiomyopathy.* Card Electrophysiol Clin, 2018. **10**(3): p. 437-445.
5. Kim, J.H., et al., *Major determinant of the occurrence of pacing-induced cardiomyopathy in complete atrioventricular block: a multicentre, retrospective analysis over a 15-year period in South Korea.* BMJ Open, 2018. **8**(2): p. e019048.
6. Tayal, B., et al., *Incidence of heart failure after pacemaker implantation: a nationwide Danish Registry-based follow-up study.* Eur Heart J, 2019. **40**(44): p. 3641-3648.
7. Ahmed, F.Z., et al., *One-Month Global Longitudinal Strain Identifies Patients Who Will Develop Pacing-Induced Left Ventricular Dysfunction over Time: The Pacing and Ventricular Dysfunction (PAVD) Study.* PLoS One, 2017. **12**(1): p. e0162072.
8. Fang, F., et al., *Early pacing-induced systolic dyssynchrony is a strong predictor of left ventricular adverse remodeling: analysis from the Pacing to Avoid Cardiac Enlargement (PACE) trial.* Int J Cardiol, 2013. **168**(2): p. 723-8.
9. Durrer, D., et al., *Total excitation of the isolated human heart.* Circulation, 1970. **41**(6): p. 899-912.
10. Ahmed, F.Z., et al., *Pacing-induced cardiomyopathy: pathophysiological insights through matrix metalloproteinases.* Heart Fail Rev, 2014. **19**(5): p. 669-80.

11. Ausubel, K., B.H. Boal, and S. Furman, *Pacemaker syndrome: definition and evaluation*. *Cardiol Clin*, 1985. **3**(4): p. 587-94.
12. Ausubel, K. and S. Furman, *The pacemaker syndrome*. *Ann Intern Med*, 1985. **103**(3): p. 420-9.
13. Haas, J.M. and G.B. Strait, *Pacemaker-induced cardiovascular failure. Hemodynamic and angiographic observations*. *Am J Cardiol*, 1974. **33**(2): p. 295-9.
14. Rosenqvist, M., J. Brandt, and H. Schuller, *Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality*. *Am Heart J*, 1988. **116**(1 Pt 1): p. 16-22.
15. Hesselton, A.B., et al., *Deleterious effects of long-term single-chamber ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome: the hidden benefits of dual-chamber pacing*. *J Am Coll Cardiol*, 1992. **19**(7): p. 1542-9.
16. Andersen, H.R., et al., *Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome*. *Lancet*, 1997. **350**(9086): p. 1210-6.
17. Connolly, S.J., et al., *Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators*. *N Engl J Med*, 2000. **342**(19): p. 1385-91.
18. Kerr, C.R., et al., *Canadian Trial of Physiological Pacing: Effects of physiological pacing during long-term follow-up*. *Circulation*, 2004. **109**(3): p. 357-62.
19. Sweeney, M.O., et al., *Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction*. *Circulation*, 2003. **107**(23): p. 2932-7.
20. Wilkoff, B.L., et al., *Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial*. *JAMA*, 2002. **288**(24): p. 3115-23.
21. Steinberg, J.S., et al., *The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005. **16**(4): p. 359-65.

