

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. lékařská fakulta



Bc. Antonín Procházka

**Sledování parametrů biventrikulární kardiostimulace
v závislosti na konfiguraci levokomorové elektrody**

Biventricular pacing parameters monitoring depending on the
configuration of the left-ventricle lead.

**Diplomová práce
2010 / 2011**

**Specializace ve zdravotnictví
Zdravotnická technika a informatika**

Vedoucí závěrečné práce: Ing. David Korpas, PhD.
Pracoviště školitele: LF UP Olomouc, Ústav lékařské biofyziky

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. Souhlasím se zveřejněním plného textu pro veřejnost na tomto serveru.

V Praze, 22.5.2011

Antonín Procházka

.....

Identifikační záznam:

PROCHÁZKA A. *Sledování parametrů biventrikulární kardiostimulace v závislosti na konfiguraci levokomorové elektrody*. Praha, 2011. 62 s. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta. Vedoucí práce Korpas D.

Děkuji vedoucímu diplomové práce Ing. Davidu Korpasovi, PhD za výborné a odborné vedení, za hodnotné rady a připomínky při psaní práce a v neposlední řadě za ochotu a trpělivost.

Dále pak děkuji RNDr. Janu Klaschkovi, PhD za konzultace a rady ohledně statistického zpracování experimentální části práce.

Abstrakt

Cílem práce je sledování tří levokomorových parametrů biventrikulární stimulace: stimulačního prahu, impedance a snímané R vlny. Je zde hodnocen jejich vývoj v závislosti na čase a stimulační konfiguraci. Cílem práce je především zjistit, zda má konfigurace levokomorové elektrody vliv na vývoj měřených parametrů. Dále je sledováno a hodnoceno do jaké míry vývoj parametrů závisí na konkrétních přístrojích.

Data byla sbírána ze třech období: implantace, 2. - 5. měsíc po implantaci a 8. - 15. měsíc po implantaci. Statistická analýza dat spočívala především v použití analýzy rozptylu (ANOVA) pro opakovaná měření. K analýze bylo využito softwarů *Matlab* a *Statistica*. Jako faktor analýzy rozptylu byla použita jak konfigurace, tak použitý přístroj.

Vývoj jednotlivých parametrů v čase v závislosti na konfiguraci levokomorové elektrody vyšel pro všechny měřené parametry statisticky nevýznamný. U konfigurace LV tip > LV ring je impedance v každém období vysoce statisticky významně vyšší než u ostatních konfigurací. Amplituda snímané R vlny a impedance statisticky významně rostou (bez závislosti na konfiguraci) mezi implantací a 1. kontrolou a mezi implantací a 2. kontrolou.

Použitý přístroj významně neovlivňuje hodnoty jednotlivých parametrů ani jejich vývoj v čase.

Klíčová slova: biventrikulární stimulace, resynchronizační terapie, konfigurace, stimulační práh, impedance, amplituda R vlny, analýza rozptylu.

Abstract

The aim of the study is to monitor three biventricular pacing parameters measured in the left-ventricle: stimulation threshold, impedance and R-wave voltage. The progression of parameters depending on the configuration of the left-ventricle lead is evaluated in this study. First aim of this study is to evaluate if the configuration has an effect on the progression of parameters. Second aim of this study is to detect and evaluate an effect of the used device.

The data were collected at three intervals: day of implantation, 2nd - 5th month after implantation and 8th - 15th month after implantation. Repeated measures analysis of variance (ANOVA) and software *Matlab* and *Statistica* were used for the statistical analysis. The configuration of the left-ventricle lead and also used device were used as factors in ANOVA.

The progression of parameters depending on configuration of the left-ventricle lead is not statistically significant for all quantities. Impedance with LV tip > LV ring configuration is significantly greater in every interval than impedance with other configurations. R-wave voltage and impedance increase significantly between implantation and 2nd interval and between implantation and 3rd interval.

Used device does not influence values and time progression of measured parameters significantly.

Key-words: biventricular stimulation, resynchronization therapy, configuration, stimulation threshold, impedance, R-wave voltage.

