

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Kamil Sedláček

**Patofyziologie nitrokomorové propagace elektrického vzruchu a její vztah
k srdeční resynchronizační léčbě**

**Pathophysiology of intraventricular electrical activation and its relation
to cardiac resynchronization therapy**

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Dan Wichterle, PhD

Praha, 2022

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně, a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 3. 6. 2022

Kamil Sedláček

Identifikační záznam

SEDLÁČEK Kamil. *Patofyziologie nitrokomorové propagace elektrického vzruchu a její vztah k srdeční resynchronizační léčbě. (Pathophysiology of intraventricular electrical activation and its relation to cardiac resynchronization therapy)*. Praha, 2021. 68 stran, 4 přílohy. Dizertační práce (PhD). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Fyziologický ústav. Školitel Wichterle, Dan.

Poděkování

Děkuji svým učitelům medicíny a vědy, kteří mě inspirovali a formovali profesionálně a lidsky. Mé poděkování patří zde především mému školiteli, doc. MUDr. Danu Wichterlemu, PhD. Vážím si možnosti společné práce a jsem vděčný za čas a energii, které věnoval tomuto tématu mezi mnoha jinými povinnostmi a závazky. Děkuji prof. MUDr. Josefu Kautznerovi, CSc. za to, že mi poskytl prostor pro působení a růst v oblasti klinické elektrofyziologie. Děkuji také profesoru MUDr. Vojtěchu Melenovskému, CSc. za inspirující rozhovory o životě a vědě a za spolupráci na projektech, které patřily k nejlepším a nejzajímavějším během mého působení na Klinice kardiologie IKEM. Rád bych dále poděkoval za mnohá léta spolupráce svým bývalým kolegům na Klinice kardiologie IKEM a mezi nimi především svým zahraničním žákům, dr. Lilianě Stefan, dr. Domenicu Griecovi a dr. Luca Monzovi. Spolupráce během jejich pobytu na Klinice kardiologie IKEM byla naplněna profesionalitou, přátelstvem, reciprocitou v práci a vzdělávání a dala základ celoživotním přátelstvím. Všichni tři se také podíleli na vzniku této práce. Rád vyjadřuji dík svým spolupracovníkům na 1. interní kardiologické klinice v Hradci Králové, kde jsem našel profesionální a přátelské pracovní prostředí a příznivé podmínky k pokračování práce a výzkumu v oblasti klinické elektrofyziologie.

Tuto práci věnuji své ženě Kateřině a svým dětem Šimonovi, Julii a Adamovi.

Úvodní prohlášení

Výzkumný protokol byl schválen Etickou komisí Fakultní Thomayerovy Nemocnice a IKEM. Všichni zařazení pacienti podepsali informovaný souhlas. Výzkum probíhal v souladu s Helsinskou deklarací lidských práv.

Výzkum byl podpořen institucionální podporou Ministerstva zdravotnictví České republiky pro rozvoj výzkumu č. 00023001 (příjemce: IKEM Praha)

Část výsledků výzkumu popsaného v této dizertační práci byla publikována v roce 2021:
Sedláček K, Jansová H, Vančura V, Grieco D, Kautzner J, Wichterle D. Simple electrophysiological predictor of QRS change induced by cardiac resynchronization therapy: A novel marker of complete left bundle branch block. *Heart Rhythm*. 2021;18(10):1717-1723. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.05.033.

Obsah

Prohlášení.....	2
Identifikační záznam	3
Poděkování.....	4
Úvodní prohlášení	5
Obsah	6
Seznam použitých zkratk.....	8
Souhrn	10
Abstract	11
1. Úvod.....	12
1.1 Srdeční selhání a srdeční resynchronizační léčba	12
1.2 Multifaktoriální optimalizace výsledků CRT	14
1.2.1 Předoperační optimalizace CRT	15
1.2.2 Intraoperační optimalizace CRT	16
1.2.3 Pooperační optimalizace CRT	17
2. Vymezení výzkumného problému.....	19
2.1 Elektrofyziologická optimalizace CRT.....	19
2.2 Elektrofyziologické parametry pro optimalizaci výsledků CRT.....	20
2.2.1 Koncept pravé LBBB („true LBBB“).	20
2.2.2 Intervaly Q-LV a RVP-LV	25
3. Cíle práce.....	27
4. Hypotézy	29
5. Metodika.....	30
5.1 Populace studie	30
5.2 Implantační výkon	30
5.3 Zpracování dat	32
5.4 Statistická analýza.....	33
6. Výsledky.....	35
6.1 Deskriptivní a demografická statistika studované populace	35
6.2 Hodnocení efektu pravokomorové a biventrikulární stimulace	36
6.3 Korelace testovaných prediktorů s deltaCRT	38

6.4 Multivariační analýza	41
6.5 Další analýzy asociace deltaRVP a elektrokardiografického efektu CRT	42
6.6 Další analýzy vztahu intervalu RVP-LV a elektrokardiografického efektu CRT	45
7. Diskuse	53
7.1 Použití elektrických parametrů v predikci výsledků a optimalizaci elektrodového systému CRT	53
7.2 Pravokomorová stimulace a diagnostika cLBBB	55
7.3 Elektrická pozice levokomorové elektrody při nativní aktivaci a při pravokomorové stimulaci	56
7.4 Implikace pro klinické využití CRT	58
7.5 Limitace	60
8. Závěry.....	61
9. Seznam literatury.....	62
10. Přílohy.....	68

Seznam použitých zkratk

Pozn.: V textu jsou pro jednoduchost a srozumitelnost použity některé běžně mezinárodně užívané zkratky.

AP	anteroposterior projection, předozadní projekce
AV, VV	atrioventrikulární, ventrikuloventrikulární
BNP	brain natriuretic peptide
cLBBB	complete LBBB, kompletní LBBB
CRT	cardiac resynchronization therapy, srdeční resynchronizační léčba
CRT-D	CRT-defibrillator
CRT-P	CRT-pacemaker
deltaCRT	rozdíl mezi šíří komplexu QRS při CRT a nativní šíří QRS
deltaRVP	rozdíl mezi šíří komplexu QRS při pravokomorové stimulaci a nativní šíří QRS
EKG	elektrokardiogram
IQR	interquartile range, mezikvartilové rozmezí
IVCD	intraventricular conduction disturbance, nespecifická porucha intraventrikulárního vedení
LAO	left anterior oblique, levá šikmá (rentgenová) projekce
LBB	left bundle branch, levé Tawarovo raménko
LBBB	left bundle branch block, blokáda levého Tawarova raménka
LK	levá komora
PK	pravá komora
QRSd	QRS complex duration, šíře QRS komplexu
Q-LV	interval od počátku komplexu QRS ve svodech povrchového EKG do lokální aktivace v místě levokomorové elektrody

Q-LV ratio	index vypočítaný jako poměr intervalu Q-LV a nativní šíře komplexu QRS
RAO	right anterior oblique, pravá šikmá (rentgenová) projekce
RBBB	right bundle branch block, blokáda pravého Tawarova raménka
RVOT	right ventricular outflow tract, výtokový trakt pravé komory
RVP	right ventricular pacing, pravokomorová stimulace
RVP-LV	right ventricular pace-left ventricular sense interval, interval měřený od pravokomorového stimulu k signálu na levokomorové elektrodě
RVP-LV ratio	index vypočítaný jako poměr intervalu RVP-LV a šíře pravokomorově stimulovaného komplexu QRS
RVP QRSd	šíře komplexu QRS při pravokomorové stimulaci

Souhrn

Zúžení komplexu QRS při srdeční resynchronizační léčbě (CRT) je spojeno se zlepšenými výsledky této terapie. V této práci jsme testovali 2 výzkumné hypotézy: (1) absence prodloužení komplexu QRS při pravokomorové septální stimulaci je markerem kompletní blokády levého Tawarova raménka (cLBBB); (2) elektrický interval mezi pravokomorovým stimulem a lokálním signálem na levokomorové elektrodě (RVP-LV) odráží lépe elektrickou konfiguraci pravokomorové a levokomorové elektrody a je lepším prediktorem elektrokardiografického efektu CRT než interval Q-LV.

Prospektivně jsme zaznamenávali 12-svodová EKG a intrakardiální elektrogramy při implantacích CRT. Digitalizovaná EKG a intrakardiální záznamy byly editovány a manuálně měřeny. Hlavním studovaným cílem byla změna šíře komplexu QRS při CRT (deltaCRT). Testovali jsme následující prediktory deltaCRT: nativní šíře komplexu QRS (QRSd), cLBBB (definice podle Strausse), intervaly Q-LV a RVP-LV a podle studijní hypotézy také nový ukazatel definovaný jako rozdíl mezi QRSd při pravokomorové stimulaci a nativní QRSd (deltaRVP).

Do studie jsme zařadili 133 konsektivních pacientů. Zjistili jsme, že nativní QRSd, deltaRVP a interval Q-LV představují silné nezávislé prediktory elektrokardiografické odpovědi na CRT (deltaCRT). DeltaRVP eliminuje v prediktivitě hodnotu cLBBB diagnostikovaného z 12-svodového EKG. Pravděpodobným vysvětlením silné prediktivity deltaRVP pro deltaCRT je, že absence prodloužení nativního QRSd při pravokomorové stimulaci (nízká hodnota deltaRVP) odráží přítomnost cLBBB. Druhou studijní hypotézu jsme vyvrátili a prokázali, že na rozdíl od intervalu deltaRVP a Q-LV nemá interval RVP-LV žádnou prediktivní hodnotu pro elektrokardiografický efekt CRT (deltaCRT).

Klíčová slova: srdeční selhání, srdeční resynchronizační léčba, blokáda levého Tawarova raménka, optimalizace terapie

Abstract

The QRS complex shortening by cardiac resynchronization therapy (CRT) has been associated with improved outcomes. We hypothesized that (1) the absence of QRS duration (QRSd) prolongation by right ventricular septal pacing may indicate a complete left bundle branch block (cLBBB), and (2) that the interval between the right-ventricular pacing stimulus and left-ventricular lead electrogram (RVP-LV) is a better predictor of the electrocardiographic effect of CRT than the interval Q-LV.

We prospectively collected 12-lead surface ECG and intracardiac electrograms during CRT implant procedures. Digital ECG and intracardiac recordings were edited and manually measured. The outcome measure was the QRS duration change induced by CRT (deltaCRT). Several outcome predictors were investigated: native QRS duration (QRSd), cLBBB (as defined by Strauss), Q-LV and RVP-LV intervals, and a newly proposed index defined by the difference between the right-ventricle-paced QRSd and native QRSd (deltaRVP).

We included 133 consecutive patients in the study and found that the baseline QRSd, deltaRVP, and Q-LV represent strong independent predictors of electrocardiographic response to CRT (deltaCRT). DeltaRVP correlates tightly with the CRT effect on QRSd and outperforms predictive value of the ECG-based cLBBB. Strong predictivity by deltaRVP for deltaCRT may be explained by the fact that the absence of QRSd prolongation by right-ventricular septal pacing (small deltaRVP) reflects the presence of the cLBBB. On the other hand, the RVP-LV interval, unlike deltaRVP and Q-LV, failed to predict the electrocardiographic effect of the CRT (deltaCRT).

Key words: heart failure, cardiac resynchronization therapy, left-bundle branch block, therapy optimization

1. Úvod

1.1 Srdeční selhání a srdeční resynchronizační léčba

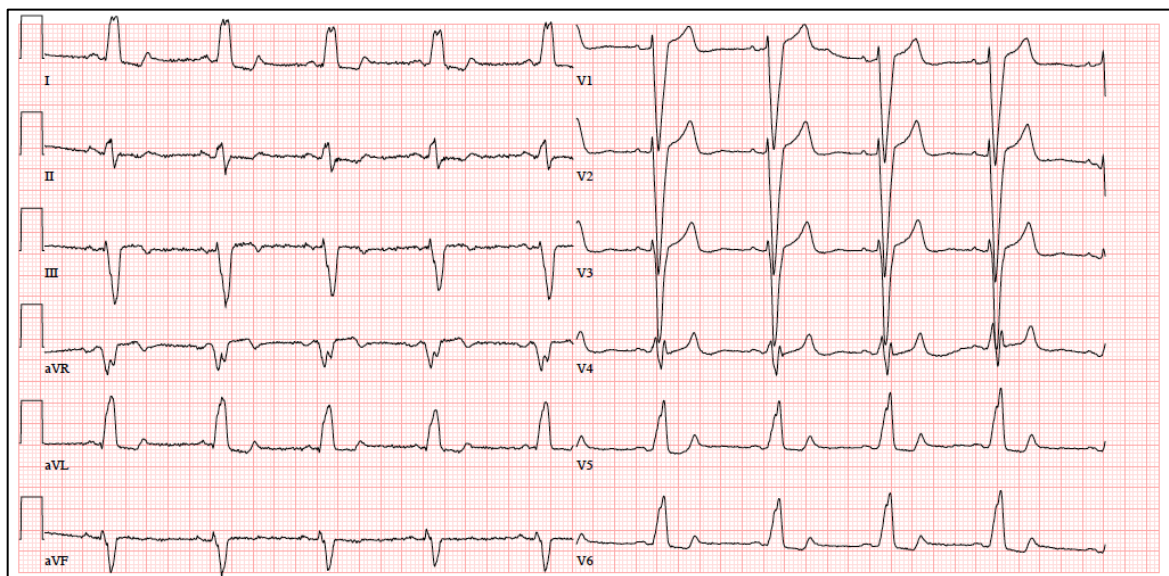
Přibližně třetina nemocných se srdečním selháním a systolickou dysfunkcí levé komory má prodlouženou šíři komplexu QRS (QRSd) v podobě blokády levého raménka Tawarova (LBBB - left bundle branch block), která je zároveň nepříznivým prognostickým markerem (Silvet H. et al., 2001). Z patofyziologického hlediska byl položen základ srdeční resynchronizační léčby (CRT – cardiac resynchronization therapy) již v roce 1925, kdy byl popsán vliv srdeční stimulace na snížení maximální tlakové derivace levé komory (dp/dt_{max}) a prodloužení doby její isometrické kontrakce (Wiggers C., 1925). Zpoždění elektrické aktivace volné laterální a posterolaterální stěny levé komory při LBBB vede ke vzniku mechanické dysynchronie s časnou hemodynamicky neefektivní aktivací mezikomorového septa a dyskoordinovanou kontrakcí pozdně elektricky aktivovaných segmentů myokardu levé komory. Důsledkem je porucha časové koordinace diastolické plnicí fáze levé komory, zhoršení efektivity kontrakce levé komory, zvýšení energetické náročnosti srdečního stahu, nepříznivá remodelace levé komory a vznik nebo zhoršení mitrální regurgitace způsobené dilatací levé komory a dysfunkcí papilárních svalů (Ypenburg C. et al., 2008). Jsou popisovány tři typy mechanické srdeční dysynchronie, vznikající při postižení převodního systému:

- atrioventrikulární dysynchronie, jejíž příčinou je dyskoordinace kontrakce síní a komor v důsledku převodní poruchy (nejčastěji při kombinaci atrioventrikulární blokády a LBBB)
- interventrikulární dysynchronie, která se projevuje časově asynchronní kontrakcí pravé a levé komory
- intraventrikulární dysynchronie, kdy se v důsledku LBBB posterolaterální segmenty

myokardu levé komory kontrahují se zpožděním oproti časně aktivovanému mezikomorovému septu.

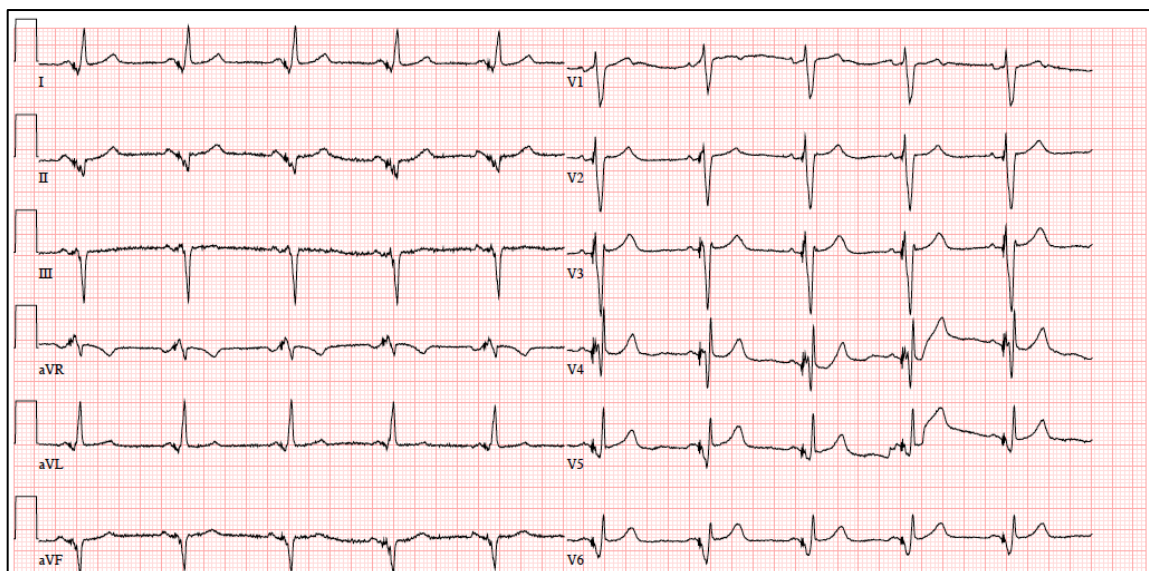
CRT se stala v posledních dvaceti letech nedílnou součástí léčby srdečního selhání u pacientů se sníženou systolickou funkcí levé komory a rozšířeným komplexem QRS ve formě LBBB. U těchto pacientů CRT zlepšuje výkonnost a kvalitu života a vede ke snížení rizika mortality a hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání (Bristow M.R. et al., 2004; Cleland J.G. et al., 2005; Linde C. et al., 2008; Moss A. et al., 2009; Tang A.S.L. et al., 2010). Jejím principem je aplikace biventrikulární stimulace pomocí synchronní nebo sekvenční stimulace pravé a levé komory cestou některé z levostranných laterálních, anterolaterálních nebo posterolaterálních větví koronárního sinu, která vede fúzí dvou aktivačních front k urychlení elektrické aktivace levé komory (elektrická resynchronizace) a tím ke zlepšení mechanické dysynchronie srdečního stahu (obrázek 1 a 2).

Obrázek 1. Příklad EKG pacienta se srdečním selháním a LBBB



Na zobrazeném EKG je zaznamenán sinusový rytmus s normálním síňokomorovým převodem a širokým komplexem QRS, který v tomto případě splňuje kritéria kompletní LBBB podle Strausse (viz dále).

Obrázek 2. EKG téhož pacienta při CRT



Jedná se o EKG stejného pacienta jako na obrázku 1, zde však po zavedení a aktivaci CRT. Trvá sinusový rytmus. Výrazné zeštíhlení komplexu QRS oproti předchozí křivce je výsledkem příznivého efektu biventrikulární stimulace.

1.2 Multifaktoriální optimalizace výsledků CRT

Přes prokázanou účinnost CRT nemá v klinických studiích asi 30 % pacientů zjevný prospěch z této léčby a mluvíme o tzv. nonrespondérech (Daubert C. et al., 2017). U části tzv. nonrespondérů, vyznačujících se v klinických hodnoceních absencí zlepšení objektivně měřených parametrů, vede přesto CRT k příznivé stabilizaci stavu, který by se bez ní dále progresivně zhoršoval. U menšiny pacientů, jejichž srdeční selhání bylo způsobeno dominantně mechanickou dysynchronií při LBBB, může CRT vést až k normalizaci systolické funkce a velikosti levé komory. Tento typ příznivé odpovědi na léčbu nazýváme *super-response* (Stefan L. et al., 2012). Snaha o maximalizaci příznivé odpovědi na CRT je kontinuální proces, který začíná výběrem vhodných pacientů, pokračuje správnou implantací resynchronizačního systému a trvalou snahou o celkovou optimalizaci léčby srdečního selhání v období dalšího sledování a života pacienta (tabulka 1).