22. Haugaa, K.H., et al., *Implantable cardioverter defibrillator use for primary prevention in ischaemic and non-ischaemic heart disease-indications in the post-DANISH trial era: results of the European Heart Rhythm Association survey*. *Europace*, 2017. **19**(4): p. 660-664.
23. Lamas, G.A. and K.A. Ellenbogen, *Evidence base for pacemaker mode selection: from physiology to randomized trials*. *Circulation*, 2004. **109**(4): p. 443-51.
24. Wiggers, C.J., *THE MUSCULAR REACTIONS OF THE MAMMALIAN VENTRICLES TO ARTIFICIAL SURFACE STIMULI*. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 1925. **73**(2): p. 346-378.
25. Cassidy, D.M., et al., *Endocardial mapping in humans in sinus rhythm with normal left ventricles: activation patterns and characteristics of electrograms*. *Circulation*, 1984. **70**(1): p. 37-42.
26. Vassallo, J.A., et al., *Endocardial activation of left bundle branch block*. *Circulation*, 1984. **69**(5): p. 914-23.
27. Vassallo, J.A., et al., *Left ventricular endocardial activation during right ventricular pacing: effect of underlying heart disease*. *J Am Coll Cardiol*, 1986. **7**(6): p. 1228-33.
28. Prinzen, F.W. and M. Peschar, *Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2002. **25**(4 Pt 1): p. 484-98.
29. Kerckhoffs, R.C., et al., *Timing of depolarization and contraction in the paced canine left ventricle: model and experiment*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003. **14**(10 Suppl): p. S188-95.
30. Prinzen, F.W., et al., *The time sequence of electrical and mechanical activation during spontaneous beating and ectopic stimulation*. *Eur Heart J*, 1992. **13**(4): p. 535-43.
31. Nielsen, J.C., et al., *Heart failure and echocardiographic changes during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome randomized to single-chamber atrial or ventricular pacing*. *Circulation*, 1998. **97**(10): p. 987-95.

32. Prinzen, F.W., et al., *Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging*. J Am Coll Cardiol, 1999. **33**(6): p. 1735-42.
33. Graham, A.J., et al., *Systematic review and meta-analysis of left ventricular endocardial pacing in advanced heart failure: Clinically efficacious but at what cost?* Pacing Clin Electrophysiol, 2018. **41**(4): p. 353-361.
34. McGavigan, A.D., et al., *Right ventricular outflow tract pacing: radiographic and electrocardiographic correlates of lead position*. Pacing Clin Electrophysiol, 2006. **29**(10): p. 1063-8.
35. de Cock, C.C., et al., *Hemodynamic benefits of right ventricular outflow tract pacing: comparison with right ventricular apex pacing*. Pacing Clin Electrophysiol, 1998. **21**(3): p. 536-41.
36. Victor, F., et al., *Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients: a prospective randomized crossover comparison of apical and outflow tract pacing*. J Am Coll Cardiol, 1999. **33**(2): p. 311-6.
37. Giudici, M.C., et al., *Comparison of right ventricular outflow tract and apical lead permanent pacing on cardiac output*. Am J Cardiol, 1997. **79**(2): p. 209-12.
38. Alboni, P., et al., *Short-term hemodynamic effects of DDD pacing from ventricular apex, right ventricular outflow tract and proximal septum*. G Ital Cardiol, 1998. **28**(3): p. 237-41.
39. Karpawich, P.P. and S. Mital, *Comparative left ventricular function following atrial, septal, and apical single chamber heart pacing in the young*. Pacing Clin Electrophysiol, 1997. **20**(8 Pt 1): p. 1983-8.
40. Rosenqvist, M., et al., *The effect of ventricular activation sequence on cardiac performance during pacing*. Pacing Clin Electrophysiol, 1996. **19**(9): p. 1279-86.

