

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



**UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta**

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

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

MUDr. Kamil Sedláček

2022

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc.

Školící pracoviště: Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM), Praha

Školitel: Doc. MUDr. Dan Wichterle, PhD

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

Obsah	3
Souhrn	4
Abstract	5
1. Úvod	6
2. Cíle práce a hypotézy	7
3. Metodika	7
4. Výsledky	9
4.1 Deskriptivní a demografická statistika studované populace	9
4.2 Korelace testovaných prediktorů s deltaCRT	10
4.3 Multivariační analýza	10
5. Diskuse	12
5.1 Použití elektrických parametrů v predikci výsledků a optimalizaci elektrodového systému CRT	12
5.2 Pravokomorová stimulace a diagnostika cLBBB	14
5.3 Elektrická pozice levokomorové elektrody při nativní aktivaci a při pravokomorové stimulaci	14
5.4 Implikace pro klinické využití CRT	15
6. Závěry	16
7. Seznam literatury	18
8. Publikace in extenso, které jsou součástí disertace	21

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 konsekutivních 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

Srdeční resynchronizační léčba (CRT) je nedílnou součástí léčby srdečního selhání u pacientů se sníženou systolickou funkcí levé komory a rozšířeným komplexem QRS ve formě blokády levého Tawarova raménka (LBBB). U správně léčených 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; Moss A. et al., 2009; Tang A.S.L. et al., 2010). Přes prokázanou účinnost CRT nemá v klinických studiích asi 30 % pacientů zjevný prospěch z této léčby. Proto je nadále nutné výsledky této léčby optimalizovat správným výběrem kandidátů, kvalitní implantací systému a adekvátním pooperačním sledováním.

Teoretickým východiskem této práce je, že septální stimulace pravé komory je vhodným modelem reprodukcí šíří a morfologii komplexu QRS při kompletní LBBB, a že prodloužení šíře komplexu (QRSd) pravokomorovou septální stimulací ve srovnání s QRSd při nativním LBBB reflektuje reziduální vedení levým raménkem a demaskuje inkompletní LBBB. Pravokomorovou septální stimulací lze pak využít jako jednoduchý diagnostický test cLBBB a použít ji jako marker maximálního prospěchu z elektrické resynchronizace (Wichterle D. et al., 2014). První hypotézou této práce bylo, že pravokomorová septální stimulace je vhodným modelem cLBBB a že rozdíl QRSd při pravokomorové septální stimulaci a intrinsickém vedení vzruchu lépe koresponduje s elektrokardiografickým efektem CRT než konvenční definice LBBB. Druhou výzkumnou hypotézou bylo, 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 (Mafí Rad M. et al., 2014).

2. Cíle práce a hypotézy

Nejvýznamnější kritéria uplatněná v aktuální doporučeních pro výběr vhodných pacientů k CRT jsou odvozena z 12-svodového EKG: QRSd a jeho morfologie (Ponikowski P. et al., 2016). 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 navržena elektrokardiografická kritéria cLBBB (Strauss D.G. et al., 2011). 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 elektrofyzilogických markerů k optimalizaci a zlepšení dlouhodobých výsledků této terapie. Navržené hypotézy nebyly doposud studovány ani popsány v literatuře.

Hypotéza 1: Rozdíl QRSd při intrinsickém vedení vzruchu a při pravokomorové stimulaci (deltaRVP) lépe koresponduje s efektem CRT (deltaCRT) než konvenční definice LBBB odvozená z 12-svodového EKG podle Strausse.

Hypotéza 2: Elektrická pozice levokomorové stimulační elektrody při pravokomorové septální stimulaci (RVP-LV) lépe koresponduje s efektem biventrikulární CRT (deltaCRT) než její elektrická pozice při intrinsickém rytmu, charakterizovaná intervalem Q-LV.

3. Metodika

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 bloádou pravého Tawarova raménka (RBBB), kompletní atrioventrikulární bloádou bez vlastního rytmu, špatnou kvalitou záznamů a pacienti

podstupující jinou než první implantaci systému (revizi, výměnu nebo upgrade). Studie byla schválena lokální etickou komisí a splnila standardy Helsinské deklaráce.

Implantace přístroje probíhala obvyklým standardním způsobem z levé (vzácně z pravé) subklaviální oblasti. 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). 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 odstupe septomarginální trabekuly a moderator bandu.

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. 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. Přítomnost cLBBB byla hodnocena podle Straussova algoritmu (Strauss D.G. et al., 2011). Surogátem resynchronizace byla změna QRSd navozená biventrikulární stimulací ve srovnání s nativní QRSd před implantací (deltaCRT).

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. 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.).

4. Výsledky

4.1 Deskriptivní a demografická statistika studované populace

Demografické charakteristiky a deskriptivní statistika studované populace jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 1. 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

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

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.

4.2 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 korelace). Neprokázali jsme asociaci intervalu RVP-LV ratio s deltaCRT ($R = -0,09$, $P = 0,28$). Jednotlivé korelace testovaných prediktorů s deltaCRT jsou na obrázku 1.

4.3 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 2).