Obsah

1. ÚVOD	9
2. SRDCE	10
2.1. Anatomie srdce	10
2.2. Elektrická aktivita srdce	10
2.3. Převodní systém srdeční a kardiostimulace.....	11
3. CHRONICKÉ SRDEČNÍ SELHÁNÍ	13
3.1. Patofyziologie chronického srdečního selhání	14
4. RESYNCHRONIZAČNÍ TERAPIE	16
4.1. Mechanismus resynchronizační terapie.....	16
4.2. Biventrikulární stimulace.....	16
4.2.1 Klinické studie.....	17
4.2.2. Indikace k implantaci CRT	18
5. KARDIOSTIMULÁTOR A ICD	20
5.1. Baterie.....	21
5.2. Integrovaný obvod.....	23
5.3. Elektrody.....	25
5.3.1. Stimulační práh.....	27
5.3.2. Polarizace	28
5.4. Implantabilní kardiovertery-defibrilátory	29
5.5. Konfigurace	30
6. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	32
6.1. Sběr a předzpracování dat	32
6.2. Popis výběrového souboru.....	33
6.2.1. Úprava dat před statistickou analýzou	34
6.3. Návrh statistického řešení	34
6.4. Testování předpokladů.....	38

6.4.1. Test normality.....	38
6.4.2. Testování shodnosti rozptylů.....	40
6.4.3. Sféricita dat.....	40
6.5. Výsledky – analýza rozptylu pro opakovaná měření	41
6.5.1 Výsledky ANOVA testu pro impedanci	42
6.5.2 Výsledky ANOVA testu pro minimální stimulační energii.....	44
6.5.3. Výsledky ANOVA testu pro amplitudu R vlny	45
6.5.4. Výsledky ANOVA testu pro jednotlivé přístroje	47
6.6. Diskuse výsledků.....	51
6.6.1. Impedance s faktorem konfigurace.....	51
6.6.2. Minimální stimulační energie s faktorem konfigurace	52
6.6.3. Amplituda snímané R vlny s faktorem konfigurace	52
6.6.4. Vliv typu přístroje na vývoj parametrů.....	53
7. Závěr	54
LITERATURA.....	56
SEZNAM ZKRATEK	59
SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ	60
PŘÍLOHY.....	62

1. Úvod

Srdeční resynchronizační terapie (CRT) je dnes standardním postupem při léčbě pokročilého srdečního selhání. Na základě četných randomizovaných studií ^[1,2,3,4] byl doložen její příznivý dopad na zlepšení kvality života a prognózu nemocných s pokročilým srdečním selháním a dyssynchronií komorové kontrakce. K terapii jsou využívány buďto implantabilní biventrikulární kardiostimulátory (CRT-P) nebo implantabilní kardiovertery-defibrilátory s možností biventrikulární stimulace (CRT-D). Tyto přístroje patří mezi nejmladší zástupce ze skupiny prostředků pro trvalou kardiostimulaci. Na rozdíl od „tradičních“ jedno- nebo dvoudutinových přístrojů jsou CRT přístroje vybaveny také elektrodou pro stimulaci levé komory srdeční, která je zavedena nejčastěji transvenózně do některé z laterálních koronárních žil cestou koronárního sinu. Úspěšnost implantace levokomorové elektrody tímto způsobem je podle klinických studií se současným instrumentáři více než 95 %.^[5] CRT-D přístroje, na které se tato práce zaměřuje především, jsou implantovány pacientům se srdečním selháním, kteří jsou ohroženi také rizikem náhlé srdeční smrti (více kap. 4.2.2.). CRT přístroje mají celkem tři elektrody: v pravé síni, v pravé komoře a v levé komoře. Levokomorové elektrody mají navíc na svém konci dva stimulační póly, distální a proximální. To nám dává několik možností nastavení konfigurace – tedy pólů, mezi kterými proběhne elektrický impuls (podrobný popis v kap. 5.5.). Navíc můžeme jako elektrický pól použít i pouzdro přístroje umístěné obvykle v pravé či levé podklíčkové oblasti. Není určen standardní postup nastavení konfigurace u jednotlivých pacientů. Konfigurace je měněna především ze dvou důvodů: pokud pacient cítí dráždění (nejčastěji bráničního nervu) nebo pokud se zvyšuje stimulační práh. To ukazuje na předpokládanou souvislost mezi stimulačním prahem a zvolenou konfigurací. Tato souvislost, její potvrzení či vyvrácení, je hlavním předmětem této práce, která si klade za cíl přispět k důkladnějšímu prozkoumání stimulační konfigurace u CRT přístrojů.