Tabulka 1. Integrativní přístup k optimalizaci výsledků CRT – faktory přispívající ke zlepšení výsledků CRT

Předimplantační faktory	Elektrický substrát (LBBB, QRSd) Anatomický substrát (absence jizvy, fibrózy, významné mitrální regurgitace, významné hypertrofie a/nebo dilatace) Absence významných komorbidit (např. selhání ledvin)
Intraprocedurální faktory	Elektrofyzilogická optimalizace Správná programace přístroje Minimalizace komplikací
Postimplantační faktory	Pokračující optimalizace farmakoterapie během sledování Ablace AV uzlu u pacientů s fibrilací síní Adekvátní reprogramace v případě potřeby Monitorování implantátu na dálku Adekvátní léčba komplikací

1.2.1 Předoperační optimalizace CRT

Nejlepší výsledky má CRT u pacientů s neischemickou kardiomyopatií bez rozsáhlého jizvení v myokardu a širokým komplexem QRS (> 150 ms) tvaru typické LBBB. Naopak při relativně štíhlém komplexu QRS (< 150 ms), při nespecifické poruše intraventrikulárního vedení (IVCD – intraventricular conduction disturbance), blokáde pravého Tawarova raménka (RBBB – right bundle branch block), u pacientů s ischemickou kardiomyopatií a pokročilým srdečním selháním lze očekávat horší nebo chybějící odpověď na CRT. Mezi další negativní prediktory patří renální insuficience, diabetes, vysoké hladiny BNP, významná mitrální regurgitace a pokročilý věk. Ve výběru vhodných kandidátů CRT hrají důležitou roli zobrazovací metody, především echokardiografie a magnetická rezonance. V minulých letech byly podrobně studovány echokardiografické parametry mechanické dysynchronie a její průkaz touto metodou byl považován za důležitou

podmínku účinnosti CRT. Velké klinické studie však později ukázaly, že žádné z echokardiografických technik stanovení dysynchronie nemůžeme považovat za diagnostický test s příznivými testovými charakteristikami (Ruschitzka F. et al., 2013; Chung E.S. et al., 2008). V současné době se zkoumá přínos magnetické rezonance, která poskytuje komplexní informaci o srdeční morfologii, kontraktlní funkci myokardu, přítomnosti jizev a mechanické dysynchronii včetně přesné lokalizace segmentů pozdní aktivace. Integrací těchto detailních informací vede magnetická rezonance ke zlepšení výsledků CRT (Kočková R. et al., 2018).

1.2.2 Intraoperační optimalizace CRT

V průběhu implantačního výkonu lze výsledky CRT příznivě ovlivnit správným umístěním implantovaných elektrod, především však levokomorové elektrody. Obvyklým anatomicky definovaným cílovým místem je laterální, anterolaterální nebo posterolaterální větev velké srdeční žíly přiléhající k myokardu s pozdní elektrickou aktivací. Existuje dostatek důkazů, že umístění levokomorové elektrody do místa pozdní elektrické a mechanické aktivace vede ke zlepšení výsledků CRT (Ypenburg C. et al., 2008; Gold M.R. et al., 2011; Khan F.Z. et al., 2012). Je třeba se vyhnout místům s jizvením a hrotovému umístění, jejichž stimulace snižuje šanci na příznivou reverzní remodelaci (Singh J.P. et al., 2011). Významné místo v optimalizaci implantovaného systému hrají elektrofyziologické parametry, o kterých je pojednáno níže v souvislosti s definovanými výzkumnými cíli a hypotézami. Druhou možností je implantace levokomorové elektrody do myokardiálních segmentů levé komory s pozdní mechanickou aktivací. Ve studiích TARGET (Targeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy) a STARTER (Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region) vedla cílená implantace levokomorové elektrody do míst s pozdní

mechanickou aktivací detekovanou pomocí echokardiografie ke zlepšení odpovědi na terapii a snížení kombinovaného ukazatele úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání (Khan F.Z. et al., 2012; Adelstein E. et al., 2014). Třetí možností optimalizace a cíleného uložení levokomorové elektrody je její implantace do myokardiálních segmentů bez jizev. Je známo, že umístění levokomorové elektrody do oblasti jizvy zhoršuje efekt CRT, a že stimulace jizevnatého myokardu je spojena se zhoršením prognózy pacientů léčených CRT (Leyva F. et al., 2011). Magnetická rezonance poskytuje kromě dalších důležitých informací (morfologie srdce, kontraktilita, hodnocení mechanické dysynchronie) také informaci o přítomnosti myokardiálního jizvení a pomáhá tak zlepšovat výsledky CRT (Kočková R. et al., 2018).

1.2.3 Pooperační optimalizace CRT

V průběhu dalšího sledování pacientů se zavedenou CRT je důležité posouzení terapeutického efektu CRT, správné funkce implantovaného systému, a identifikace nonrespondérů. Klinické zlepšení po zahájení CRT dovoluje úpravu a další optimalizaci farmakoterapie, neboť tyto pacienti lépe tolerují vyšší dávky ACE-inhibitorů a betablokátorů (Vanderheyden M. et al., 2006). Možnost optimalizace farmakoterapie je jedním z klíčových příznivých účinků CRT. Důležitá je kromě hodnocení klinického stavu pacienta analýza 12-svodového EKG, které má při biventrikulární stimulaci specifický obraz. Typickým nálezem je zeštíhlení komplexu QRS, frontální osa komplexu QRS > 120 stupňů, dominantní kmit R ($R > S$) ve svodu V1 a iniciálně negativní komplex QRS ve svodech I a aVL. Abnormální nebo atypická morfologie stimulovaného komplexu QRS může informovat o dislokaci elektrody nebo její nevhodné poloze například v oblasti jizvy, o nárůstu stimulačního prahu s neúčinnou stimulací nebo o nevhodné programaci přístroje. Důvodem chybění očekávaného efektu CRT může být nedostatečné uplatnění biventrikulární stimulace, nejčastěji při fibrilaci síní s rychlou komorovou odpovědí,

vedoucí k nutnosti provedení ablace atrioventrikulárního uzlu. Naopak individuální optimalizace nastavení časového zpoždění mezi síňovou a komorovou nebo mezi oběma komorovými elektrodami (atrioventrikulární a ventrikulo-ventrikulární zpoždění) neprokázala významnou roli v odpovědi na CRT (Auger D. et al., 2013). Je však možné ji zvážit v případě chybějící léčebné odpovědi a dále v případě latence při levokomorové stimulaci ve fibrózně změněné tkáni. Dlouhodobé sledování pacientů se srdečním selháním a implantovanými přístroji pro CRT usnadňuje telemonitorace implantátů. Umožňuje časný záchyt projevů srdečního selhání, detekci arytmií nebo dysfunkce systému (Hindricks G. et al., 2014).

2. Vymezení výzkumného problému

2.1 Elektrofyziologická optimalizace CRT

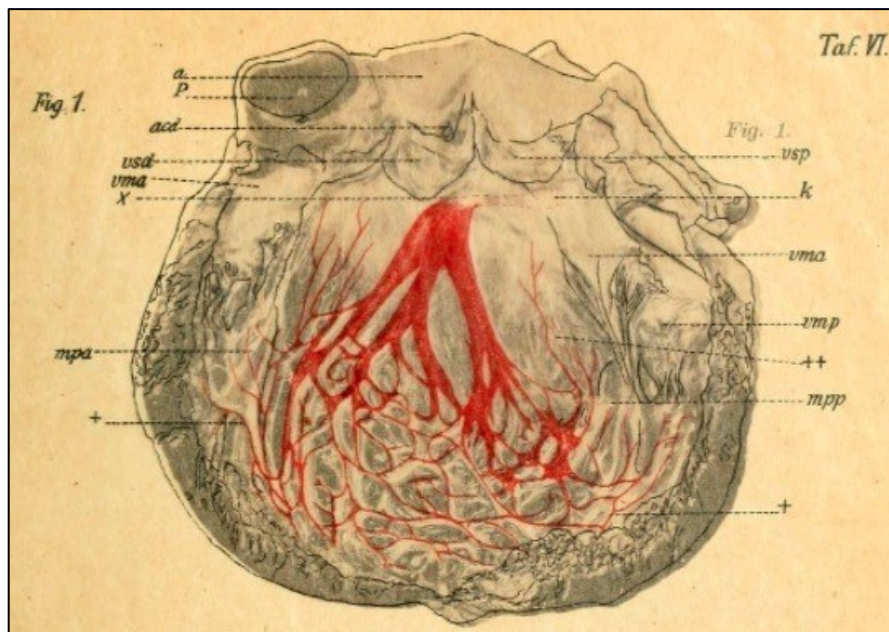
Sekundární analýzy dat z velkých klinických studií se CRT ukázaly, že QRSd a morfologie komplexu QRS jsou významnými prediktory prospěchu z této léčby. Pacienti zahrnutí do studií COMPANION, CARE-HF, REVERSE, MADIT-CRT a RAFT neměli prospěch ze CRT vyjádřený zástupnými cíli, morbiditou a mortalitou, pokud měli nativní QRSd ≤ 150 ms a morfologii komplexu QRS jinou než typické LBBB (tedy buď RBBB nebo IVCD) (Sipahi I. et al., 2011; Sipahi I. et al., 2012). Tyto nálezy podporují patofyziologický koncept CRT, jehož nutným předpokladem je elektrické zpoždění aktivace levé komory korigovatelné její preexcitací levokomorovou elektrodou. V přítomnosti štíhlého komplexu QRS, RBBB nebo IVCD je aktivace levé komory typicky zpožděna jen minimálně (Varma N., 2009). QRSd 150 ms není absolutním dělítkem mezi příznivou odpovědí na CRT a jejím chyběním, neboť QRSd a odpověď na CRT jsou kontinuální veličiny. Spíše lze přepokládat, že pravděpodobnost příznivé odpovědi na CRT klesá tím více, čím štíhlejší je nativní komplex QRS. V rozmezí QRSd 120-150 ms je výsledný neutrální efekt CRT ve studiích statistickým průměrem, kdy část pacientů má z této terapie prospěch, u části z nich je efekt neutrální, ale část z pacientů se může v důsledku této terapie zhoršit. To, že CRT nemůže pomoci pacientům, u kterých není přítomen korigovatelný elektrický substrát, prokázala velká studie ECHO-CRT (Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy). U pacientů s komplexem QRS štíhlejším než 130 ms vedla CRT v této studii ke zvýšení celkové i kardiovaskulární mortality (Ruschitzka F. et al., 2013). Proto je v doporučeních tato aplikace CRT kontraindikována (Ponikowski P. et al., 2016).

2.2 Elektrofyzilogické parametry pro optimalizaci výsledků CRT

2.2.1 Koncept pravé LBBB („true LBBB“)

V současné době, kdy je detailní patofyziologické porozumění mechanismům CRT provázeno rostoucím zájmem o fyziologickou stimulaci převodního systému, docenujeme naléhavou aktuálnost průkopnických prací popisujících anatomii a patofyziologii převodního systému srdce, publikovaných před více než stoletím. Nelze v této souvislosti nepřipomenout dvě práce. Jedná se o popis nálezu specializované tkáně elektrického převodního systému Janem Evangelistou Purkyněm v roce 1839, publikovaný v roce 1845 (Purkyně J.E., 1845). Další zásadní milník v pochopení anatomie, fyziologie a patofyziologie šíření vzruchu myokardem představuje disertační práce Sunao Tawary, který v roce 1906 publikoval dokonalý a nadčasový popis struktury levého, dnes podle něho zvaného Tawarova raménka (obrázek 3; Tawara S., 1906).

Obrázek 3. Struktura a uspořádání levého Tawarova raménka v lidském srdci



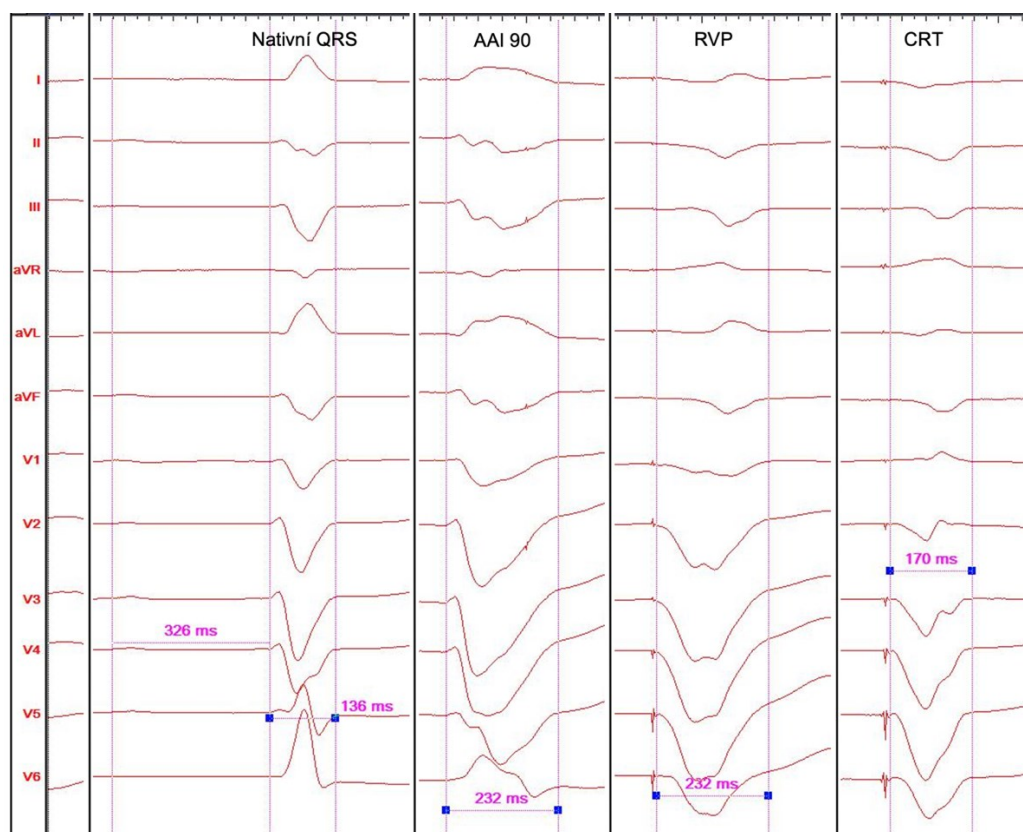
Zobrazení septálního aspektu levé komory lidského srdce, převzaté z disertační práce Sunao Tawary (1873-1952), publikované v roce 1906 (Tawara S., 1906). Z obrázku je patrné časné infrahisální větvení levého raménka na přední, intermediární a zadní fascikulus s následnou arborizací do myokardiálních Purkyňových vláken.

Kritéria raménkových blokád se etablovala před více než stoletím. V roce 1914 byla publikována série EKG Carterem, ve které však došlo k záměně LBBB a RBBB (Carter E.P., 1914). Trvalo až do roku 1930, kdy byla experimentálně potvrzena předchozí záměna LBBB a RBBB pomocí epikardiální stimulace lidského srdce (Barker P.S. et al., 1930). V roce 1941 pak byla stanovena arbitrární hranice raménkové blokády 120 ms, která je dodnes používaná v lékařské literatuře (Wilson F., 1942), aniž by v té době byl znám koncept hemiblokád a aniž by bylo známo, že hypertrofie levé komory může vést k významnému prodloužení komplexu QRS. V roce 1956 studovali Grant a Dodge EKG pacientů, u nichž došlo k recentnímu vzniku obrazu LBBB (Grant R.P., Dodge H.T., 1956). Dospěli k závěru, že třetina nálezů interpretovaných jako LBBB podle konvenčních kritérií je nesprávně klasifikovaná, a že arbitrární kritérium 120 ms odvozené z experimentů na zvířeti je u člověka nesprávné. Důvodem je to, že při kompletní LBBB je rozšíření komplexu QRS kombinací transseptální myokardiální aktivace (kolem 40 ms) a myokardiální aktivace levé komory, tedy ve většině případů více než 140 ms. Na podkladě této a dalších pozdějších prací byl v roce 2011 Straussem publikován návrh nových kritérií kompletní (také *true*) LBBB (cLBBB – complete left bundle branch block): $QRSd \geq 140$ ms u mužů a ≥ 130 ms u žen, QS či rS ve V1 a V2, obraz pomalého transseptálního vedení podle charakteristické morfologie QRS v páru sousedních EKG svodů; V1 + V2 nebo V5 + V6 nebo I + aVL (Strauss D.G. et al., 2011).

Kromě průkazu prospěchu ze CRT u pacientů s LBBB ve srovnání s pacienty s jiným typem převodní poruchy je zřejmé, že pacienti s cLBBB mají větší prospěch ze CRT než pacienti, kteří kritéria cLBBB nesplňují (Perrin M.J. et al., 2012; Tian Y. et al., 2013; Kisiel R. et al., 2019). Důležité je, že v případě možnosti diferenciaci cLBBB ztrácí na prediktivní síle QRSd, jeden z robustních původních kvalifikačních stratifikátorů výběru kandidátů CRT (Tian Y. et al., 2013; Mascioli G. et al., 2012). V současné praxi pouze asi třetina pacientů indikovaných k CRT splňuje kritéria cLBBB (Migliore F. et al., 2016).

Přes dostupnost těchto kritérií zůstává klasifikace typu a charakteru převodní poruchy a optimalizace a personalizace CRT v individuálních případech obtížná (obrázek 4). Neexistuje žádný zlatý standard pro ověření cLBBB kromě úplné absence signálů převodního systému na levokomorovém endokardu interventrikulárního septa pomocí elektroanatomického mapování. Takový diagnostický postup je ale klinicky a ekonomicky neaplikovatelný. Vyžaduje totiž levostrannou srdeční katetrizaci s plnou antikoagulací, což vede k navýšení nákladů na výkon a akcentaci operačních a krvácivých rizik.

Obrázek 4. Nevyužitý potenciál CRT při absenci cLBBB



Příklad situace, kdy CRT je mandatorně indikovaná pro poruchu AV vedení (pokročilé srdeční selhání, interval PQ 326 ms). Komplex QRS měří 136 ms při frekvenci 60/min a při síňové stimulaci s frekvencí 90/min (AAI 90) se rozšiřuje na 232 ms. Pravokomorová stimulace (RVP, right ventricular pacing) vede ke stejné QRSd (232 ms) jako cLBBB. Při CRT dochází oproti cLBBB a pravokomorové stimulaci k významnému zúžení komplexu QRS (170 ms), která však nedosahuje původní QRSd (136 ms) a CRT tak paradoxně rozšiřuje původní komplex QRS.

Existuje obecný předpoklad, že pravokomorová stimulace reprodukuje nativní LBBB, neboť obraz pravokomorové stimulace odpovídá na 12-svodovém EKG obrazu LBBB. V individuálních případech však existuje značná individuální variabilita účinků pravokomorové stimulace (Varma N., 2014). Výsledná doba aktivace levé komory při pravokomorové stimulaci souvisí s typem a rychlostí aktivace mezikomorového septa a následné aktivace volné stěny levé komory (Varma N., 2014). Liší se též v závislosti na lokalizaci stimulu. Při apikální stimulaci bylo prokázáno, že se komplex QRS rozšiřuje více u pacientů se srdečním selháním a poškozením převodního systému než při zachovalé funkci levé komory a funkčním převodním systémem (Varma N., 2008). Zachovalý převodní systém v případě systolické dysfunkce levé komory však nepodporuje aktivaci levé komory, jejíž aktivační zpoždění je podobné u pacientů s LBBB a RBBB (Varma N., 2008). Z toho lze vyvozovat, že u pacientů se srdečním selháním nehraje distální převodní systém při pravokomorové stimulaci větší roli a depolarizace probíhá především myokardiální propagací vzruchu. Zpoždění elektrické levokomorové aktivace bylo větší při širším výchozím komplexu QRS při LBBB i RBBB a dále bylo akcentováno při užívání amiodaronu (Varma N., 2009).