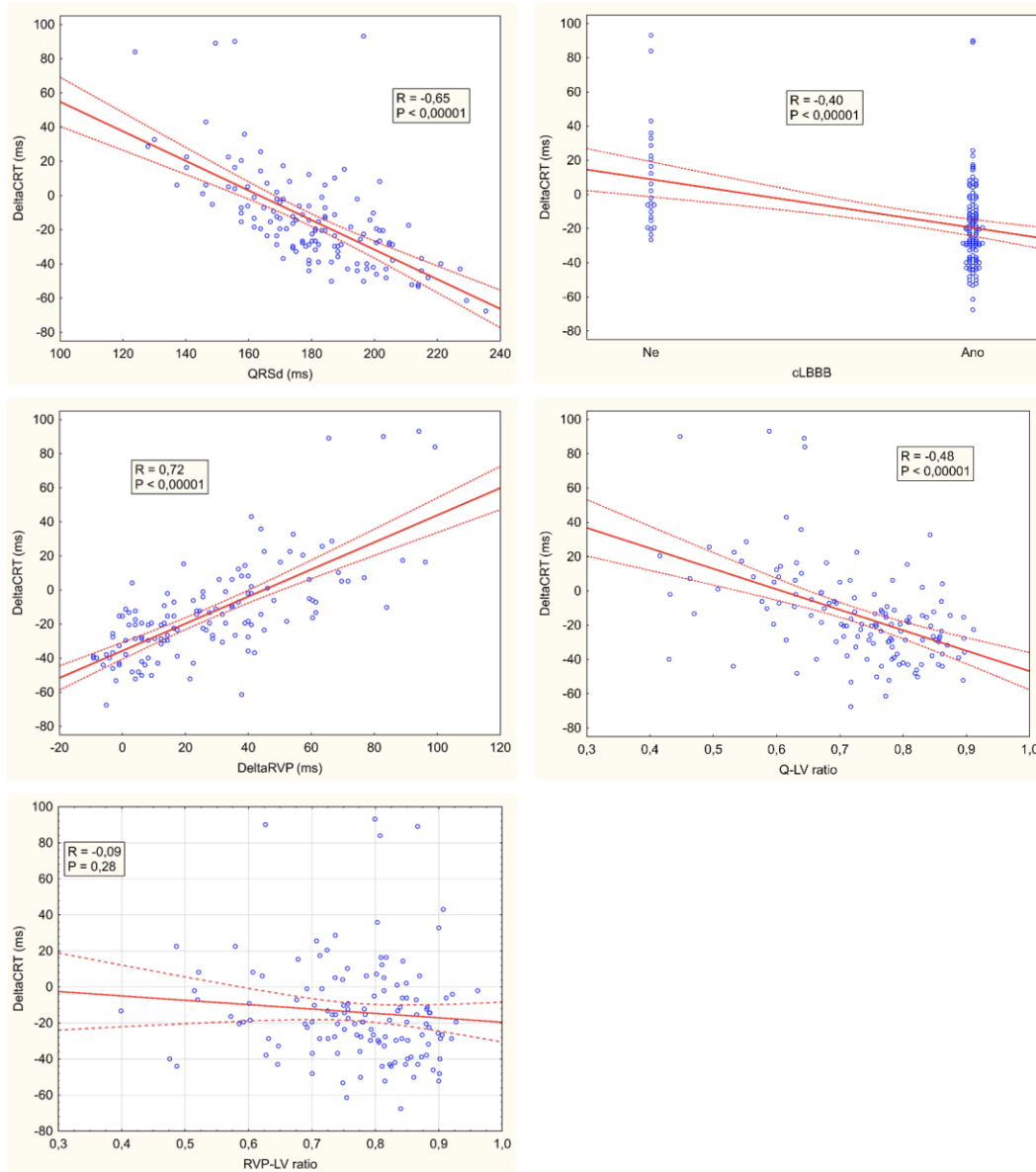
Tabulka 2. Univariační a multivariační lineární regresní analýza faktorů spojených s odpovědí na CRT

FAKTOR	UNIVARIAČNÍ				MULTIVARIAČNÍ		
	Regresní sklon	SEM	R	P	Regresní sklon	SEM	P
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.

Obrázek 1. Korelace mezi studovanými elektrofyziologickými prediktory a deltaCRT



5. 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.

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

Primárním mechanismem léčebného efektu CRT je elektrická atrioventrikulární, interventrikulární a intraventrikulární (levokomorová) resynchronizace. Na úrovni srdečních komor se zúžení komplexu QRS při CRT na 12-svodovém EKG používá jako snadno dostupný parametr elektrické resynchronizace. 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). 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 reprodučibilitou.

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 nespecifické převodní poruchy 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 zůstával 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).

5.2 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.

5.3 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 limitace. 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 elektrofyzilogickou 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 patofyzilogické podstatě.

Naše výsledky především ukazují, že na rozdíl od intervalu Q-LV, který významně koreluje s deltaCRT při biventrikulární stimulaci a je jejím nezávislým elektrofyzilogickým prediktorem, interval RVP-LV při biventrikulární stimulaci deltaCRT nepredikuje. 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.

5.4 Implikace pro klinické využití CRT

Metoda testování cLBBB v naší práci poskytuje možnost kontinuální kvantifikace vedení levým Tawarovým raménkem na rozdíl od Strausovy binární klasifikace, rozlišující pouze přítomnost nebo nepřítomnost cLBBB. 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 elektrofyziologických parametrů umožňuje individualizovat výběr pacientů a aplikaci CRT.

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.

6. 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 elektrofyziologickými 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.

7. Seznam literatury

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

8. Publikace in extenso, které jsou součástí disertace

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