2. Srdce

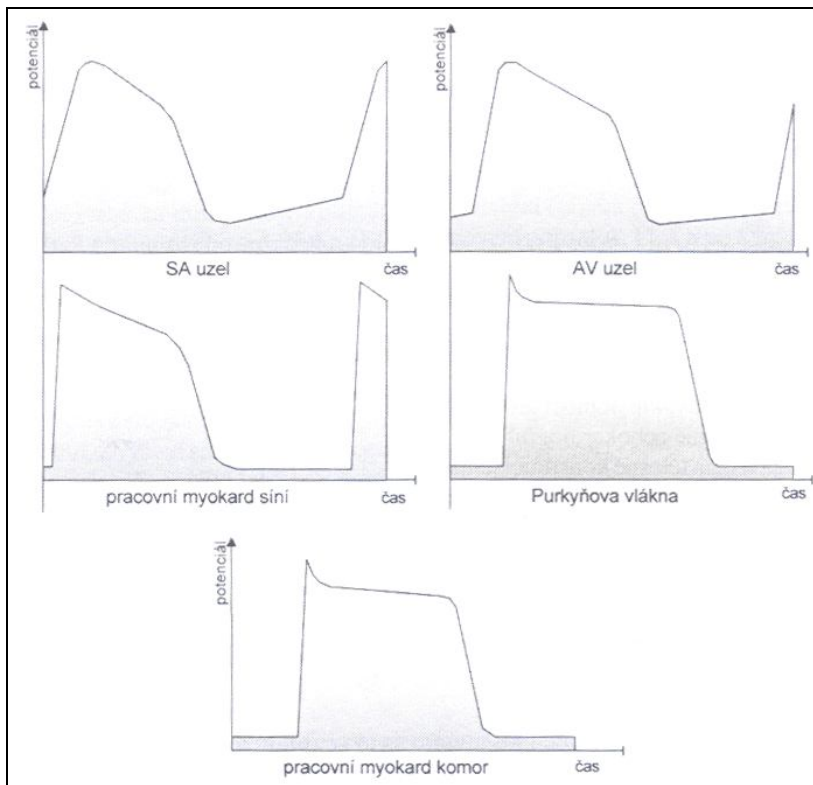
2.1. Anatomie srdce

Srdce je pumpou krevní soustavy, která žene krev rytmickými stahy do tepen. Vypuzená krev proudí malým nebo velkým krevním oběhem a vrací se žilami zpět do srdečních síní. Srdce je dutý orgán svým tvarem připomínající nepravidelný kužel, je uloženo v mediastinu, jednou třetinou leží vpravo a dvěmi třetinami vlevo od středové čáry. Normální hmotnost srdce je v rozmezí 230 – 340 gramů. Hmotnost srdce je závislá na množství srdeční svaloviny, roste při dlouhodobém zvýšení fyzické zátěže (například u sportovců), ale i při srdečním selhání. Jedním z kompenzačních mechanismů srdečního selhání, a to především u tlakově přetěžovaného srdce, je právě hypertrofie stěn myokardu.^[6]

2.2. Elektrická aktivita srdce

Buňky srdečního svalu, stejně jako buňky nervové nebo buňky kosterního a hladkého svalstva, odpovídají na adekvátní podráždění buněčné membrány elektrickou aktivitou zvanou akční potenciál. Elektrická aktivita myokardu je však naproti ostatním vzrušivým tkáním velice specifická a vyznačuje se především delším časovým průběhem. Buňky myokardu lze podle průběhu akčního potenciálu rozdělit do dvou hlavních skupin: buňky převodního systému a buňky pracovního myokardu. Průběh akčního potenciálu jednotlivých srdečních buněk se liší právě podle zařazení do těchto funkčních skupin, ale také podle lokalizace buňky v srdci. Průběh akčního potenciálu pracovního myokardu síní a pracovního myokardu komor se liší stejně tak jako průběh akčního potenciálu jednotlivých částí převodního systému.^[7]

Ukázka průběhu akčního potenciálu v jednotlivých částech myokardu je zobrazena na obrázku 1.