Pravokomorová apikální stimulace vede k významné alteraci aktivace levé komory v porovnání s nativním vedením při LBBB (Varma N., 2008; Varma N. et al., 2019; Mafi Rad M. et al., 2014). Při stimulaci je aktivační vektor odlišný tím významněji, čím více je vyjádřena systolická dysfunkce levé komory (Varma N., 2019). Doba aktivace septa se při pravokomorové apikální stimulaci u pacientů s LBBB většinou (v 64 %) zkracuje, avšak prodlužuje se doba aktivace levé komory (67 ± 29 ms při nativním vedení charakteru LBBB oproti 104 ± 24 ms při pravokomorové apikální stimulaci; Varma N., 2014). Aktivace levé komory při LBBB je cirkumferenční, kdežto při apikální pravokomorové stimulaci probíhá od apexu k bazi (Mafi Rad M. et al., 2014; Eschalier R. et al., 2015). Liší se také počet a lokalizace linií funkčních bloků vedení a pozdně aktivovaných segmentů

levé komory (Eschalier R. et al., 2015).

Naproti tomu pravokomorová septální stimulace teoreticky lépe reprodukuje aktivaci levé komory při nativní LBBB (Jackson T. et al., 2020). Pravé raménko probíhá po endokardu mezikomorového septa jako kompaktní svazek až k odstupu septomarginální trabekuly v oblasti baze předního papilárního svalu a počátku moderator bandu, obsahujícího větve pravého raménka pro volnou stěnu pravé komory (Nagao K. et al., 1981). Stimulace v oblasti odstupu septomarginální trabekuly poskytuje dobrou stabilitu elektrod. V současnosti není znám vliv septální stimulace na aktivaci pravé komory u pacientů s LBBB, která je při apikální stimulaci narušená a prodloužená (Varma N. et al., 2010). Na rozdíl od pravokomorové apikální stimulace však septální stimulace neprodlužuje celkovou dobu aktivace levé komory, levo-pravou elektrickou synchronii, disperzi aktivace v levé komoře, způsob globální aktivace levé komory (cirkumferenční u septální stimulace oproti apiko-bazální při stimulaci apexu pravé komory), ani neovlivňuje lokalizaci pozdních segmentů aktivace levé komory (Jackson T. et al., 2020). Zachovává tak aktivační sekvenci popsanou v experimentálním modelu proximální cLBBB u psů, kde aktivace začíná uvnitř pravé komory, šíří se se zpožděním transseptálně a dále na laterální stěnu levé komory (Strik M. et al., 2012).

Výchozím předpokladem této práce je, že septální stimulace pravé komory je vhodným modelem reprodukcujícím šíři a morfologii komplexu QRS při cLBBB, a že prodloužení QRSd pravokomorovou septální stimulací ve srovnání s QRSd při nativním LBBB reflektuje reziduální vedení levým raménkem a demaskuje inkompletní LBBB. Naší výchozí hypotézou je, že pravokomorovou septální stimulaci pak lze využít jako jednoduchý diagnostický test cLBBB a použít ji jako marker maximálního prospěchu z elektrické resynchronizace (Wichterle D. et al., 2014; Scholz E.P. et al., 2018). Porovnání komplexu QRS při intrinsickém vedení vzruchu (nativní LBBB) a při pravokomorové stimulaci může být snadno provedeno při elektrofyzilogickém vyšetření nebo přímo

při každé implantaci resynchronizačního kardiostimulátoru nebo defibrilátoru. První hypotézou této práce je, že pravokomorová septální stimulace je vhodným modelem cLBBB a že rozdíl šíře a morfologie QRS komplexu při intrinsickém vedení vzruchu a při pravokomorové stimulaci lépe koresponduje s elektrokardiografickým efektem CRT než konvenční definice LBBB.

2.2.2 Intervaly Q-LV a RVP-LV

Pozici levokomorové stimulační elektrody lze optimalizovat anatomicky a elektrofyziologicky. Anatomická optimalizace cílí na předpokládané elektricky pozdně aktivované segmenty levé komory bez jizev, lokalizované nejčastěji v laterálních a posterolaterálních segmentech levé komory. Prakticky nejjednodušším elektrofyziologickým způsobem ověřeným v klinických studiích je implantace levokomorové elektrody do myokardiálních segmentů s pozdní elektrickou aktivací na epikardiálním povrchu volné stěny levé komory. Spočívá v elektrofyziologickém mapování aktivačních signálů z cílových větví koronárního sinu, kdy se měří doba od počátku komplexu QRS ve svodech povrchového EKG do lokální aktivace v místě levokomorové elektrody (interval Q-LV). Interval Q-LV v klinických studiích koreluje s příznivou reverzní remodelací, kvalitou života a mortalitou pacientů léčených CRT (Gold M.R. et al., 2011; Roubíček T. et al., 2015).

U většiny pacientů se však při CRT nevyužívá intrinsické vedení vzruchu, nýbrž simultánní či sekvenční pravokomorová a levokomorová stimulace. CRT využívající fúze nativního vedení s izolovanou levokomorovou stimulací představuje zatím jen menšinu léčených pacientů (Martin D.O. et al., 2012). Jak uvádíme výše, pravokomorová stimulace může v závislosti na lokalizaci stimulace, typu převodní poruchy, pokročilosti srdečního selhání a případně přítomnosti jizev modifikovat aktivační sekvenci levé komory a pozměnit

lokalizaci segmentů s pozdní aktivací. Druhou výzkumnou hypotézou je, že elektrickou pozici levokomorové stimulační elektrody je pro biventrikulární stimulaci založenou na fúzi pravokomorové a levokomorové stimulace vhodnější optimalizovat při pravokomorové stimulaci (interval RVP-LV), než použitím intervalu Q-LV (Mafi Rad M. et al., 2014). Tento typ optimalizace CRT doposud nebyl systematicky studován.

3. Cíle práce

CRT je elektrická léčba srdečního selhání, jejímž cílem je pomocí elektrické resynchronizace selhávajícího srdce dosáhnout zlepšení poruchy mechanické synchronie levé komory a srdce jako celku. Nejvýznamnější kritéria uplatněná v aktuálních doporučeních pro výběr vhodných pacientů k CRT jsou odvozena z 12-svodového EKG: QRSd a jeho morfologie (Sipahi I. et al., 2011; Sipahi I. et al., 2012; Strauss D.G. et al., 2012). Dalšího zpřesnění optimalizace výběru kandidátů pro CRT a prognózování vývoje jejich onemocnění po CRT lze dosáhnout podrobnějším studiem a analýzou elektrického substrátu, především LBBB. V nedávné době byla proto navržena elektrokardiografická kritéria cLBBB (Strauss D.G. et al., 2011). Jejich výhodou je jejich jednoduchost a neinvazivní charakter, nevýhodou pak absence validace oproti chybějícímu zlatému standardu. S tím souvisí nejistá senzitivita a specifická a v neposlední řadě to, že neodráží kontinuum převodních poruch a typů aktivace levé komory, nýbrž je pouze dichotomizuje na cLBBB a inkompletní LBBB (resp. IVCD). To je výhodné z diagnostických důvodů, avšak méně výhodné v případě potřeby detailní individualizace a optimalizace terapie u jednotlivých pacientů. V průběhu implantace se používá k elektrické optimalizaci parametr Q-LV jako elektrický ukazatel cílené implantace levokomorové elektrody do segmentů pozdní aktivace. Jeho omezením je mapování aktivace pouze v místě uložení elektrody v dostupné žilní větvi koronárního sinu a riziko zkreslení měření v přítomnosti jizev, kdy dochází k jeho arteficiálnímu prodloužení. Přesný popis elektrického substrátu umožňují invazivní mapovací kontaktní (CARTO, NOGA) a nekontaktní (EnSite) metody, ty však z praktických, ekonomických a bezpečnostních důvodů nepřicházejí v úvahu pro jiné použití než v rámci výzkumných projektů. Záznam EKG a pravokomorová stimulace patří do základního protokolu každé implantace přístroje pro kardiostimulaci a CRT.

Cílem této práce bylo prohloubení znalostí o patofyziologii srdeční aktivace u pacientů léčených CRT, ověření možnosti pravokomorové septální stimulace jako jednoduchého diagnostického testu přítomnosti cLBBB a využití jednoduchých a prakticky použitelných elektrofyziologických markerů k optimalizaci a zlepšení dlouhodobých výsledků této terapie. Navržené hypotézy nebyly doposud studovány ani popsány v literatuře.

4. Hypotézy

1. **Hypotéza 1:** Rozdíl QRSd při intrinsickém vedení vzruchu a při pravokomorové stimulaci (ΔRVP) lépe koresponduje s efektem CRT (ΔCRT) než konvenční definice LBBB odvozená z 12-svodového EKG podle Strausse.
2. **Hypotéza 2:** Elektrická pozice levokomorové stimulační elektrody při pravokomorové septální stimulaci (RVP-LV) lépe koresponduje s efektem biventrikulární CRT (ΔCRT) než její elektrická pozice při intrinsickém rytmu, charakterizovaná intervalem Q-LV.

5. Metodika

5.1 Populace studie

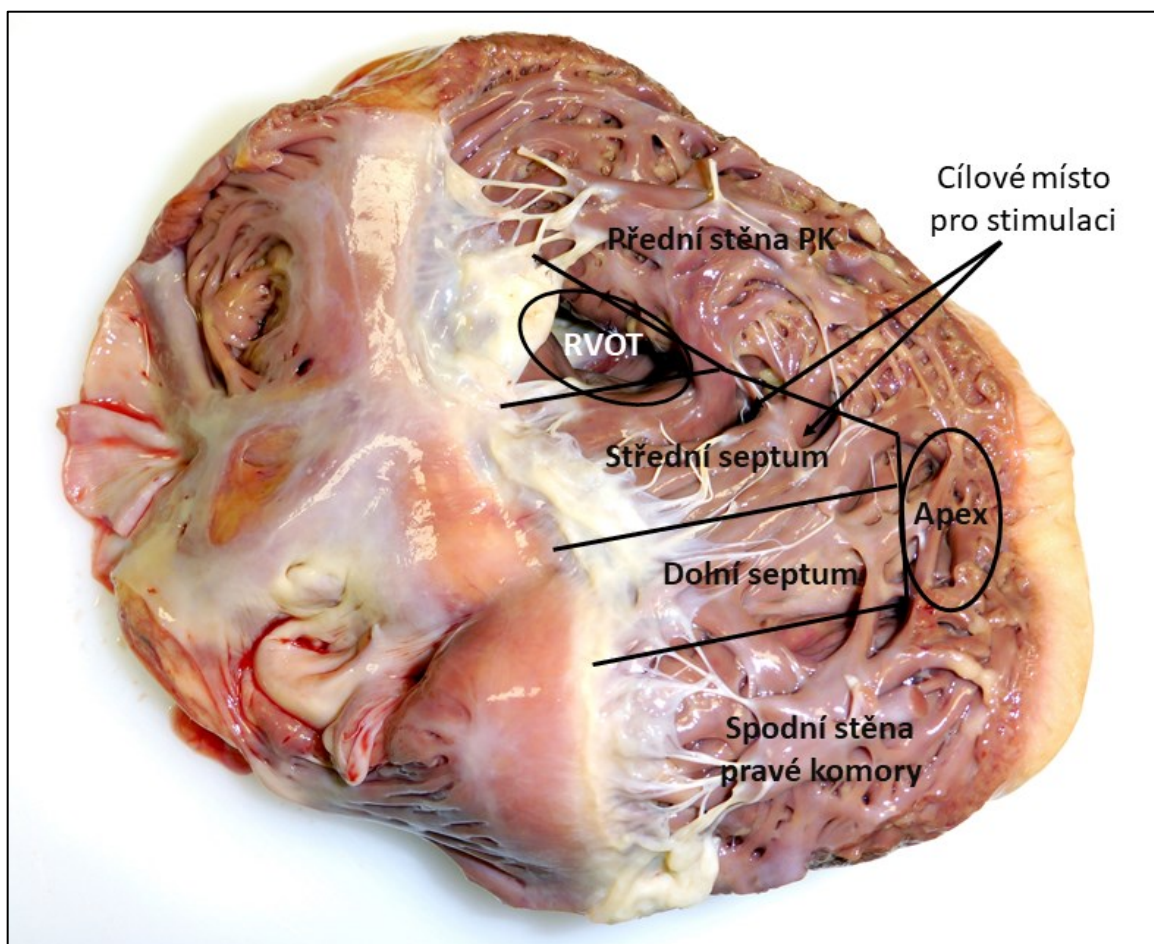
Do výzkumného projektu byli zařazeni konsektivní pacienti podstupující primoimplantaci přístroje pro CRT indikovaní dle platných doporučení pro tuto terapii u pacientů se symptomatickým srdečním selháním po optimalizaci farmakoterapie, se systolickou dysfunkcí levé komory ($EF \leq 35\%$) a $QRSd \geq 130$ ms (Ponikowski P. et al., 2016). Do studie nebyli zařazeni pacienti s RBBB, kompletní atrioventrikulární (AV) blokádu bez vlastního rytmu, špatnou kvalitou záznamů a pacienti podstupující jinou než první implantaci systému (revizi, výměnu nebo upgrade). Důvodem vyřazení posledně jmenovaných pacientů byla nemožnost ovlivnění stávajícího elektrodového systému a možné odlišné patofyziologické a elektrofyziologické mechanismy rozvoje srdečního selhání. Studie byla schválena lokální etickou komisí a splnila standardy Helsinské deklarace.

5.2 Implantační výkon

Implantace přístroje probíhala obvyklým standardním způsobem z levé (vzácně z pravé) subklaviální oblasti a byly použity schválené systémy vyrobené firmami Abbott (St. Jude Medical), Medtronic, Biotronic a Boston Scientific. Levokomorová bipolární nebo kvadripolární elektroda byla implantována do větve koronárního sinu. Její poloha byla elektricky optimalizována podle intervalu Q-LV s cílem jeho maximalizace, jak bylo dříve popsáno (Gold M.R. et al., 2011). Pokud byl interval Q-LV suboptimální ($Q-LV / QRSd < 0,7$), byly hledány alternativní větve koronárního sinu a pozice pro stimulaci. Pravokomorová elektroda byla implantována do septální oblasti pravé komory dle preference a zvyklostí operátora. Cílovou oblastí v této populaci byla střední

septální poloha v blízkosti odstupu septomarginální trabekuly a moderator bandu (obrázek 5). Poloha elektrod byla ověřena ve třech projekcích – anteroposteriorní, v pravé a levé šikmé projekci v 30° úhlu (obrázek 6). Podle protokolu studie a aktuálně platných doporučení pro indikace CRT nebyla prováděna optimalizace interventrikulárního (VV) a atrioventrikulárního (AV) zpoždění.

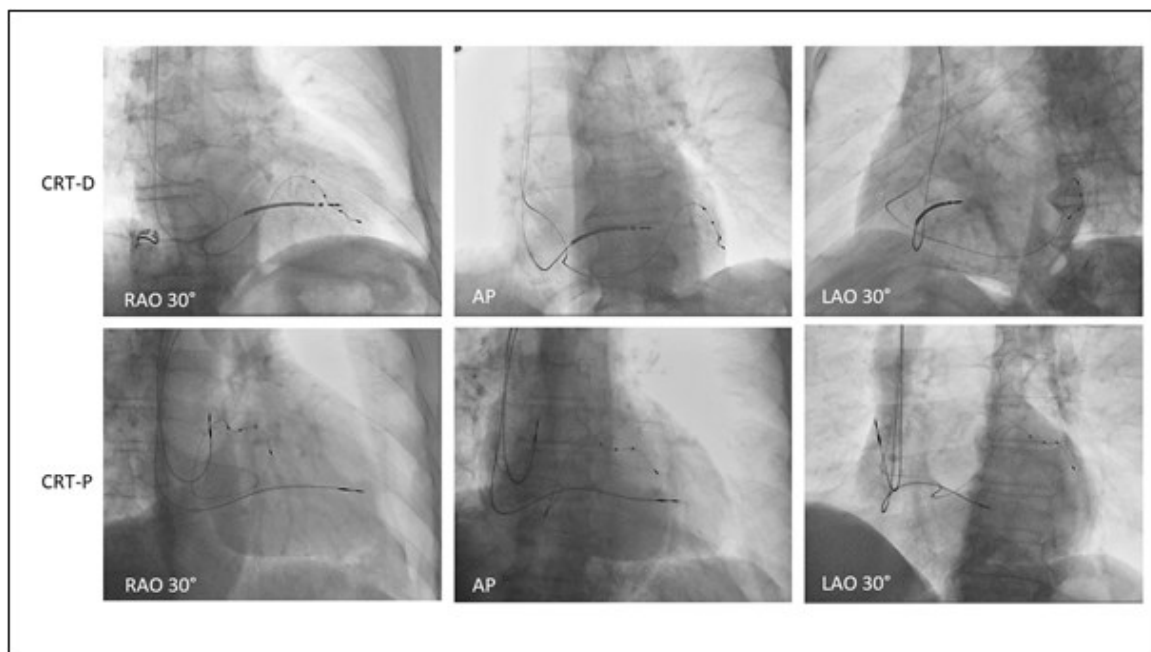
Obrázek 5. Anatomický preparát s popisem pravokomorového interventrikulárního septa



Volná přední a spodní stěna pravé komory je odklopena kranálně a dolů. Pravá komora je disekována mezi nimi laterálně skrze margo acutus. Výtokový trakt pravé komory je proto viditelný jako oválný otvor, ale jinak je zakryt odklopenou přední stěnou pravé komory. V této práci rozlišujeme 4 segmenty pravokomorového septa: dolní septum, střední septum, výtokový trakt pravé komory (RVOT) a apex pravé komory.

Anatomický preparát: MUDr. Václav Stejskal, Fingerlandův ústav patologie, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Obrázek 6. Konfigurace CRT-D a CRT-P v rentgenovém obrazu



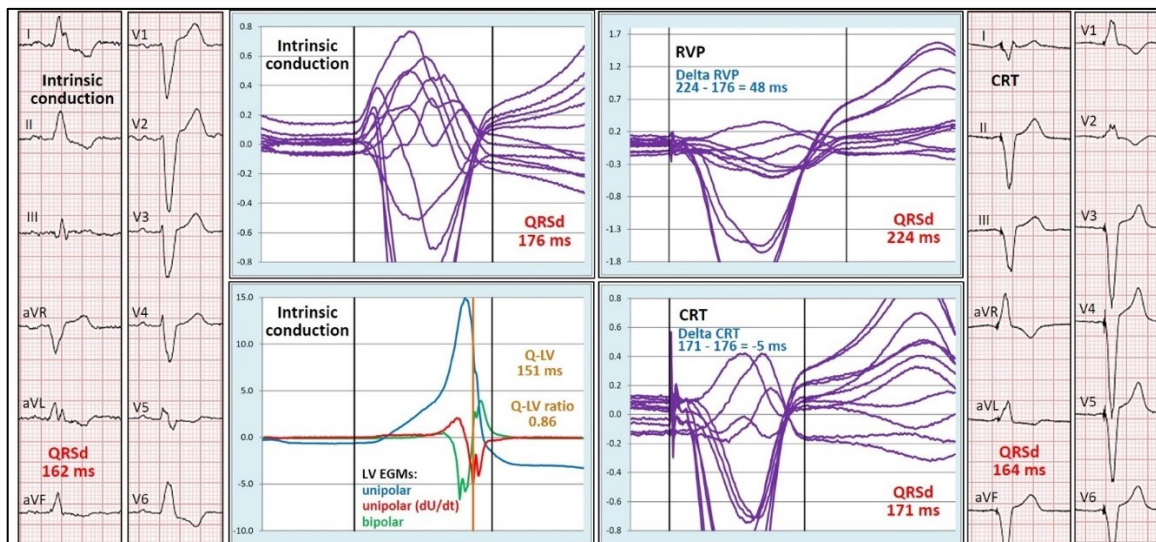
Příklady konfigurace elektrodoých systémů CRT-D and CRT-P v přímé předozadní (AP), pravé šikmé (RAO 30°) a levé šikmé (LAO 30°). Cílové implantační místo inserce stimulačních a defibrilačních elektrod je podobné.