41. Buckingham, T.A., et al., *Acute hemodynamic effects of atrioventricular pacing at differing sites in the right ventricle individually and simultaneously*. Pacing Clin Electrophysiol, 1997. **20**(4 Pt 1): p. 909-15.
42. Schwaab, B., et al., *Influence of right ventricular stimulation site on left ventricular function in atrial synchronous ventricular pacing*. J Am Coll Cardiol, 1999. **33**(2): p. 317-23.
43. Harris, Z.I. and M.D. Gammage, *Alternative right ventricular pacing sites--where are we going?* Europace, 2000. **2**(2): p. 93-8.
44. Domenichini, G., et al., *Pacing of the interventricular septum versus the right ventricular apex: a prospective, randomized study*. Eur J Intern Med, 2012. **23**(7): p. 621-7.
45. Kaye, G.C., et al., *Effect of right ventricular pacing lead site on left ventricular function in patients with high-grade atrioventricular block: results of the Protect-Pace study*. Eur Heart J, 2015. **36**(14): p. 856-62.
46. Osmancik, P., et al., *The insufficiency of left anterior oblique and the usefulness of right anterior oblique projection for correct localization of a computed tomography-verified right ventricular lead into the midseptum*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013. **6**(4): p. 719-25.
47. Burri, H., et al., *Utility of the surface electrocardiogram for confirming right ventricular septal pacing: validation using electroanatomical mapping*. Europace, 2011. **13**(1): p. 82-6.
48. Hattori, M., et al., *Prognostic impact of lead tip position confirmed via computed tomography in patients with right ventricular septal pacing*. Heart Rhythm, 2019. **16**(6): p. 921-927.
49. Moss, A.J., et al., *Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events*. N Engl J Med, 2009. **361**(14): p. 1329-38.
50. Bristow, M.R., et al., *Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure*. N Engl J Med, 2004. **350**(21): p. 2140-50.
51. Stockburger, M., et al., *Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multicentre international randomized trial (PREVENT-HF)*. Eur J Heart Fail, 2011. **13**(6): p. 633-41.

52. Gould, J., et al., *Chronic Right Ventricular Pacing in the Heart Failure Population*. *Curr Heart Fail Rep*, 2018. **15**(2): p. 61-69.
53. van Rees, J.B., et al., *Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **58**(10): p. 995-1000.
54. Ploux, S., et al., *Electrical dyssynchrony induced by biventricular pacing: implications for patient selection and therapy improvement*. *Heart Rhythm*, 2015. **12**(4): p. 782-91.
55. Ruschitzka, F., et al., *Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex*. *N Engl J Med*, 2013. **369**(15): p. 1395-405.
56. Auricchio, A. and K.A. Ellenbogen, *Reducing Ventricular Pacing Frequency in Patients With Atrioventricular Block: Is It Time to Change the Current Pacing Paradigm?* *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016. **9**(9).
57. Nielsen, J.C., et al., *Atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome: the association with PQ-interval and percentage of ventricular pacing*. *Europace*, 2012. **14**(5): p. 682-9.
58. Kutiyifa, V., et al., *PR interval identifies clinical response in patients with non-left bundle branch block: a Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy substudy*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014. **7**(4): p. 645-51.
59. Cabrera, J.A., et al., *Variable Arrangement of the Atrioventricular Conduction Axis Within the Triangle of Koch: Implications for Permanent His Bundle Pacing*. *JACC Clin Electrophysiol*, 2020. **6**(4): p. 362-377.
60. Kawashima, T. and H. Sasaki, *A macroscopic anatomical investigation of atrioventricular bundle locational variation relative to the membranous part of the ventricular septum in elderly human hearts*. *Surg Radiol Anat*, 2005. **27**(3): p. 206-13.
61. El-Sherif, N., et al., *Normalization of bundle branch block patterns by distal His bundle pacing. Clinical and experimental evidence of longitudinal dissociation in the pathologic his bundle*. *Circulation*, 1978. **57**(3): p. 473-83.