5.3 Zpracování dat

Měření byla prováděna při spontánním atrioventrikulárním převodu, při pravokomorové, a biventrikulární stimulaci. V krátkodobých digitálních záznamech (cca 20 s, vzorkovací frekvence 1000 Hz, elektrofyziologický systém CardioLab) povrchového 12-svodového EKG a elektrogramů z pravo- a levokomorové elektrody exportovaných do účelově programovaného prostředí (MS-Excel) byly semiautomaticky detekovány jednotlivé srdeční cykly a po editaci artefaktů bylo provedeno jejich signálové průměrování (obrázek 6). Zájmové intervaly (nativní QRSd, elektrická pozice levokomorové elektrody dle intervalu Q-LV a RVP-LV intervalu, QRSd při pravokomorové a biventrikulární stimulaci) byly měřeny pomocí digitálních kaliperů (obrázek 7). Přítomnost cLBBB byla hodnocena podle Straussova algoritmu (Strauss D.G. et al., 2011).

Surogátem resynchronizace a hlavním hodnoceným cílem práce byla změna QRSd navozená biventrikulární stimulací ve srovnání s nativní QRSd před implantací (deltaCRT).

Obrázek 7. Příklad EKG obrazů a intrakardiálních záznamů



Elektrofyzilogická měření využívající signálově zprůměrované povrchové 12-svodové EKG se superponovanými svody a intrakardiálními elektrogramy. Zkrácení komplexu QRS při CRT je na tomto příkladu minimální (-5 ms), přestože nativní komplex QRS splňuje kritéria cLBBB podle Strausse a levokomorová elektroda má příznivou pozici hodnocenou podle Q-LV ratio (0,86). Absence významného zkrácení komplexu QRS je spojena s významným prodloužením nativního komplexu QRS pravokomorovou stimulací (+ 48 ms). cLBBB, complete left bundle branch block; CRT, cardiac resynchronization therapy; Q-LV, interval mezi počátkem komplexu QRS a lokálním elektrogramem levokomorové elektrody, QRSd, QRS duration; LV EGMs, left ventricular electrograms; RVP, right ventricular pacing.

5.4 Statistická analýza

Klinické a elektrofyziologické charakteristiky studované populace byly dichotomizovány podle vybraných faktorů a hodnoceny pomocí průměru \pm standardní odchylky nebo procentuálním počtem a porovnány pomocí t-testu pro nezávislé vzorky

nebo pomocí chi-kvadrátového testu u kategorických veličin. Za statisticky významné byly považovány hodnoty $P < 0,05$. Hodnoceným parametrem bylo zúžení komplexu QRS při CRT (deltaCRT – rozdíl QRSd při biventrikulární stimulaci a nativní QRSd). V univariační a multivariační analýze byl testován vliv předdefinovaných faktorů potenciálně ovlivňujících změnu QRSd při CRT: nativní QRSd, přítomnost cLBBB, interval Q-LV a RVP-LV a nově definovaný ukazatel udávající rozdíl mezi QRSd při pravokomorové stimulaci a nativní QRSd (deltaRVP).

Potenciální vliv individuálních faktorů na změnu QRSd při CRT byl hodnocen univariační lineární regresí s použitím Pearsonových a Spearmanových koeficientů v jednoduché korelační analýze. Vybrané faktory z univariační analýzy ($P < 0,2$) byly hodnoceny v multivariačním modelu s použitím postupné (stepwise) inkluze se vstupním kritériem $P < 0,05$ a vyřazovacím kritériem $P > 0,10$. Všechny analýzy byly provedeny pomocí statistického softwaru STATISTICA verze 12 (Statsoft, Inc.).

6. Výsledky

6.1 Deskriptivní a demografická statistika studované populace

Demografické charakteristiky a deskriptivní statistika studované populace jsou uvedeny v tabulce 2. Do studie bylo zařazeno 133 pacientů. Průměrný věk populace byl 67 ± 10 roků, muži byli zastoupeni ve větší míře (71 %) a ischemická choroba srdeční představovala základní onemocnění ve 44 % případů. Ejekční frakce odpovídala obvyklé populaci kandidátů CRT a činila 26 ± 5 %. Lokalizace pravokomorové elektrody na středním septu bylo možné dosáhnout v 85 % případů. Převážnou většinu implantovaných přístrojů (83 %) tvořily CRT defibrilátory (CRT-D).

Tabulka 2. Demografické a klinické charakteristiky studované populace

Počet pacientů	133
Věk (roky)	67 ± 10
Mužské pohlaví (%)	72
Ischemická choroba srdeční (%)	44
Třída NYHA	$2,5 \pm 0,6$
Ejekční frakce LK (%)	26 ± 5
Enddiastolický rozměr LK (mm)	66 ± 8
CRT-D (%)	83
Lokalizace PK elektrody ve středním septu (%)	85
Lokalizace PK elektrody ve výtokovém traktu PK (%)	11
Lokalizace PK elektrody v oblasti dolního septa (%)	4

CRT-D, cardiac resynchronization defibrilátor; LK, levá komora; PK, pravá komora; NYHA, New York Heart Classification

6.2 Hodnocení efektu pravokomorové a biventrikulární stimulace

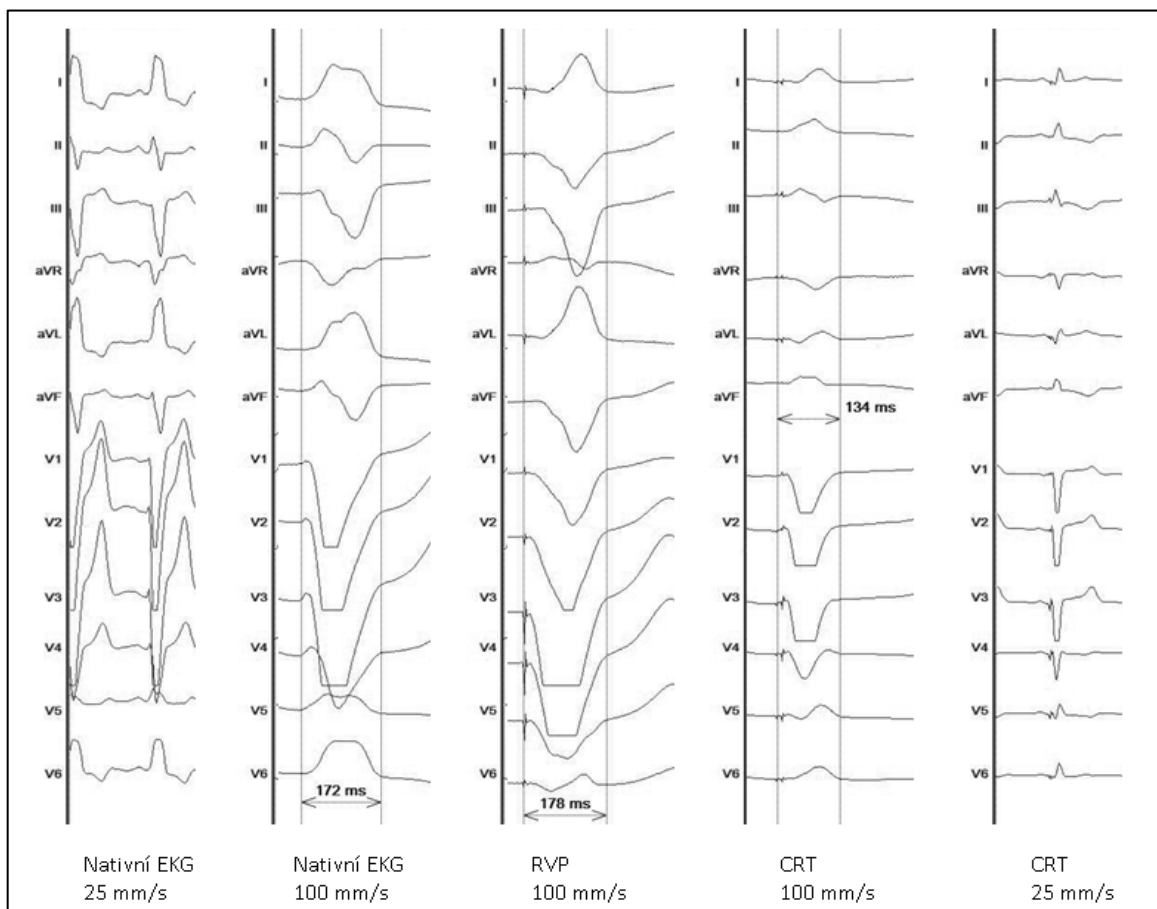
Parametry měřené při nativní srdeční aktivaci, při pravokomorové a biventrikulární stimulaci jsou uvedeny v tabulce 3. Vstupní šíře komplexu QRS (QRSd) byla 180 ± 21 ms. Kompletní LBBB diagnostikovaná z 12-svodového EKG podle Straussových kritérií byla přítomna v 81 % případů. Průměrný interval Q-LV byl 131 ± 29 ms s hodnotou Q-LV ratio $0,73 \pm 0,11$. Při septální pravokomorové stimulaci byla hodnota deltaRVP 27 ± 25 ms, průměrný interval RVP-LV činil 160 ± 29 ms s RVP-LV ratio $0,77 \pm 0,11$. Při CRT se komplex QRS zkrátil (deltaCRT) průměrně o 14 ± 28 ms na $165,8 \pm 21,6$ ms. Příklad časového a morfologického efektu pravokomorové stimulace a CRT na 12-svodovém EKG uvádíme na obrázku 8.

Tabulka 3. Měřené elektrofyziologické parametry

Měřené intervaly při nativní aktivaci	
Nativní QRSd (ms)	180 ± 21
cLBBB podle Strausse (%)	81
Q-LV (ms)	131 ± 29
Q-LV ratio	$0,73 \pm 0,11$
Měřené intervaly při RVP	
QRSd při RVP (ms)	207 ± 23
deltaRVP (ms)	27 ± 25
RVP-LV (ms)	160 ± 29
RVP-LV ratio	$0,77 \pm 0,11$
Měřený cílový parametr při CRT	
QRSd při CRT (ms)	$165,8 \pm 21,6$
deltaCRT (ms)	-14 ± 28

Vysvětlení zkratk je v seznamu zkratk a v textu.

Obrázek 8. Příklad EKG obrazů u pacienta s cLBBB dle Strausse

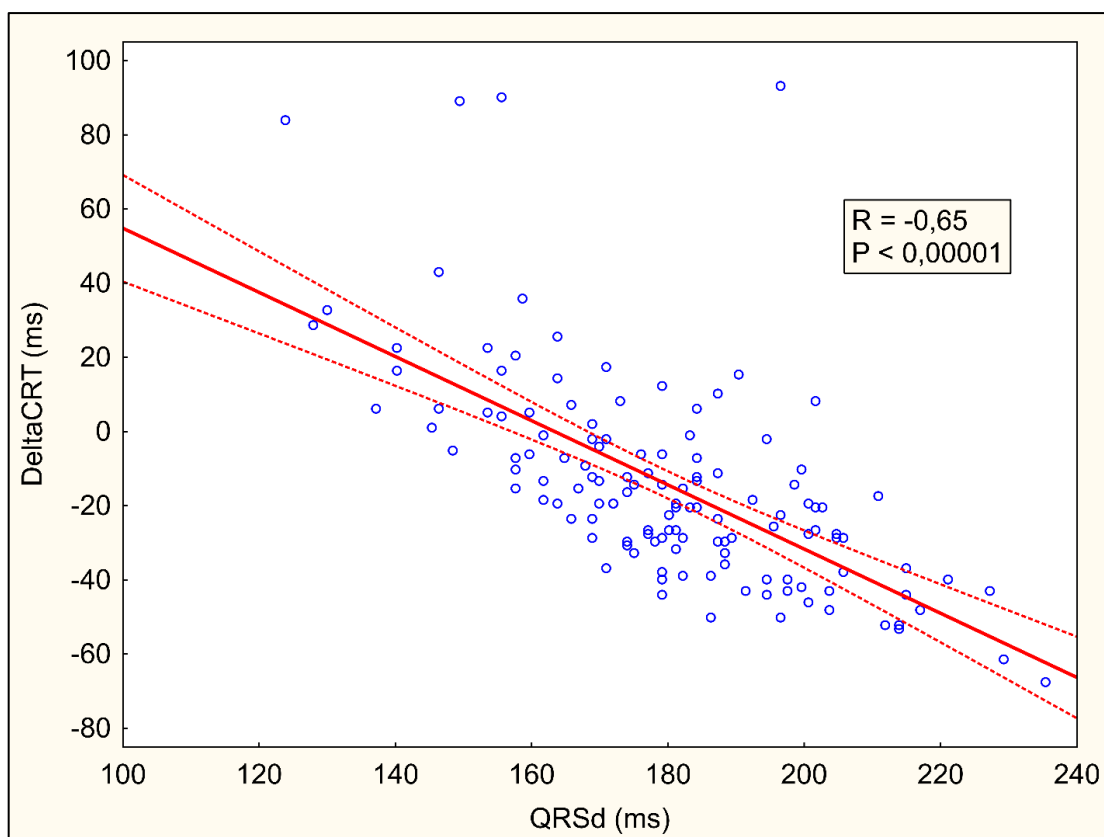


Příklad EKG obrazů u pacienta s kompletním LBBB podle Strausse, u něhož biventrikulární stimulace vede k výraznému zúžení komplexu QRS. Pravokomorová stimulace (RVP) sice plně nereprodukuje nativní morfologii komplexu QRS (LBBB), avšak minimální deltaRVP (6 ms) je spojena s výrazným zeštíhlením komplexu QRS při CRT (deltaCRT je -38 ms).
CRT, cardiac resynchronization therapy; RVP, right ventricular pacing

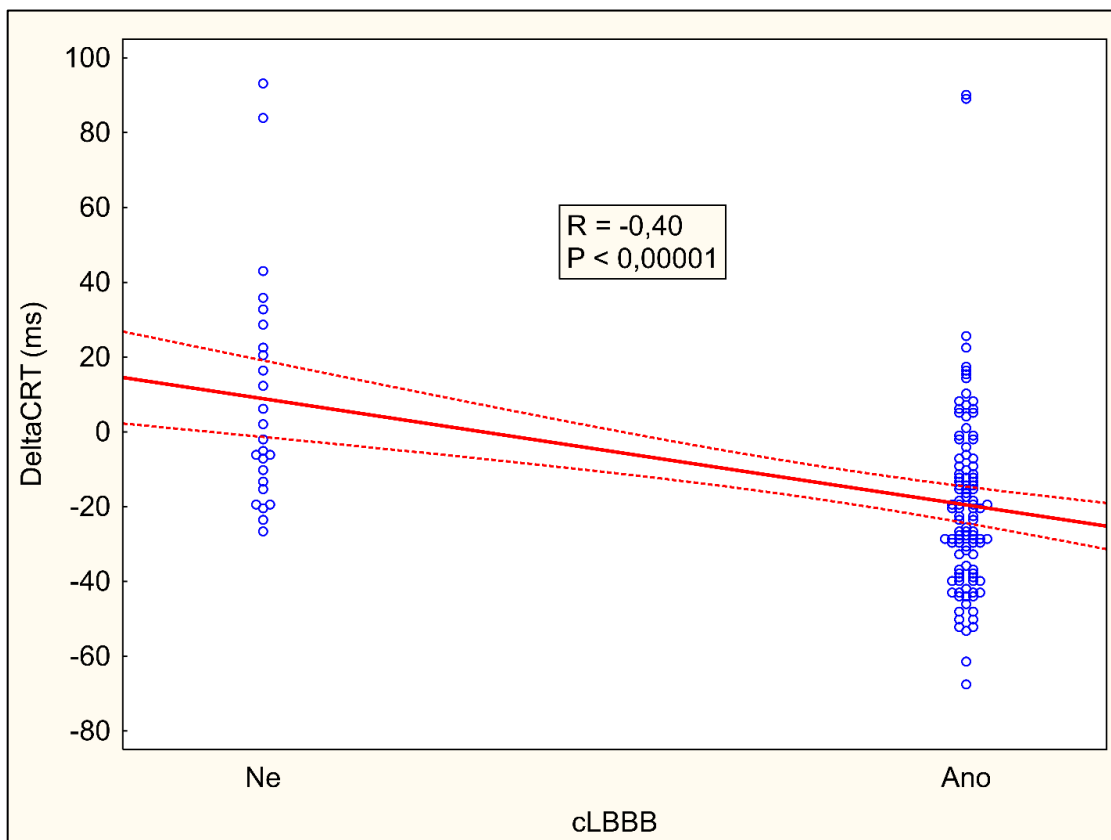
6.3 Korelace testovaných prediktorů s deltaCRT

DeltaCRT korelovala s nativní QRSd ($R = -0,65$), přítomností cLBBB ($-0,40$), s Q-LV ($R = -0,68$) a deltaRVP ($R = 0,72$, $P < 0,00001$ pro všechny zmíněné korelace). Neprokázali jsme asociaci intervalu RVP-LV ratio s deltaCRT ($R = -0,09$, $P = 0,28$). Jednotlivé korelace testovaných prediktorů s deltaCRT jsou na obrázcích 9 - 13.