62. Upadhyay, G.A., et al., *Intracardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle-Branch Block Patterns*. *Circulation*, 2019. **139**(16): p. 1876-1888.
63. Huang, W., et al., *A Novel Pacing Strategy With Low and Stable Output: Pacing the Left Bundle Branch Immediately Beyond the Conduction Block*. *Can J Cardiol*, 2017. **33**(12): p. 1736 e1-1736 e3.
64. Mafi-Rad, M., et al., *Feasibility and Acute Hemodynamic Effect of Left Ventricular Septal Pacing by Transvenous Approach Through the Interventricular Septum*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016. **9**(3): p. e003344.
65. Chen, K. and Y. Li, *How to implant left bundle branch pacing lead in routine clinical practice*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2019. **30**(11): p. 2569-2577.
66. Zhang, S., X. Zhou, and M.R. Gold, *Left Bundle Branch Pacing: JACC Review Topic of the Week*. *J Am Coll Cardiol*, 2019. **74**(24): p. 3039-3049.
67. Sharma, P.S., et al., *Permanent His-bundle pacing is feasible, safe, and superior to right ventricular pacing in routine clinical practice*. *Heart Rhythm*, 2015. **12**(2): p. 305-12.
68. Chen, K., et al., *Comparison of electrocardiogram characteristics and pacing parameters between left bundle branch pacing and right ventricular pacing in patients receiving pacemaker therapy*. *Europace*, 2019. **21**(4): p. 673-680.
69. Catanzariti, D., et al., *Permanent direct his bundle pacing does not induce ventricular dyssynchrony unlike conventional right ventricular apical pacing. An inpatient acute comparison study*. *J Interv Card Electrophysiol*, 2006. **16**(2): p. 81-92.
70. Zhang, J., et al., *Comparison of the effects of selective and non-selective His bundle pacing on cardiac electrical and mechanical synchrony*. *Europace*, 2018. **20**(6): p. 1010-1017.
71. Abdelrahman, M., et al., *Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing*. *J Am Coll Cardiol*, 2018. **71**(20): p. 2319-2330.
72. Versteeg, H., et al., *Response to cardiac resynchronization therapy: is it time to expand the criteria?* *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009. **32**(10): p. 1247-56.

73. Ajjola, O.A., et al., *Permanent His-bundle pacing for cardiac resynchronization therapy: Initial feasibility study in lieu of left ventricular lead*. Heart Rhythm, 2017. **14**(9): p. 1353-1361.
74. Sharma, P.S., et al., *Permanent His Bundle Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Right Bundle Branch Block*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2018. **11**(9): p. e006613.
75. Upadhyay, G.A., et al., *His Corrective Pacing or Biventricular Pacing for Cardiac Resynchronization in Heart Failure*. J Am Coll Cardiol, 2019. **74**(1): p. 157-159.
76. Upadhyay, G.A., et al., *On-treatment comparison between corrective His bundle pacing and biventricular pacing for cardiac resynchronization: A secondary analysis of the His-SYNC Pilot Trial*. Heart Rhythm, 2019. **16**(12): p. 1797-1807.
77. Vijayaraman, P., et al., *Permanent His bundle pacing: Recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for standardization of definitions, implant measurements, and follow-up*. Heart Rhythm, 2018. **15**(3): p. 460-468.
78. Vijayaraman, P., et al., *His Bundle Pacing*. J Am Coll Cardiol, 2018. **72**(8): p. 927-947.
79. Keene, D., et al., *His bundle pacing, learning curve, procedure characteristics, safety, and feasibility: Insights from a large international observational study*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2019. **30**(10): p. 1984-1993.
80. Su, L., et al., *Pacing parameters and success rates of permanent His-bundle pacing in patients with narrow QRS: a single-centre experience*. Europace, 2019. **21**(5): p. 763-770.
81. Cadrin-Tourigny, J., et al., *Severe left ventricular dysfunction in infants with ventricular preexcitation*. Heart Rhythm, 2008. **5**(9): p. 1320-2.
82. Jastrzebski, M., et al., *Programmed His Bundle Pacing: A Novel Maneuver for the Diagnosis of His Bundle Capture*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2019. **12**(2): p. e007052.
83. Jastrzebski, M., et al., *Electrocardiographic characterization of non-selective His-bundle pacing: validation of novel diagnostic criteria*. Europace, 2019.