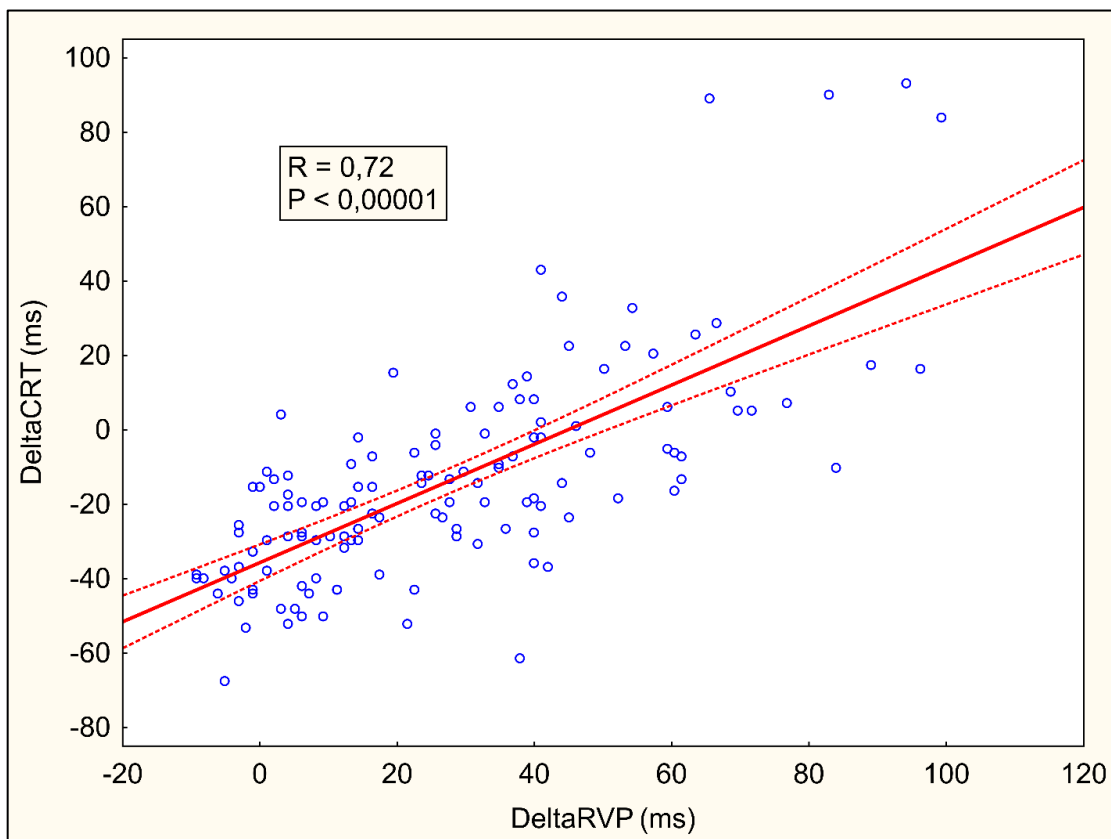
Obrázek 9. Korelace mezi nativní QRSd a deltaCRT



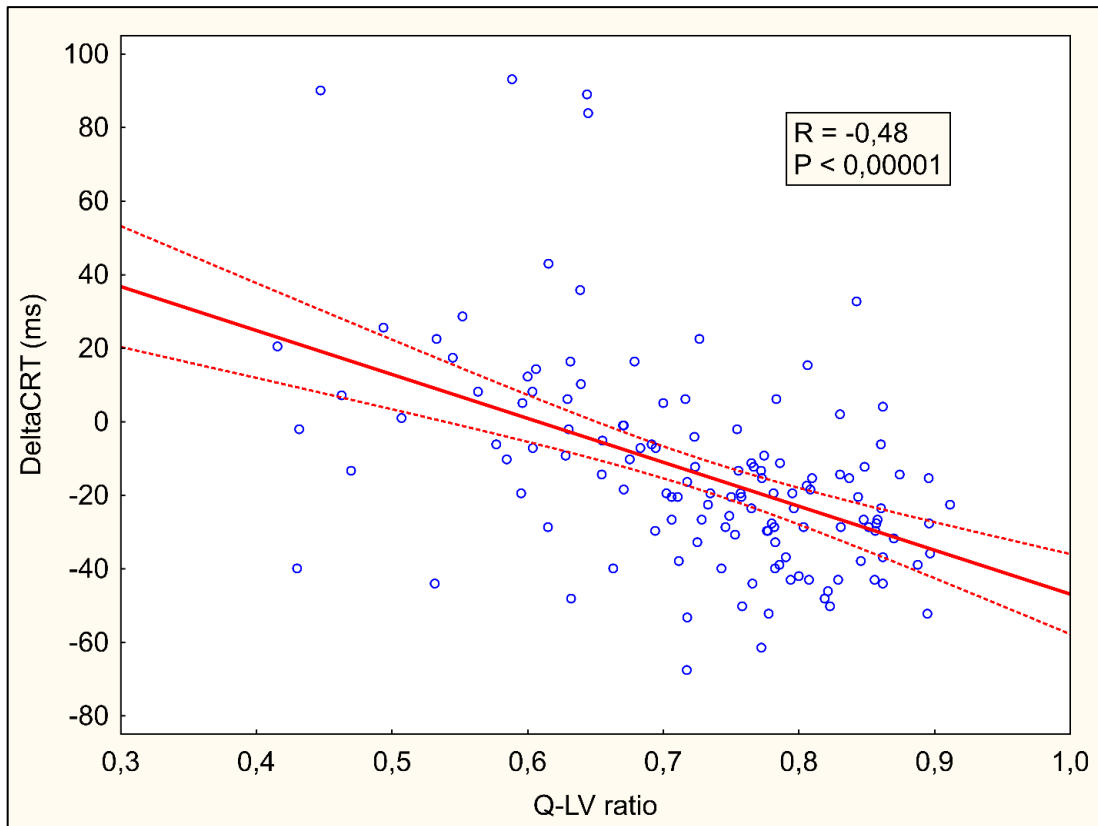
Obrázek 10. Korelace mezi přítomností cLBBB na EKG a deltaCRT



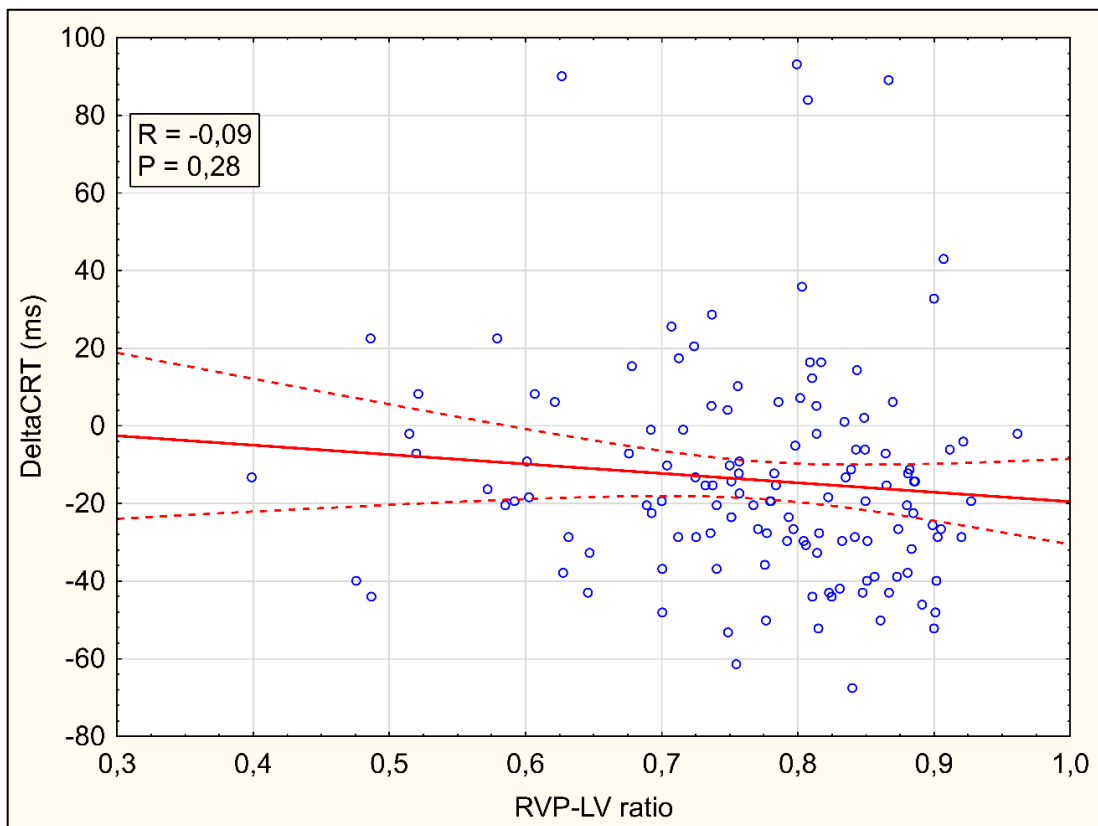
Obrázek 11. Korelace mezi deltaRVP a deltaCRT



Obrázek 12. Korelace mezi intervalem Q-LV a deltaCRT



Obrázek 13. Korelace mezi intervalem RVP-LV a deltaCRT



6.4 Multivariační analýza

V multivariační analýze byla deltaRVP nejtěsněji asociována s deltaCRT ($P < 0,00001$), následovaná nativní QRSd a intervalem Q-LV, zatímco cLBBB podle Strausse nebyl v tomto modelu významný (tabulka 4). Celková variace deltaCRT byla vysvětlena z 32 % efektem deltaRVP, ze 17 % efektem Q-LV, a z 16 % efektem QRSd.

Tabulka 4. Univariační a multivariační lineární regresní analýza faktorů spojených s odpovědí na CRT

FAKTOR	UNIVARIAČNÍ				MULTIVARIAČNÍ		
	Regresní sklon	SEM	R	P	Regresní sklon	SEM	P
					R = 0,80; P < 0,00001		
Muž (1/0 = ano/ne)	15,2	5,3	0,24	0,005			NS
ICHS (1/0 = ano/ne)	10,0	4,8	0,18	0,04			NS
Třída NYHA	8,6	4,1	0,18	0,04			NS
Nativní QRSd (ms)	-0,86	0,09	-0,65	<0,00001	-0,30	0,11	0,006
cLBBB (1/0 = ano/ne)	-28,4	5,7	-0,40	<0,00001			NS
Q-LV (ms)	-0,66	0,06	-0,68	<0,00001	-0,24	0,08	0,004
RVP-LV (ms)	0,03	0,09	0,03	0,7			NS
DeltaRVP (ms)	0,80	0,07	0,72	<0,00001	0,50	0,07	<0,00001

Závislou proměnnou je deltaCRT. V tabulce jsou uvedeny pouze faktory s $P < 0,2$.

NS, nesignifikantní; R, korelační koeficient; SEM, standardní chyba průměru regresního sklonu.

6.5 Další analýzy asociace deltaRVP a elektrokardiografického efektu CRT

Tabulka 5. Vstupní a elektrofyziologické parametry v dichotomizované populaci podle mediánu deltaRVP a přítomnosti cLBBB.

	DeltaRVP			cLBBB (Strauss)		
	≤23 ms (n=66)	≥24 ms (n= 67)	P	ano (n=108)	ne (n=25)	P
Věk	65 ± 11	67 ± 9	0,20	66 ± 10	66 ± 8	0,95
Mužské pohlaví (%)	59	85	0,001	70	84	0,15
ICHS (%)	32	55	0,01	39	64	0,02
Třída NYHA	2,4 ± 0,7	2,6 ± 0,5	0,10	2,5 ± 0,6	2,7 ± 0,6	0,09
Ejekční frakce LK (%)	27 ± 5	26 ± 5	0,24	26 ± 5	26 ± 5	0,96
LVEDD (mm)	66 ± 8	67 ± 7	0,48	66 ± 8	66 ± 8	0,77
Nativní QRS	190 ± 17	170 ± 20	<0,00001	184 ± 19	161 ± 19	<0,00001
cLBBB (%)	94	69	0,0001	100	0	NA
Q-LV	146 ± 22	117 ± 28	<0,00001	136 ± 28	110 ± 23	<0,00001
Q-LV ratio	0,77 ± 0,09	0,68 ± 0,12	<0,00001	0,74 ± 0,11	0,68 ± 0,10	0,03
RVP-LV	153 ± 27	167 ± 29	0,004	158 ± 29	167 ± 28	0,15
RVP-LV ratio	0,78 ± 0,11	0,77 ± 0,11	0,67	0,76 ± 0,11	0,80 ± 0,09	0,10
QRS při RVP	196 ± 17	217 ± 23	<0,00001	206 ± 23	207 ± 24	0,90
DeltaRVP	6 ± 8	47 ± 19	NA	23 ± 24	47 ± 21	<0,00001
QRS při CRT	160 ± 15	171 ± 26	0,002	165 ± 19	170 ± 31	0,30
DeltaCRT	-30 ± 15	1 ± 29	<0,00001	-20 ± 25	9 ± 31	<0,00001
Prodloužení QRS při CRT (%)	3	42	<0,00001	17	48	0,0006

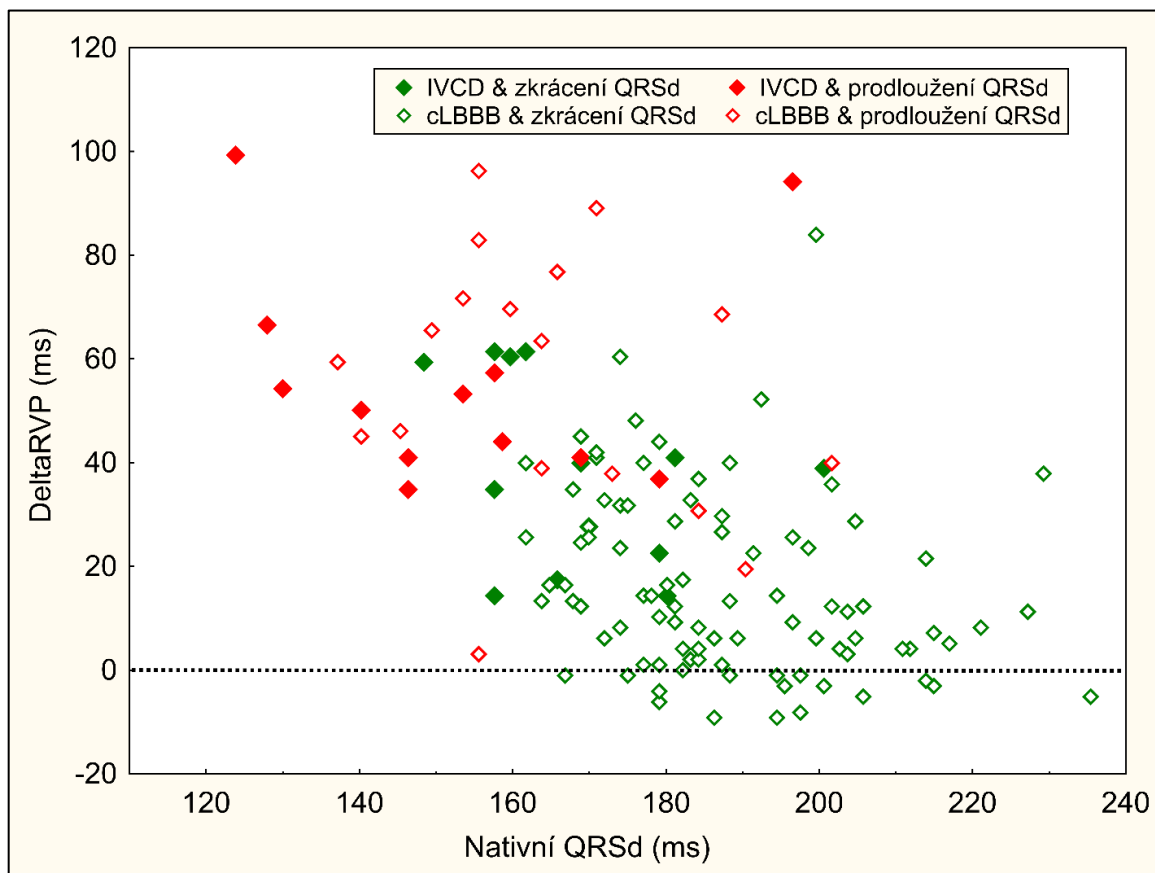
Dichotomizované subpopulace podle hodnoty deltaRVP a přítomnosti cLBBB diagnostikovaného podle Strausse se u uvedených veličin vyznačují synergií deskripce u obou parametrů. Absence této deskriptivní synergie se projevuje u šíře komplexu QRS při pravokomorové stimulaci (QRS při RVP), kde nacházíme vysoce statisticky významný rozdíl při použití deltaRVP, avšak žádný rozdíl při použití cLBBB podle Strausse.

Hodnoty v tabulce jsou průměry ± standardní odchylky nebo procenta.

ICHS, ischemická choroba srdeční; LVEDD, enddiastolický rozměr levé komory; NA, neaplikováno; NYHA, funkční klasifikace podle New York Heart Association.

Ostatní zkratky jsou vysvětlené v textu a seznamu zkratk

Obrázek 14. Vztah deltaRVP a nativní QRSd podle typu převodní poruchy a deltaCRT

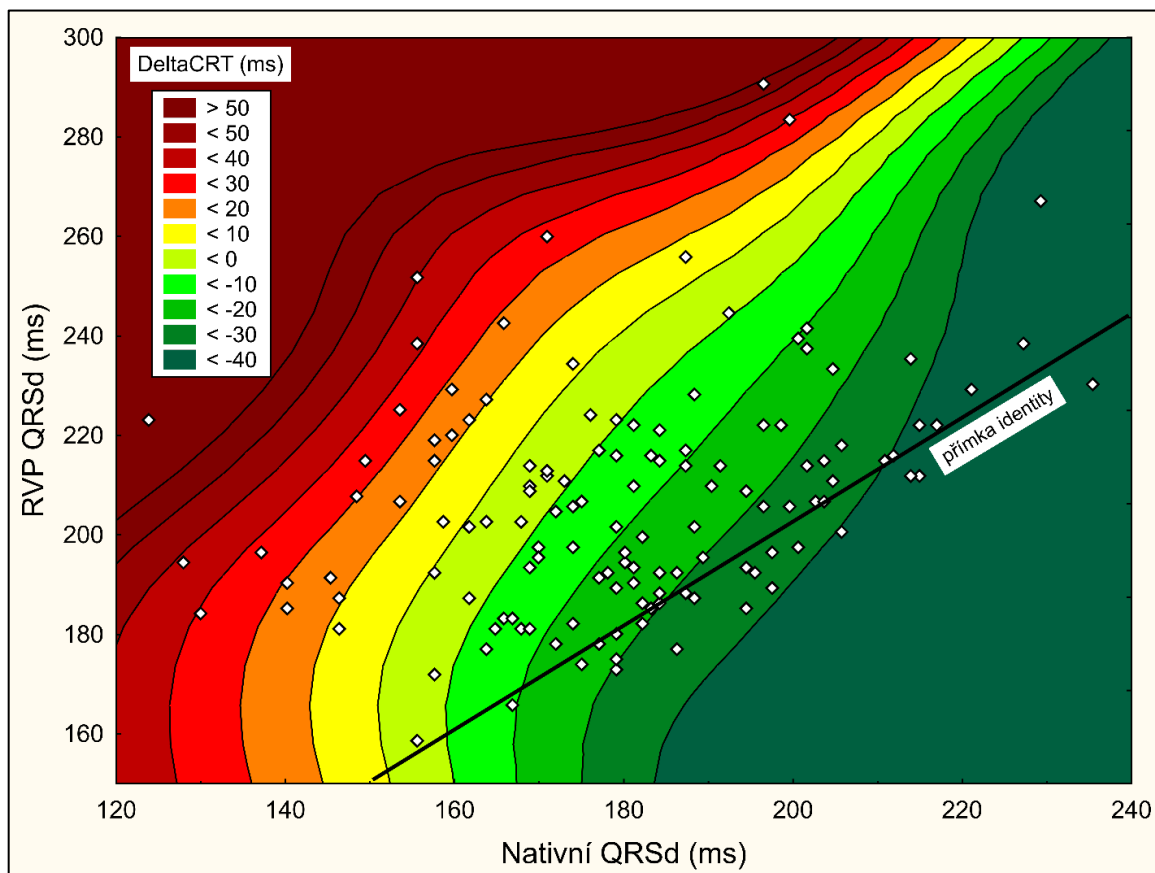


Bodový diagram vztahu nativní QRSd a deltaRVP kategorizovaný dvěma binárními faktory: přítomností cLBBB (ano/ne) a změnou QRSd při CRT (deltaCRT) dichotomizovanou na 0 ms (zkrácení nebo prodloužení komplexu QRS při CRT).

U pacientů, označených červenými prázdnými kosočtverci došlo při CRT k prodloužení QRS i přes přítomnost cLBBB na 12-svodovém EKG a to v důsledku výrazného prodloužení komplexu QRS při RVP (deltaRVP \gg 0).

cLBBB, complete left bundle branch block; deltaRVP, rozdíl QRSd při pravokomorové stimulaci a nativní QRSd; IVCD, intraventricular conduction disturbance (nebo inkompletní LBBB); QRSd, QRS duration.

Obrázek 15. Vrstevnicový diagram deltaCRT stratifikovaný podle nativní QRSd a QRSd při RVP



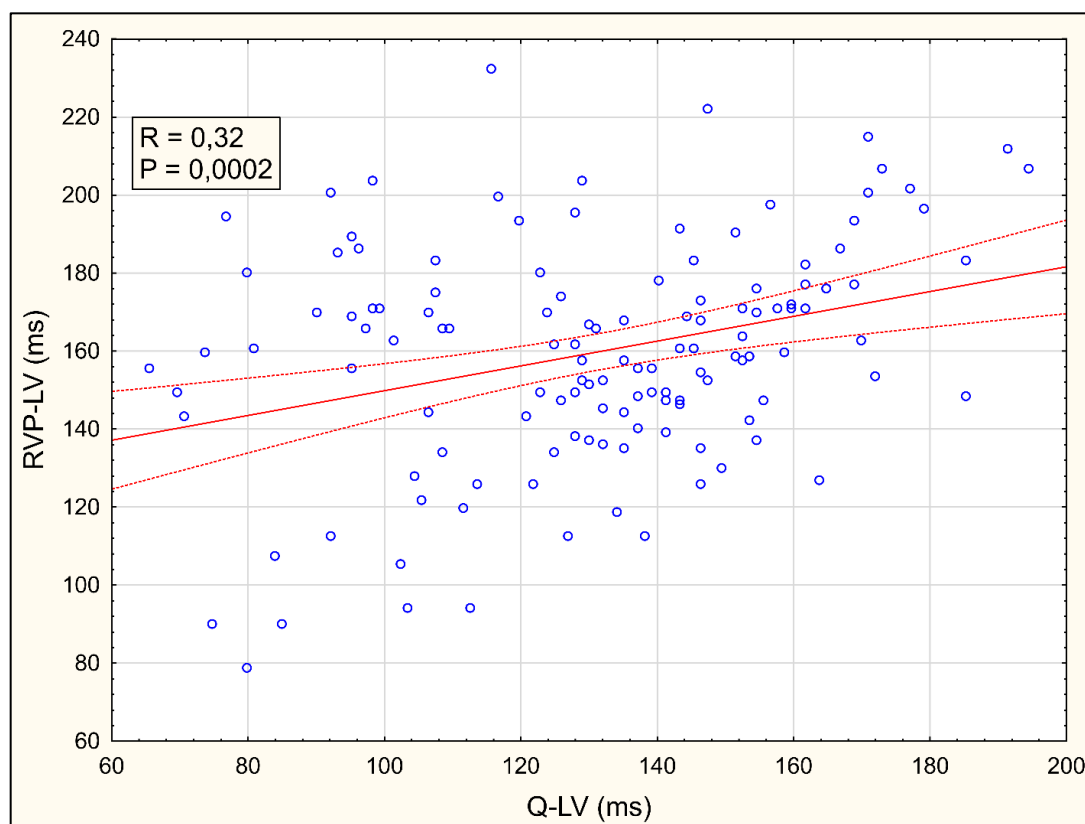
Vrstevnicový graf zobrazující deltaCRT stratifikovanou nativní QRSd a QRSd při RVP. Pacienti (bílé prázdné kosočtverce), kteří se nacházejí blízko k přímce identity jsou ti, u nichž nedošlo k prodloužení komplexu QRS pravokomorovou stimulací. Předpokládáme u nich přítomnost cLBBB a maximální efekt CRT.

DeltaCRT, rozdíl QRSd při CRT a nativní QRSd); RVP QRSd, QRSd při pravokomorové stimulaci; QRSd, QRS duration.

6.6 Další analýzy vztahu intervalu RVP-LV a elektrokardiografického efektu CRT

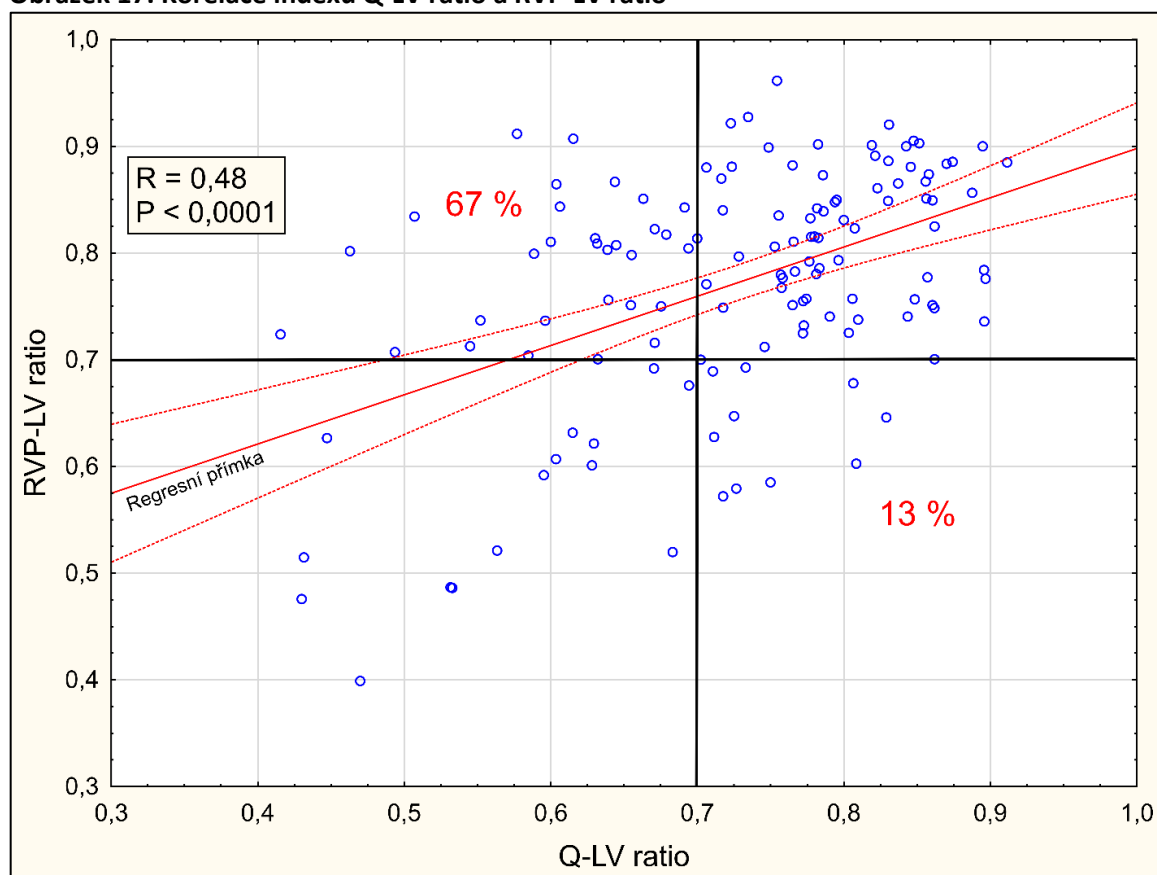
Mezi intervaly Q-LV a RVP-LV jsme v celém souboru zjistili významnou, ale slabou korelaci ($R = 0,32$, $P = 0,0002$, obrázek 16). Podobně slabá byla korelace po indexaci obou intervalů na šíři nativního (Q-LV ratio) a pravokomorově stimulovaného komplexu QRS (RVP-LV ratio) ($R = 0,48$, $P = 0,0001$; obrázek 17). Při rozdělení datové oblasti hraniční hodnotou 0,7 (pro Q-LV ratio i RVP-LV ratio), používané v literatuře jako hraniční hodnota Q-LV ratio pro hodnocení příznivé elektrické polohy levokomorové elektrody (Q-LV ratio $\geq 0,7$), mělo 67 % pacientů se suboptimální hodnotou Q-LV ratio optimální RVP-LV ratio a 13 % pacientů s optimální hodnotou Q-LV ratio mělo suboptimální hodnotu RVP-LV ratio (obrázek 17).

Obrázek 16. Korelace intervalu Q-LV a RVP-LV



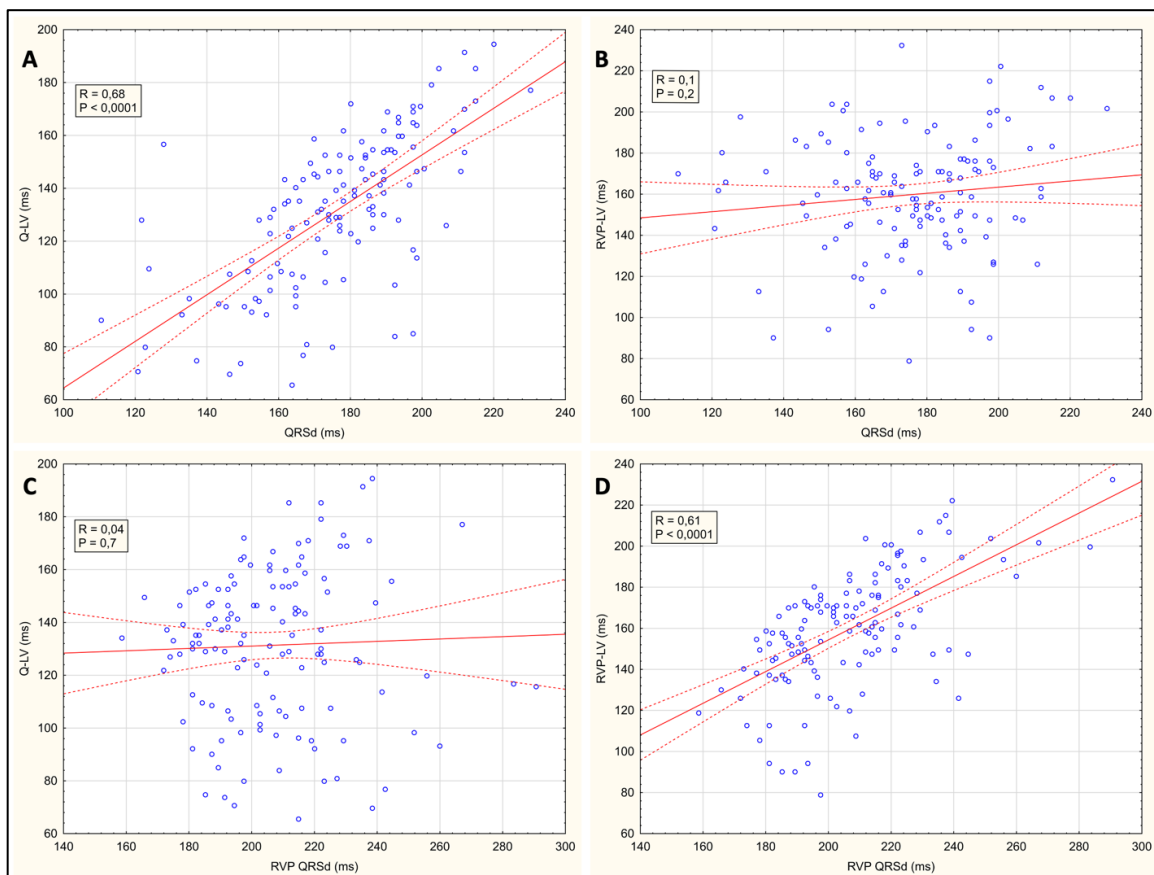
Q-LV, interval od počátku komplexu QRS ve svodech povrchového EKG do lokální aktivace v místě levokomorové elektrody; RVP-LV, interval měřený od pravokomorového stimulu k intrakardiálnímu signálu na levokomorové elektrodě

Obrázek 17. Korelace indexů Q-LV ratio a RVP-LV ratio



Obrázek 17 je alternativním zobrazením vztahu intervalů Q-LV a RVP-LV (obrázek 16) s použitím indexace na šíři nativního (Q-LV ratio) a pravokomorově stimulovaného (RVP-LV ratio) komplexu QRS. Jsou zvýrazněny osové přímky v hodnotě 0,7 pro Q-LV ratio a RVP-LV ratio, označující v literatuře užívanou hranici příznivé hodnoty Q-LV ratio ($Q-LV \text{ ratio} \geq 0,7$). U RVP-LV ratio nebyla tato hraniční hodnota dříve popsána a proto byla extrapolací z údajů o Q-LV ratio použita stejná dělicí arbitrární hodnota 0,7. Při tomto rozdělení hodnot mělo 67 % pacientů se suboptimální hodnotou Q-LV ratio optimální hodnotu RVP-LV ratio a 13 % pacientů s optimální hodnotou Q-LV ratio mělo suboptimální hodnotu RVP-LV ratio.

Obrázek 18. Závislost intervalů Q-LV a RVP-LV na QRSd (nativní nebo při pravokomorové stimulaci)

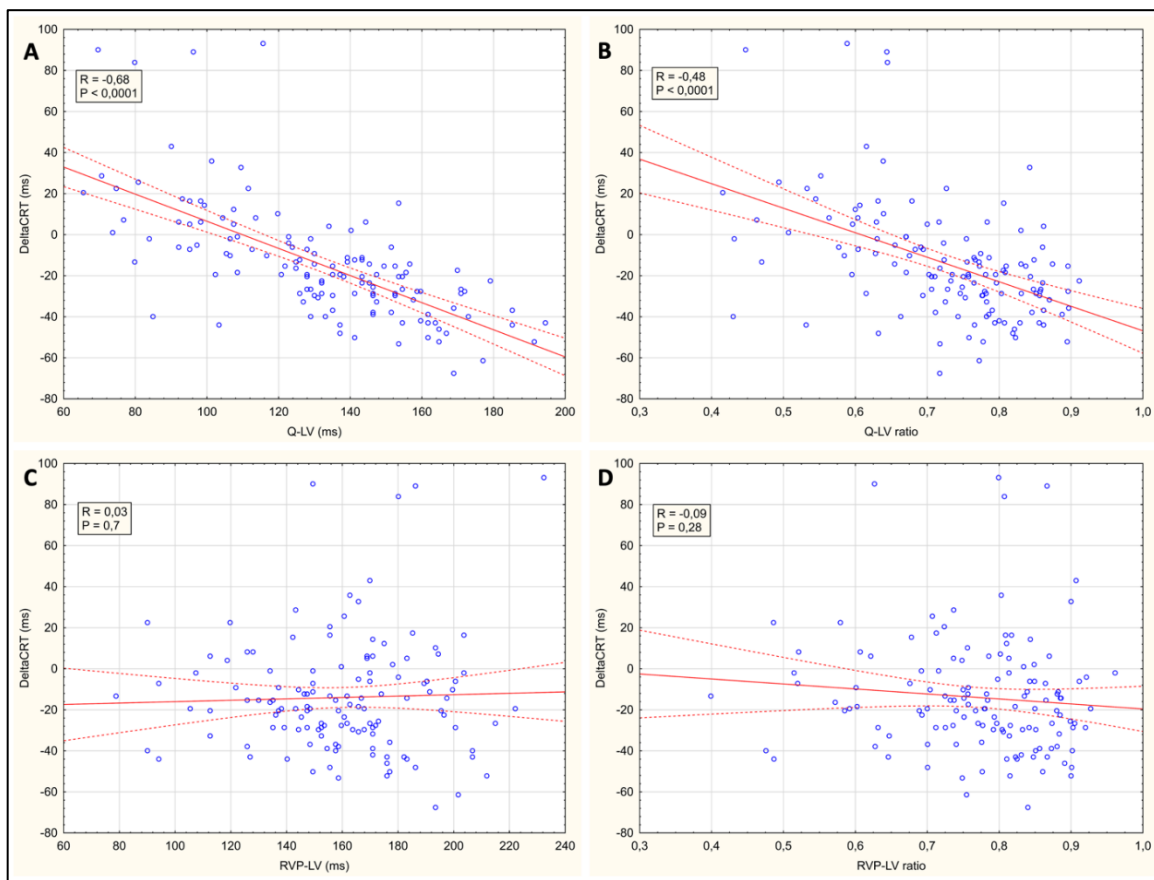


Interval Q-LV koreluje těsně s nativní QRSd ($R = 0,68$, $P < 0,0001$), u intervalu RVP-LV závislost s nativní QRSd chybí ($R = 0,1$, $P = 0,2$; panel A, B). Při pravokomorové stimulaci je situace opačná - interval Q-LV nemá významnou korelaci s QRSd při pravokomorové stimulaci ($R = 0,04$, $P = 0,7$), kdežto interval RVP-LV při pravokomorové stimulaci významně koreluje s QRSd ($R = 0,61$, $P < 0,0001$; panel C, D).

QRSd, nativní šíře komplexu QRS; RVP QRSd, šíře komplexu QRS při pravokomorové stimulaci

Obrázek 19. Vliv indexace intervalů Q-LV (panel A, B) a RVP-LV (panel C, D) na korelaci

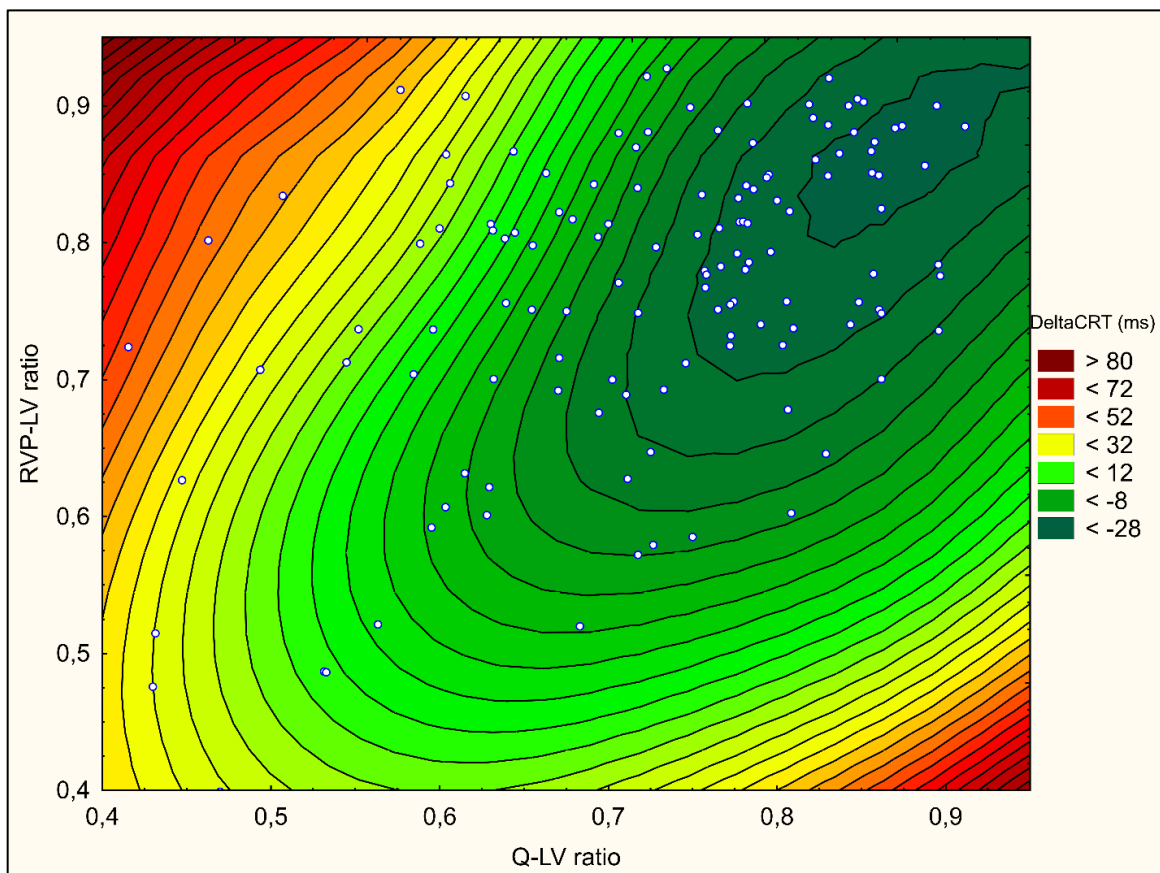
s deltaRVP



DeltaCRT významně koreluje s intervalem Q-LV ($R = -0,68$, $P < 0,0001$) a Q-LV ratio ($R = -0,48$, $P < 0,0001$; panel A a B). Intervaly RVP-LV a RVP-LV ratio s elektrokardiografickým efektem CRT (deltaCRT) nekorelují (panel C a D).