84. Beer, D., et al., *Clinical Outcomes of Selective Versus Nonselective His Bundle Pacing*. JACC Clin Electrophysiol, 2019. **5**(7): p. 766-774.
85. TheTask Force on cardiac, p., et al., *2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2014. **67**(1): p. 58.
86. Surawicz, B., et al., *AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(11): p. 976-81.
87. Tomlinson, D.R., et al., *Accuracy of manual QRS duration assessment: its importance in patient selection for cardiac resynchronization and implantable cardioverter defibrillator therapy*. Europace, 2009. **11**(5): p. 638-42.
88. Vancura, V., et al., *The variability of automated QRS duration measurement*. Europace, 2017. **19**(4): p. 636-643.
89. Prinzen, F.W., et al., *Optimization of ventricular function by improving the activation sequence during ventricular pacing*. Pacing Clin Electrophysiol, 1998. **21**(11 Pt 2): p. 2256-60.
90. van Deursen, C.J., et al., *Vectorcardiographic QRS area as a novel predictor of response to cardiac resynchronization therapy*. J Electrocardiol, 2015. **48**(1): p. 45-52.
91. Nguyen, U.C., et al., *Pathobiology of cardiac dyssynchrony and resynchronization therapy*. Europace, 2018. **20**(12): p. 1898-1909.
92. Mele, D., et al., *Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony: Does it still matter?* Echocardiography, 2018. **35**(5): p. 707-715.
93. Pitzalis, M.V., et al., *Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(9): p. 1615-22.

94. Marcus, G.M., et al., *Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(12): p. 2208-14.
95. Jurak, P., et al., *Ventricular dyssynchrony assessment using ultra-high frequency ECG technique*. J Interv Card Electrophysiol, 2017. **49**(3): p. 245-254.
96. Amit, G., et al., *High-frequency QRS analysis in patients with acute myocardial infarction: a preliminary study*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2013. **18**(2): p. 149-56.
97. Plesinger, F., et al., *Ventricular Electrical Delay Measured From Body Surface ECGs Is Associated With Cardiac Resynchronization Therapy Response in Left Bundle Branch Block Patients From the MADIT-CRT Trial (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation-Cardiac Resynchronization Therapy)*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2018. **11**(5): p. e005719.
98. Halamek, J., et al., *The relationship between ECG predictors of cardiac resynchronization therapy benefit*. PLoS One, 2019. **14**(5): p. e0217097.
99. Strauss, D.G., R.H. Selvester, and G.S. Wagner, *Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy*. Am J Cardiol, 2011. **107**(6): p. 927-34.
100. Curila, K., et al., *Both selective and nonselective His bundle, but not myocardial, pacing preserve ventricular electrical synchrony assessed by ultra-high-frequency ECG*. Heart Rhythm, 2020. **17**(4): p. 607-614.
101. Devabhaktuni, S., et al., *How to Perform His Bundle Pacing: Tools and Techniques*. Card Electrophysiol Clin, 2018. **10**(3): p. 495-502.
102. Su, L., et al., *Pacing parameters and success rates of permanent His-bundle pacing in patients with narrow QRS: a single-centre experience*. (1532-2092 (Electronic)).
103. Varma, N., et al., *RV electrical activation in heart failure during right, left, and biventricular pacing*. JACC Cardiovasc Imaging, 2010. **3**(6): p. 567-75.
104. Jiang, M., et al., *Increased capture threshold in permanent His-bundle pacing associated with flecainide*. Pacing Clin Electrophysiol, 2020. **43**(4): p. 360-363.

105. Hall, R., et al., *Transient rise in His-lead threshold due to acute myocardial infarction*. Pacing Clin Electrophysiol, 2019. **42**(6): p. 754-757.
106. Schwaab, B., et al., *Septal lead implantation for the reduction of paced QRS duration using passive-fixation leads*. Pacing Clin Electrophysiol, 2001. **24**(1): p. 28-33.
107. Sanz, J., et al., *Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review*. J Am Coll Cardiol, 2019. **73**(12): p. 1463-1482.
108. Sweeney, M.O. and F.W. Prinzen, *A new paradigm for physiologic ventricular pacing*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(2): p. 282-8.