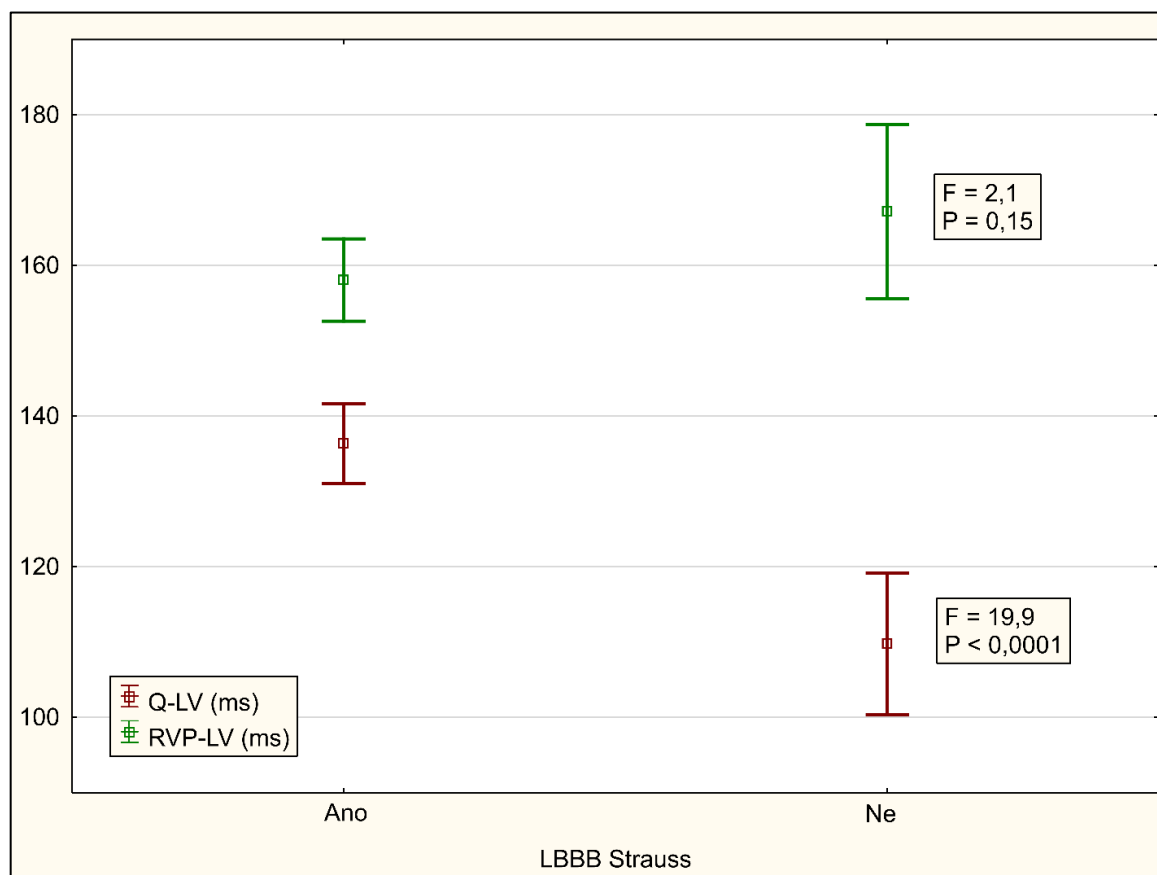
DeltaCRT, změna QRSd při biventrikulární stimulaci

Obrázek 20. Q-LV ratio, RVP-LV ratio a změna QRSd při CRT



Vzájemný vztah intervalů Q-LV ratio a RVP-LV ratio a jejich vliv na zkrácení QRSd při CRT. Je patrné, že nejvýznamnějšího zkrácení QRSd při CRT je dosahováno při vysoké hodnotě obou parametrů v blízkosti linie identity. Naopak v situaci, kdy RVP-LV ratio je rozdílné a vyšší než Q-LV ratio, dochází převážně k prodloužení QRSd při CRT.

Obrázek 21. Vliv přítomnosti cLBBB podle Strausse na hodnoty intervalů Q-LV a RVP-LV

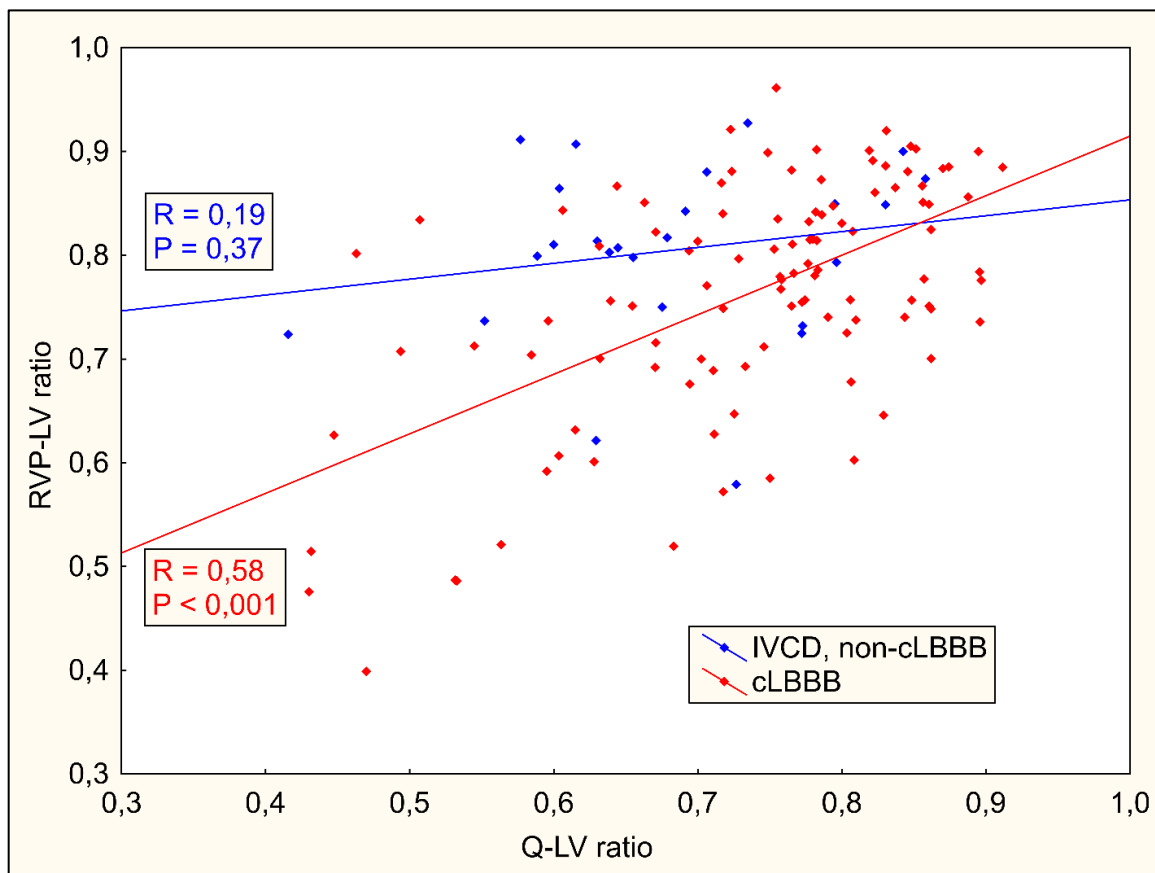


Intervaly Q-LV a RVP-LV mají odlišný vztah k cLBBB diagnostikovanému z 12-svodového EKG podle Strausovy definice. Hodnoty Q-LV a Q-LV ratio jsou u pacientů s cLBBB významně vyšší hodnoty než u pacientů, kteří nespĺňují kritéria cLBBB (Q-LV $136,3 \pm 27,7$ ms vs. $109,8 \pm 22,8$ ms, $P < 0,0001$; Q-LV ratio: $0,74 \pm 0,11$ vs. $0,68 \pm 0,10$, $P < 0,0001$). U intervalu RVP-LV a RVP-LV ratio mají pacienti s cLBBB naopak nižší hodnoty než pacienti s jinou převodní poruchou, byť rozdíly nejsou při nižších počtech pacientů v této skupině statisticky významné (RVP-LV $158,1 \pm 28,5$ ms vs. $167,2 \pm 28,1$ ms, $P = 0,15$; RVP-LV ratio: $0,76 \pm 0,11$ vs. $0,80 \pm 0,09$, $P = 0,2$).

LBBB Strauss, kompletní blokáda levého Tawarova raménka na 12-svodovém EKG podle Strausových kritérií.

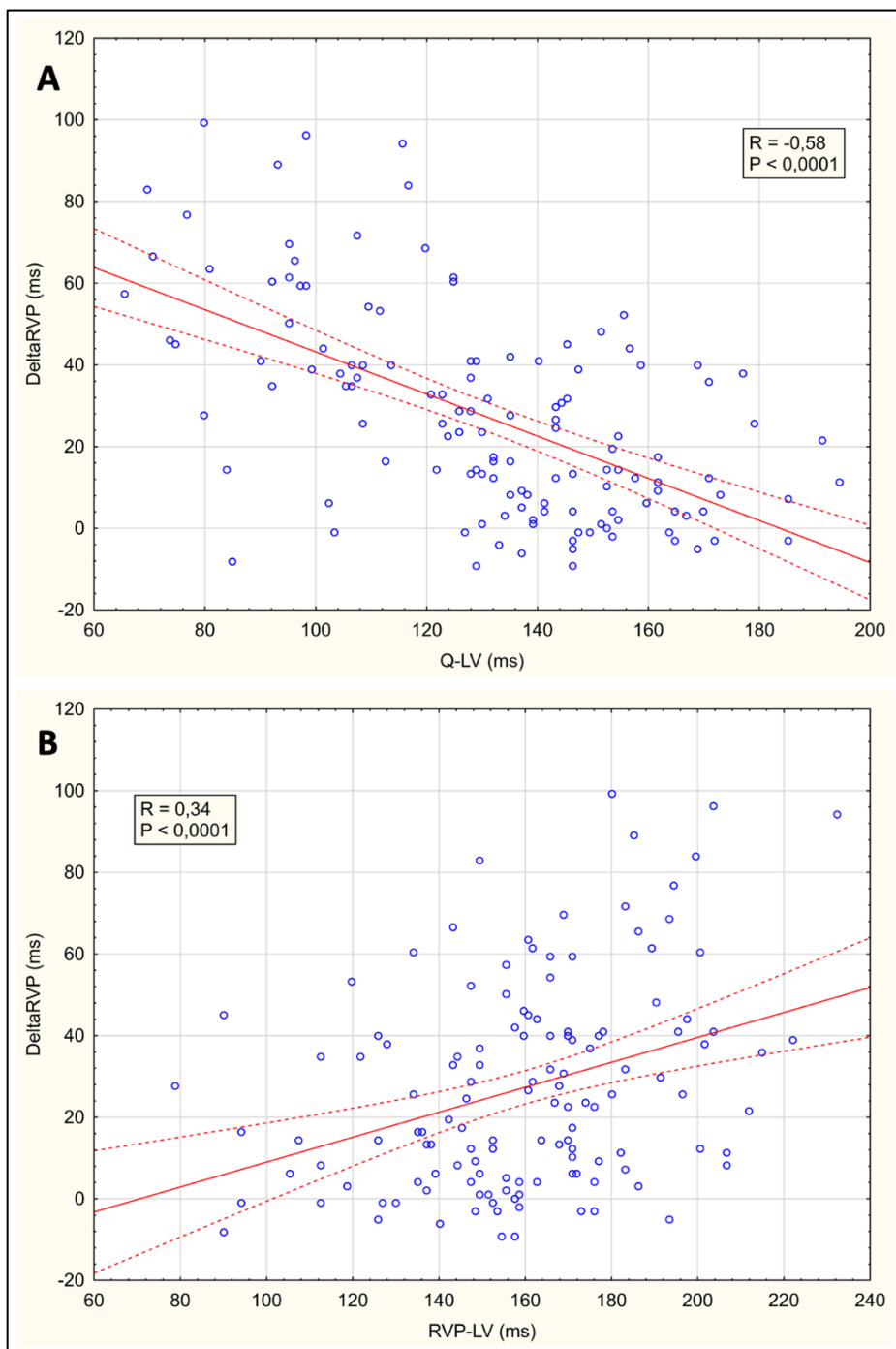
Hodnoty statistické významnosti jsou pro test ANOVA (F-statistika) a platí pro rozdíl hodnot Q-LV, resp. RVP-LV mezi skupinami definovanými přítomností nebo nepřítomností LBBB dle Strausse.

Obrázek 22. Korelace Q-LV a RVP-LV dle typu převodní poruchy



Korelace mezi Q-LV ratio a RVP-LV ratio byla těsnější u pacientů s cLBBB, než u pacientů s IVCD, u kterých pravokomorová stimulace oproti spontánnímu rytmu vykazovala systematicky vyšší hodnoty RVP-LV ratio při nízkých hodnotách Q-LV ratio

Obrázek 23. Závislost deltaRVP a intervalů Q-LV a RVP-LV



DeltaRVP významně negativně koreluje s Q-LV ($R = 0,58$, $P < 0,0001$), tedy malé hodnoty deltaRVP jsou spojeny s vyššími hodnotami intervalu Q-LV. U intervalu RVP-LV je závislost opačná – hodnoty RVP-LV pozitivně korelují s hodnotami deltaRVP ($R = 0,34$, $P < 0,0001$). Indexy Q-LV ratio a RVP-LV ratio mají s intervalem deltaRVP obdobný vztah.

DeltaRVP, rozdíl QRSd při pravokomorové stimulaci a nativní QRSd

7. Diskuse

V této práci jsme prokázali, že

1. absence prodloužení komplexu QRS při septální pravokomorové stimulaci je významným kvantitativním prediktorem zkrácení komplexu QRS při biventrikulární stimulaci, silnějším, než doposud používané elektrické prediktory jako je nativní šíře a morfologie QRS a elektrická pozice LK elektrody (Q-LV ratio).
2. absence prodloužení komplexu QRS při pravokomorové septální stimulaci je markerem cLBBB a naopak prodloužení komplexu QRS při pravokomorové septální stimulaci je markerem inkompletní LBBB nebo nespecifické převodní poruchy (IVCD).
3. intervaly RVP-LV a RVP-LV ratio nejsou prediktory elektrokardiografické odpovědi na CRT (deltaCRT) při biventrikulární stimulaci.

7.1 Použití elektrických parametrů v predikci výsledků a optimalizaci elektrodového systému CRT

Primárním mechanismem léčebného efektu CRT je elektrická atrioventrikulární, interventrikulární a intraventrikulární (levokomorová) resynchronizace. U jednotlivých pacientů se může význam těchto jednotlivých komponent lišit (Kyriacou A. et al., 2012). Na úrovni srdečních komor se zúžení komplexu QRS při CRT na 12-svodovém EKG používá jako snadno dostupný parametr elektrické resynchronizace. Přesto byl význam zúžení komplexu QRS při CRT mnoho let předmětem diskuse a kontroverze. Teprve v posledních letech potvrdily studie u pacientů s LBBB, že zúžení komplexu QRS při biventrikulární stimulaci je robustním biomarkerem a cílem při implantaci CRT systému (Jastrzebski M. et al., 2019). Naopak prodloužení komplexu QRS po implantaci CRT je spojeno s vyšší mortalitou během dalšího sledování (Menet A. et al., 2016). Mechanický

efekt resynchronizace, tedy zlepšení synchronie a koordinace srdeční kontrakce, je sekundárním fenoménem vyplývajícím z elektrické resynchronizace.

Při zkoumání výsledků CRT byly studovány četné prediktory a klinické ukazatele. Mezi klinické prediktory výsledků CRT patří převážně faktory ovlivňující morbiditu a mortalitu prostřednictvím vstupních komorbidit (např. ischemická nebo neischemická kardiomyopatie, renální insuficience). Echokardiografické prediktory (např. přítomnost mechanické dysynchronie při vstupním vyšetření kandidáta CRT) předpovídají reverzní remodelaci při CRT, avšak jsou zatíženy nízkou prediktivní hodnotou a významnou intra- a interindividuální variabilitou měření, i když jsou prováděny zkušeným vyšetřujícím (Chung E.S. et al., 2008).

Výhodou elektrických prediktorů, jako je nativní šíře a morfologie komplexu QRS, interval Q-LV, nebo změny komplexu QRS při CRT je, že jsou přímo spojeny s elektrofyziologickou podstatou CRT a lze je měřit s vysokou přesností a reprodukcibilitou. V sekundárních analýzách velkých studií se CRT bylo prokázáno, že nativní šíře a morfologie komplexu QRS predikují klinické výsledky pacientů indikovaných k CRT. Metanalýzy studií se CRT ukázaly, že při nativní QRSD pod 150 ms a morfologii QRS komplexu typu IVCD a RBBB nepřináší CRT pacientům významný prospěch (Sipahi I. et al., 2011; Sipahi I. et al., 2012). Q-LV ratio je dalším elektrofyziologickým parametrem, který predikuje výsledky léčby pomocí CRT (Gold M.R. et al., 2011; Roubíček T. et al., 2015).

Morfologie komplexu QRS typu LBBB dle klasické terminologie zahrnuje různé typy převodních poruch. Proto byla Straussem navržena kritéria cLBBB s cílem bližšího pochopení patofyziologických mechanismů, zlepšení výběru kandidátů CRT a výsledků léčby (Strauss D.G. et al., 2011). V porovnání s ostatními převodními patologiemi (inkompletní LBBB, IVCD) je cLBBB spojen s lepšími výsledky léčby (Perrin M.J. et al., 2012; Tian Y. et al., 2012; Kisiel R. et al., 2019).

Všechny výše diskutované parametry korelují s výsledky CRT, avšak jejich relativní podíl zůstal předmětem diskuse (Cleland J.G. et al., 2013). Naše práce potvrzuje, že představují robustní nezávislé prediktory zúžení komplexu QRS při CRT. Prostřednictvím jejich interakce a aditivního efektu dochází k výsledné změně šíře komplexu QRS. Výsledný efekt CRT na funkci levé komory je tedy sumou částečných efektů na úrovni elektrického korigovatelného substrátu (cLBBB), velikosti možného zúžení komplexu QRS (nativní šíře komplexu QRS), a kvality uložení levokomorové stimulační elektrody (Q-LV ratio).

7.2 Pravokomorová stimulace a diagnostika cLBBB

V současné době není k dispozici užitečná metoda pro diagnostiku cLBBB. Přímé mapování levého Tawarova raménka a aktivační sekvence na levokomorovém interventrikulárním septu je sice metodou přesnou, avšak nevhodnou pro rutinní a bezpečné klinické použití v průběhu implantace CRT (Upadhyay G.A. et al., 2019). Proto je přítomnost cLBBB nadále v praxi posuzována pomocí Straussových kritérií (Strauss D.G. et al., 2019).

Podle naší hypotézy imituje pravokomorová septální stimulace aktivaci pravým raménkem při LBBB a může tedy napodobit komplex QRS při cLBBB (Wichterle D. et al., 2014). Tuto hypotézu podporuje předchozí práce, ve které pravokomorová septální stimulace nevedla u pacientů s LBBB k prodloužení celkové aktivace levé komory ani ke změně disperse aktivace nebo ke změně lokalizace pozdně aktivovaných segmentů levé komory (Jackson T. et al., 2020). Prodloužení komplexu QRS při pravokomorové septální stimulaci podle této hypotézy demaskuje reziduální vedení levým raménkem při nativní aktivaci. Naopak absence tohoto prodloužení je známkou cLBBB. Naše výsledky ukazují, že absence prodloužení komplexu QRS při septální pravokomorové stimulaci je významně asociována se zkrácením komplexu QRS při CRT, a to do té míry,

že v multivariační analýze eliminuje elektrokardiografickou definici cLBBB podle Strausse.