5.1 Seznam ilustrací

Obrázek 1: Schématické znázornění klasické představy AV kondukční osy (autor: Filip Plešinger)	19
Obrázek 2: Příklad intrahisální pozice stimulační elektrody se selektivním typem stimulace Hisova svazku při nízkém výdeji a neselektivním uchvácením komor při stimulaci s vyšším výdejem.	24
Obrázek 3: Příklad parahisální pozice stimulační elektrody s myokardiálním uchvácením komor při nízkém výdeji a neselektivní stimulací Hisova svazku při stimulaci s vyšším výdejem.	25
Obrázek 4: EKG s AV blokádou 2:1 během spontánního rytmu	28
Obrázek 5: Neselektivní typ stimulace Hisova svazku s rozšířením QRS komplexu na 160 ms a prominující vlnou delta zejména ve svodu I	29
Obrázek 6: Princip úpravy vysokofrekvenčního signálu k zobrazení časového rozdílu mezi aktivací pravé a levé komory srdeční.	33
Obrázek 7: Zobrazení ultra-vysokofrekvenční mapy depolarizace komor a výpočtu parametru e-DYS a Vd	34
Obrázek 8: Původní jednotka určená k akvizici ultra-vysokofrekvenčních signálů vznikajících srdeční činností (panel A) a nejnovější VDI monitor schopný analýzy UHF signálů v reálném čase (panel B) ..	35
Obrázek 9: UHF-EKG depolarizační mapy, obálky pro svody V1 a V6 a EKG nálezy u nemocného s převodní poruchu a elektrodou v oblasti Hisova svazku během spontánního rytmu (panel A), selektivní (panel B) a neselektivní (panel C) stimulace Hisova svazku.	37
Obrázek 10: Porovnání QRSd (A), e-DYS (B) a Vd (C) pomocí LMEM mezi jednotlivými typy komorové aktivity	37
Obrázek 11: UHF-EKG depolarizační mapa srdečních komor při spontánním rytmu – panel A a neselektivní stimulaci Hisova svazku – panel B u nemocného s rozvojem stimulací indukované kardiomyopatie při stimulaci (12 - svodové EKG je uvedené na obrázcích 4 a 5)	38
Obrázek 12: Popis techniky stimulace bazálního interventrikulárního septa s možností uchvácení Hisova svazku, která byla použita v projektu.	44

Obrázek 13: Ukázka využití injekce kontrastní látky k ozřejmění polohy stimulační elektrody v průběhu c-Sp.	45
Obrázek 14: Dočasné umístění stimulační elektrody do septální pozice (vlevo), přední (uprostřed) a volné stěny pravé komory srdeční (vpravo) s využitím elektrody v parahisální oblasti a RAO a LAO projekcí	46
Obrázek 15: Způsob rozdělení septální pozice stimulační elektrody na RVIT a RVOT dle vztahu k elektrodě v parahisální oblasti u jednoho z pacientů v LAO a RAO projekcích.....	47
Obrázek 16: Schématické zobrazení parametrů dyssynchronie kalkulovaných z vysokofrekvenční mapy.....	48
Obrázek 17: Ukázka septální pozice stimulační elektrody u tří různých případů.....	53
Obrázek 18: Ukázka depolarizačních map získaných u jednoho z pacientů s blokem levého raménka Tawarova během spontánního rytmu (vlevo nahoře) a při stimulaci ostatních míst pravé komory srdeční.	54
Obrázek 19: Linear Mixed Effects Model pro trvání QRS komplexu (panel A), průměrné zpoždění Mxc od prvního aktivovaného segmentu (umístěn na 0 ms) (panel B), průměrné zpoždění M6-8c od M5c (umístěné na 0ms) (panel C), e-DYS (panel D), LVLWd (panel E), RVLWd (panel F) a V5-8d (panel G) při c-Sp, m-Sp, stimulaci hrotu, přední a volné stěny PKS.....	56
Obrázek 20: Linear Mixed Effects Model pro trvání QRS komplexu (panel A), průměrné zpoždění Mxc od prvního aktivovaného segmentu (umístěn na 0 ms) (panel B), průměrné zpoždění M6-8c od M5c (umístěné na 0ms) (panel C), e-DYS (panel D), LVLWd (panel E), RVLWd (panel F) a V5-8d (panel G) při c-Sp, m-Sp, stimulaci c-Sp a spontánního rytmu s úzkým QRS komplexem.....	57
Obrázek 21: Linear Mixed Effects Model pro trvání QRS komplexu (panel A), průměrné zpoždění Mxc od prvního aktivovaného segmentu (umístěn na 0 ms) (panel B), průměrné zpoždění M6-8c od M5c (umístěné na 0ms) (panel C), e-DYS (panel D), LVLWd (panel E), RVLWd (panel F) a V5-8d (panel G) při c-Sp, RVIT a RVOT.....	58