Scholz et al. popsali jinou metodu diagnostiky cLBBB, ve které porovnávali poměr Q-LV/QRSD při nativní aktivaci a pravokomorové apikální stimulaci (Scholz E.P. et al., 2018). K mapování pozdní aktivace levé komory (Q-LV) byl v jejich práci použit katétr zavedený do koronárního sinu v průběhu elektrofyzilogické studie jako aproximace elektrogramu z levokomorové elektrody při implantaci CRT. V naší práci je možné aproximovat tuto strategii použitím poměru Q-LV ratio/RVP-LV ratio. Při ní mají pacienti s cLBBB signifikantně vyšší hodnotu tohoto poměru ($0,98 \pm 0,14$ vs. $0,85 \pm 0,16$, t-test $P = 0,001$), avšak v multivariační analýze při zahrnutí deltaRVP není tento index prediktivní. Předpokládáme tedy, že dominantní roli v tomto indexu hraje Q-LV ratio, jehož vysoká hodnota na rozdíl od RVP-LV odráží v případě katétru umístěného v koronárním sinu skutečně pozdní aktivaci při cLBBB. Význam rozdílu apikální pravokomorové stimulace v práci Scholz et al. a septální stimulace užití v naší studii lze v těchto obtížně srovnatelných protokolech jen obtížně posoudit. V předcházejících studiích však bylo ukázáno, že apikální stimulace pravé komory je odlišná od aktivace při LBBB, neboť je spojena s kratším transseptálním časem vedení, delší aktivací pravé komory, zvýrazněnou aktivací od hrotu k bazi a rozdílnými pozdně aktivovanými segmenty levé komory (Mafí Rad M. et al., 2014; Eschalier R. et al., 2015).

7.3 Elektrická pozice levokomorové elektrody při nativní aktivaci a při pravokomorové stimulaci

Observační studie prokázaly asociaci Q-LV ratio měřeného při nativní aktivaci levé komory a elektrofyzilogických a klinických výsledků CRT (Gold M.R. et al., 2011; Roubíček T. et al., 2015). Měření tohoto parametru však má své limity. Může být arteficiálně prodlouženo v přítomnosti jizvy nebo při latenci vedení vzruchu. Především

však nemusí správně reflektovat elektrickou pozici levokomorové elektrody při biventrikulární stimulaci, kdy není zachováno nativní AV vedení a aktivace levé komory je modifikována pravokomorovou stimulací (Martin D.O. et al., 2012). Proto je již nejméně desetiletí v literatuře diskutována možnost využití intervalu RVP-LV (a RVP-LV ratio) namísto intervalu Q-LV (a Q-LV ratio) a pro elektrofyziologickou optimalizaci elektrodového systému CRT s biventrikulární stimulací (Mafi Rad M. et al., 2014). Význam intervalu RVP-LV pro tento účel však nikdy nebyl studován a jeho praktické a jeho využití v jednotlivých centrech se doposud řídilo spíše jeho intuitivním chápáním jako analogie intervalu Q-LV při pravokomorové stimulaci než jeho prokázanou diagnostickou hodnotou a porozuměním jeho patofyziologické podstatě.

Tato práce přináší významné zpřesnění znalostí o elektrofyziologické podstatě a významu intervalu RVP-LV při implantaci CRT. Naše výsledky především ukazují, že na rozdíl od intervalu Q-LV, který významně koreluje s deltaCRT při biventrikulární stimulaci a je jejím nezávislým elektrofyziologickým prediktorem, interval RVP-LV při biventrikulární stimulaci deltaCRT nepredikuje. To je překvapivý a nový nálezn, neboť doposud převažoval expertní názor, že by interval RVP-LV měl být při biventrikulární stimulaci informativnější. Naše data ukazují, že oba intervaly vzájemně korelují jen slabě a vykazují ve vzájemném porovnání některé významné diskrepance. Zatímco interval Q-LV koreluje s nativní šíří komplexu QRS, interval RVP-LV koreluje pouze s šíří komplexu QRS při pravokomorové stimulaci. Korelace s deltaRVP je u intervalu Q-LV negativní, u intervalu RVP-LV pozitivní. Hodnoty Q-LV jsou u pacientů s cLBBB významně vyšší než u pacientů s IVCD a štíhlejším komplexem QRS, naopak hodnoty intervalu RVP-LV jsou u pacientů s cLBBB nižší, než u pacientů bez cLBBB. V rozporu s naší vstupní hypotézou jsme tak zjistili, že na rozdíl od intervalu Q-LV, u něhož je cílem při implantaci dosažení co nejvyšší hodnoty Q-LV a QLV-ratio, prodloužení (zdánlivé „zlepšení“) intervalu RVP-LV (nebo jeho indexované varianty RVP-LV ratio) při pravokomorové

stimulaci nejen nepredikuje zkrácení komplexu QRS při biventrikulární stimulaci, ale dokonce spíše indikuje jeho prodloužení. Je proto možné usuzovat, že oba parametry (Q-LV a RVP-LV) mají jinou elektrofyziologickou podstatu a determinanty. Jestliže interval Q-LV je akceptovaným markerem při mapování pozdních aktivačních segmentů levé komory, interval RVP-LV je více determinován prodloužením komplexu QRS při pravokomorové stimulaci než elektrickou polohou levokomorové elektrody. Nízké hodnoty intervalu RVP-LV ratio pak indikují nevhodnou konfiguraci pravo- a levokomorové elektrody (jejich suboptimální elektrickou vzdálenost) a nijak nesouvisí s přítomností IVCD, jak je tomu u nízkých hodnot intervalu Q-LV ratio.

Tyto výsledky přinášejí nové porozumění patofyziologického podkladu těchto v praxi často používaných intervalů a nově definují roli intervalů Q-LV a RVP-LV v optimalizaci CRT v průběhu implantačního výkonu. Potvrzují postavení a význam intervalu Q-LV v mapování pozdního segmentu aktivace levé komory a jeho prediktivní hodnotu na zkrácení komplexu QRS při biventrikulární stimulaci. Naopak u intervalu RVP-LV se ukazuje, že tento interval nelze využít jako prediktor příznivé elektrické odpovědi (zkrácení komplexu QRS) při CRT. Zdánlivé zlepšení elektrické pozice levokomorové elektrody prodloužením intervalu RVP-LV v porovnání s intervalem Q-LV při pravokomorové septální stimulaci je paradoxně spíše ukazatelem horšího výsledku (menšího zúžení) komplexu QRS při biventrikulární stimulaci.

7.4 Implikace pro klinické využití CRT

Metoda testování cLBBB v naší práci poskytuje možnost kontinuální kvantifikace vedení levým Tawarovým raménkem na rozdíl od Straussovy binární klasifikace, rozlišující pouze přítomnost nebo nepřítomnost cLBBB. Protože výsledky CRT jsou kontinuální veličinou s variabilitou mezi kompletní příznivou odpovědí (*super-response*) a absencí

odpovědi (*non-response*), kvantitativní deskripce elektrofyzilogických parametrů může lépe predikovat výsledky CRT než binární veličina. Dále je též eliminována subjektivita posuzování morfologických kritérií komplexu QRS v rámci Strausovy definice cLBBB z 12-svodového EKG.

Naše výsledky podporují koncept elektrofyzilogické optimalizace CRT pomocí významných nezávislých prediktorů jejího elektrického výsledku. Vstupní šíře komplexu QRS reflektuje především možnost účinné aplikace této terapie, kdy při štíhlejším komplexu QRS je CRT limitována nemožností dosáhnout dalšího zeštíhlení komplexu QRS či dokonce jeho rozšířením a zhoršením elektrické synchronie. Interval Q-LV ratio poskytuje nezávislou informaci o správné poloze levokomorové elektrody v oblasti pozdní aktivace. DeltaRVP je markerem cLBBB, tedy převodního substrátu, který jsme schopni aplikací CRT nejlépe korigovat. Kombinace těchto elektrofyzilogických parametrů umožňuje individualizovat výběr pacientů a aplikaci CRT. Pacienti s významným prodloužením komplexu QRS při pravokomorové stimulaci pak podle tohoto výzkumu vyžadují zvláštní pozornost, neboť mohou být ohroženi zhoršením výsledků CRT nebo dokonce zhoršením stavu v důsledku této terapie. Výzkum v této oblasti by se měl zaměřit na následující oblasti. Vztah pravokomorové stimulace a vedení levým Tawarovým raménkem by bylo vhodné verifikovat přímým mapováním levého Tawarova raménka, byť taková studie není jednoduše proveditelná a vyžaduje levostrannou srdeční katetrizaci. Prodloužení komplexu QRS při pravokomorové stimulaci může dále identifikovat pacienty, kteří by mohli profitovat z izolované levokomorové stimulace optimalizované na fúzi s nativním vedením (např. algoritmus *adaptivCRT* v přístrojích firmy Medtronic). Pacienti s významným prodloužením komplexu QRS při RVP a nedostatečným elektrickým efektem CRT by mohli dále profitovat z alternativních metod stimulace, jako je stimulace převodního systému (stimulace Hisova svazku a stimulace levého Tawarova raménka).

Výsledky této práce vyvrátily druhou výzkumnou hypotézu, že interval RVP-LV

je lepším elektrofyziologickým parametrem pro optimalizaci elektrické polohy levokomorové elektrody při biventrikulární stimulaci. Tento parametr by proto neměl být používán k posuzování adekvátnosti elektrické polohy levokomorové elektrody při implantaci resynchronizačního systému.

7.5 Limitace

Limitací této práce je především absence přímého elektrofyziologické mapování levého Tawarova raménka, které by potvrdilo hypotézu role deltaRVP jako ukazatele a kvantifikátoru reziduálního vedení levým Tawarovým raménkem. Nebylo součástí protokolu z důvodu nákladů a rizik pro pacienta spojených s levostrannou katetrizací.

Další limitací je použití elektrického surogátu výsledku CRT (deltaCRT) bez korelace s klinickými ukazateli, jako je reverzní remodelace, morbidita a mortalita. Protokol studie byl vytvořen jako elektrofyziologický experiment. Výsledky naší práce bude třeba verifikovat pomocí dalších cílů terapie, jako jsou akutní hemodynamická měření, echokardiograficky měřená remodelace a klinické cíle. Protokol studie vycházel z platných doporučení pro CRT a proto nebyla prováděna AV a VV optimalizace ani izolovaná stimulace levé komory založená na fúzi. Dalším důvodem pro vyloučení těchto manipulací je možnost vnesení nežádoucí variability ovlivňující cílový parametr výzkumu. Ze studie byli vyřazeni pacienti s RBBB a zde prezentované výsledky nejsou pro ně použitelné.

8. Závěry

Pravokomorová septální stimulace indukuje variabilní prodloužení komplexu QRS, které odráží ztrátu reziduálního vedení levým Tawarovým raménkem. Absence tohoto prodloužení je novým kvantitativním markerem kompletní blokády levého Tawarova raménka. DeltaRVP koreluje významně s elektrokardiografickým efektem CRT a prediktivní hodnota tohoto parametru je silnější než kritérium cLBBB založené na hodnocení EKG podle Strausse. Nativní šíře komplexu QRS, deltaRVP a elektrická pozice LK elektrody (Q-LV) jsou nezávislými elektrofyzilogickými prediktory elektrokardiografické odpovědi na CRT, tedy zúžení nativního komplexu QRS při CRT založené na biventrikulární stimulaci. Jejich aditivní efekt může být využit k maximalizaci prospěchu z této terapie.

V případě intervalu RVP-LV jsme vyvrátili hypotézu, že při CRT realizované biventrikulární stimulací je tento interval významným prediktorem elektrokardiografické odpovědi reprezentované změnou šíře komplexu QRS a ukázali, že za současných znalostí nelze doporučit jeho použití k intraoperativní optimalizaci CRT systému.

9. Seznam literatury

Adelstein E, Alam MB, Schwartzman D et al. Effect of echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy on mortality and risk of defibrillator therapy for ventricular arrhythmias in heart failure patients (from the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region [STARTER] trial). *American Journal of Cardiology*. 2014;113(9):1518-22.

Auger D, Hoke U, Bax JJ et al. Effect of atrioventricular and ventriculoventricular delay optimization on clinical and echocardiographic outcomes of patients treated with cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis. *American Heart Journal*. 2013;166(1):20-9.

Barker PS, Macleod AG, Alexander J. The excitatory process observed in the exposed human heart. *American Heart Journal*. 1930;5(6):720-42.

Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350(21):2140-50.

Carter EP. Clinical observations on defective conduction in the branches of the auriculoventricular bundle. *Archives of Internal Medicine*. 1914;8(5):803-40.

Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *European Heart Journal*. 2013;34(46):3547-56.

Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(15):1539-49.

Daubert C, Behar N, Martins RP, et al. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *European Heart Journal*. 2017;38(19):1463-72.

Eschalier R, Ploux S, Lumens J, et al. Detailed analysis of ventricular activation sequences during right ventricular apical pacing and left bundle branch block and the potential implications for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2015;12(1):137-43.

Gold MR, Birgersdotter-Green U, Singh JP, et al. The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodelling with cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2011;32(20):2516-24.

Grant RP, Dodge HT. Mechanisms of QRS complex prolongation in man: left ventricular conduction disturbances. *The American Journal of Medicine*. 1956;20(6):834-52.

Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9943):583-90.

Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608-16.

Jackson T, Claridge S, Behar J, et al. Differential effect with septal and apical RV pacing on ventricular activation in patients with left bundle branch block assessed by non-invasive electrical imaging and in silico modelling. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2020;57(1):115-23.

Jastrzebski M, Baranchuk A, Fijorek K, et al. Cardiac resynchronization therapy-induced acute shortening of QRS duration predicts long-term mortality only in patients with left bundle branch block. *Europace*. 2019;21(2):281-9.

Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(17):1509-18.

Kisiel R, Fijorek K, Moskal P, et al. True left bundle branch block and long-term mortality in cardiac resynchronisation therapy patients. *Kardiologia polska*. 2019;77(3):371-9.

Kockova R, Sedlacek K, Wichterle D, et al. Cardiac resynchronization therapy guided by cardiac magnetic resonance imaging: A prospective, single-centre randomized study (CMR-CRT). *International Journal of Cardiology*. 2018;270:325-30.

Kyriacou A, Pabari PA, Francis DP. Cardiac resynchronization therapy is certainly cardiac therapy, but how much resynchronization and how much atrioventricular delay optimization? *Heart failure Reviews*. 2012;17(6):727-36.

Leyva F, Foley PW, Chalil S, et al. Cardiac resynchronization therapy guided by late gadolinium-enhancement cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2011;13:29.

Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction

and previous heart failure symptoms. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(23):1834-43.

Mafi Rad M, Blaauw Y, Dinh T, et al. Different regions of latest electrical activation during left bundle-branch block and right ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients determined by coronary venous electro-anatomic mapping. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(11):1214-22.

Martin DO, Lemke B, Birnie D, et al. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm*. 2012;9(11):1807-14.

Mascioli G, Padeletti L, Sassone B, et al. Electrocardiographic criteria of true left bundle branch block: a simple sign to predict a better clinical and instrumental response to CRT. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2012;35(8):927-34.

Menet A, Bardet-Bouchery H, Guyomar Y, et al. Prognostic importance of postoperative QRS widening in patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2016;13(8):1636-43.

Migliore F, Baritussio A, Stabile G, et al. Prevalence of true left bundle branch block in current practice of cardiac resynchronization therapy implantation. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2016;17(7):462-8.

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(14):1329-38.

Nagao K, Toyama J, Kodama I, et al. Role of the conduction system in the endocardial excitation spread in the right ventricle. *American Journal of Cardiology*. 1981;48(5):864-70.

Perrin MJ, Green MS, Redpath CJ, et al. Greater response to cardiac resynchronization therapy in patients with true complete left bundle branch block: a PREDICT substudy. *Europace*. 2012;14(5):690-5.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200.

Purkyně JE. Mikroskopisch-neurologische Beobachtungen. *Archiv für Anatomie, Physiologie und Wissenschaftliche Medicin*. 1845;12:281.

Roubicek T, Wichterle D, Kucera P, et al. Left Ventricular Lead Electrical Delay Is a Predictor of Mortality in Patients With Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015;8(5):1113-21.

Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(15):1395-405.

Scholz EP, Fischer P, Lugenbiel P, et al. Novel approach to discriminate left bundle branch block from nonspecific intraventricular conduction delay using pacing-induced functional left bundle branch block. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2018;53(3):347-55.

Silvet H, Amin J, Padmanabhan S, et al. Prognostic implications of increased QRS duration in patients with moderate and severe left ventricular systolic dysfunction. *American Journal of Cardiology*. 2001;88(2):182-5.

Singh JP, Klein HU, Huang DT, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*. 2011;123(11):1159-66.

Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, et al. Impact of QRS Duration on Clinical Event Reduction With Cardiac Resynchronization Therapy: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Archives of Internal Medicine*. 2011;171(16):1454-62.

Sipahi I, Chou JC, Hyden M, et al. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: Meta-analysis of randomized controlled trials. *American Heart Journal*. 2012;163(2):260-7.e3.

Stefan L, Sedlacek K, Cerna D, et al. Small left atrium and mild mitral regurgitation predict super-response to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2012;14(11):1608-14.

Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *American Journal of Cardiology*. 2011;107(6):927-34.

Strik M, van Middendorp LB, Vernooij K. Animal models of dyssynchrony. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2012;5(2):135-45.

Tang ASL, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(25):2385-95.

Tawara S. Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens: eine anatomisch-histologische Studie über das Atrioventrikularbündel und die Purkinjeschen Fäden: Fischer; 1906.

Tian Y, Zhang P, Li X, et al. True complete left bundle branch block morphology strongly predicts good response to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2013;15(10):1499-506.

Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, et al. Intracardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle-Branch Block Patterns. *Circulation*. 2019;139(16):1876-88.

Vanderheyden M, Wellens F, Bartunek J, et al. Cardiac resynchronization therapy delays heart transplantation in patients with end-stage heart failure and mechanical dyssynchrony. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2006;25(4):447-53.

Varma N, Ghanem R, Jia P. Optimization of cardiac resynchronisation therapy: LV Lead position, qLV, or paced effects? *Europace*. 2019;21(3):360.

Varma N, Jia P, Ramanathan C, Rudy Y. RV electrical activation in heart failure during right, left, and biventricular pacing. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2010;3(6):567-75.

Varma N. Left ventricular conduction delays and relation to QRS configuration in patients with left ventricular dysfunction. *American Journal of Cardiology*. 2009;103(11):1578-85.

Varma N. Left ventricular conduction delays induced by right ventricular apical pacing: effect of left ventricular dysfunction and bundle branch block. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2008;19(2):114-22.

Varma N. Variegated left ventricular electrical activation in response to a novel quadripolar electrode: visualization by non-invasive electrocardiographic imaging. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(1):66-74.

Wiggers C. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *American Journal of Physiology*. 1925;73(2):346-78.

Wichterle D, Sedlacek K, Vancura V, et al. Difference between native and right-ventricular-paced QRS duration predicts QRS shortening by cardiac resynchronization therapy: a novel marker of true complete left bundle branch block. *European Heart Journal*. 2014;35(Suppl. 1):91-2.

Wilson F. Concerning the form of the QRS deflections of the electrocardiogram in bundle branch block. *Journal of the Mount Sinai Hospital*. 1942;8:1110.

Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, Mollema SA, Bleeker GB, Boersma E, et al. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(17):1402-9.

10. Přílohy

Publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace:

Sedláček K, Jansová H, Vančura V, Grieco D, Kautzner J, Wichterle D. Simple electrophysiological predictor of QRS change induced by cardiac resynchronization therapy: A novel marker of complete left bundle branch block. *Heart Rhythm*. 2021;18(10):1717-1723. IF 6,3

Publikace *in extenso*, které nejsou podkladem disertace, ale vztahují se k tématu:

Kočková R, Sedláček K, Wichterle D et al. Cardiac resynchronization therapy guided by cardiac magnetic resonance imaging: A prospective, single-centre randomized study (CMR-CRT). *Int J Cardiol*. 2018; Nov1;270:325-330. IF 4,1

Stefan L, Sedláček K, Černá D, Krýže L, Vančura V, Marek T, Kautzner J. Small left atrium and mild mitral regurgitation predict super-response to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2012;14(11):1608-14. IF 3,2

Sedláček K, Burianová L, Mlčochová H, Peichl P, Marek T, Kautzner J. Isolated left ventricular pacing results in worse long-term clinical outcome when compared with biventricular pacing: a single-centre randomized study. *Europace*. 2010;12:1762-8. IF 3,2