Obrázek 22: Ukázka c-Sp stimulace, kde při implantaci došlo k uložení stimulační elektrody/uchvácení převodního systému pod bifurkací Hisova svazku se stimulací levého raménka Tawarova či stimulací levého subendokardu.....	62
Obrázek 23: Demonstrace změny komorové depolarizace v závislosti na pozici stimulační elektrody.	64
Obrázek 24: Změna charakteru komorové depolarizace a parametru e-DYS v souvislosti s různou hloubkou závrtní stimulační elektrody v mezikomorové přepážce.	65

5.2 Seznam tabulek

Tabulka 1: Charakteristika pacientů	50
Tabulka 2: Procedurální charakteristiky	52
Tabulka 3: Četnost prvních aktivovaných segmentů v jednotlivých svodech u zkoumaných typů pravokomorové stimulace	55

5.3 Seznam zkratk

AV – atrioventrikulární

A/V ratio – poměr signálů síně a komory

BBB – raménková blokáda

c-Sp – stimulace septa s uchvácením převodního systému

EDD – end-diastolický průměr

e-DYS –elektrická dyssynchronie komor

EF – ejekční frakce

FNKV – Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

FNUSA – Fakultní nemocnice u Svaté Anny

HV – časový interval His – komora

ICHS – ischemická choroba srdeční

IKEM – Institut Klinické a experimentální medicíny

IM – srdeční infarkt

LAO – levá šikmá projekce

LKS – levá komora srdeční

LBBB – blokáda levého raménka Tawarova

LMEM – Linear Mixed Effects Model

LVAT – aktivační čas levé komory srdeční

LVLWd – zpoždění volné stěny levé komory srdeční

m-Sp – myokardiální stimulace mezikomorového septa

Mxc – UHF-EKG aktivační centrum

M5-8d – zpoždění aktivace M5c do M8c

PICM – stimulací indukovaná kardiomyopatie

PKS – pravé komora srdeční

QRSd – trvání QRS komplexu

RAO – pravá šikmá projekce

RBBB – blokáda pravého raménka Tawarova

RVIT – vtoková část pravé komory srdeční

RVOT – výtoková část pravé komory srdeční

RVLWd - zpoždění volné stěny levé komory srdeční

SD – standartní odchylka

SSSy – syndrom onemocnění sinusového uzlu

UHF-EKG – ultra-vysoko frekvenční EKG

Vd – průměr z trvání ultra-vysoko frekvenčního QRS komplexu

VED – zpoždění elektrické aktivace komor

Vxd – trvání ultra-vysoko frekvenčního QRS komplexu ve svodu x

VDI – ventricular dyssynchrony imaging

5.4 Seznam příloh

1. Curila, K, Prochazkova R, Jurak P, et al., *Both selective and nonselective His bundle, but not myocardial, pacing preserve ventricular electrical synchrony assessed by ultra-high-frequency ECG.* Heart Rhythm, 2020. 17(4): p. 2. 607-614.
2. Jurak P, Curila K, Leinveber P, et al. Novel Ultra-High-Frequency Electrocardiogram Tool for the Description of the Ventricular Depolarization Pattern before and during Cardiac Resynchronization. J Cardiovasc Electrophysiol. 2020 Jan;31(1):300-307.
3. Jastrzębski M, Moskal P, Curila K, et al. Electrocardiographic characterization of non-selective His-bundle pacing: validation of novel diagnostic criteria. Europace. 2019 Dec 1;21(12):1857-1864.
4. Patentová žádost: European patent application EP 19212534.2: „Method of electrocardiographic signal processing and apparatus for performing the method“