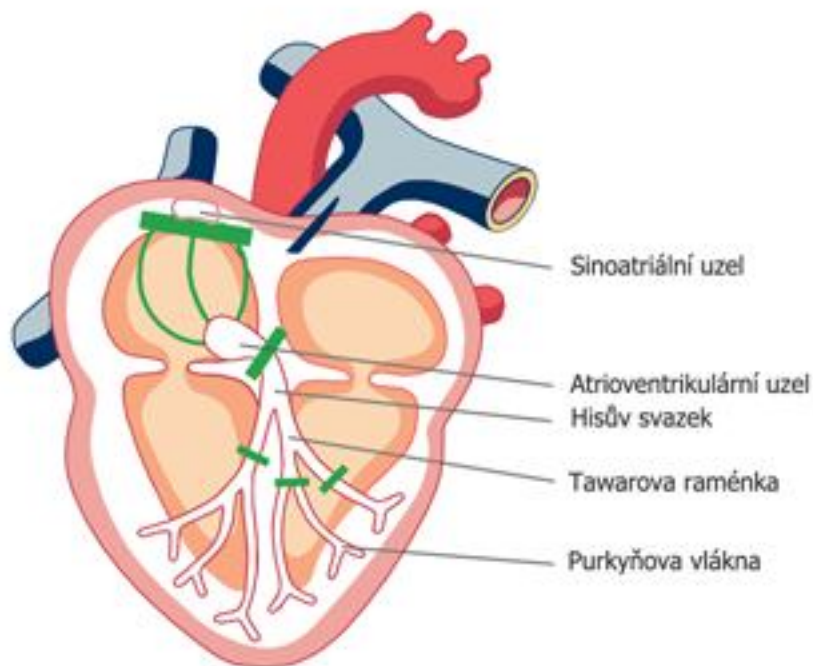


Obr. 1: Průběhy akčních potenciálů v různých částech srdeční svaloviny. Upraveno.^[7]

2.3. Převodní systém srdeční a kardiostimulace

Činnost srdce se projevuje dvěma navzájem se střídajícími stavy – systolou (stahem) a diastolou (ochabnutím). Tato činnost je řízena vzruchem, který vytvářejí a vedou buňky převodního systému srdečního. Zvláštností těchto buněk je, jak je patrné z obrázku 1, že mají schopnost se za fyziologických podmínek samy podráždit a vytvořit akční potenciál. Převodní systém srdeční tvoří propracovanou strukturu pro genezi, převod, ale i pozdržení vzruchu. Nakupení buněk převodního systému tvoří uzlíky, svazky a vlákna. Popisované anatomické struktury jsou: sinoatriální uzel, atrioventrikulární uzel, Hisův svazek, pravé a levé Tawarovo raménko a Purkyňova vlákna (zobrazeno na obrázku 2). Za fyziologických podmínek je dominantním centrem automacie (udavačem rytmu – *pacemakerem*) sinoatriální uzel, který produkuje elektrické impulsy s rytmem 70 - 80 tepů za minutu.^[6] Tento rytmus je nazýván sinusový a na EKG se pozná tak, že každému QRS komplexu předchází vlna P. Vzruch se dále šíří nejkratší cestou přes předsíně do atrioventrikulárního uzlu a dále Hisovým svazkem a Tawarovy raménky až na Purkyňova vlákna a těmi se převádí na pracovní myokard komory. Pokud je sinoatriální uzel vyřazen ze své funkce udavače rytmu, přebírá jeho funkci

atrioventrikulární uzel a srdeční akce klesá na 40 - 50 tepů za minutu. Pokud se vzruch nepřevede přes atrioventrikulární uzel a navazující části převodního systému na komory nastává tzv. blok a srdeční akce klesá na 20 - 30 tepů za minutu.^[6,8]



Obr. 2: Zobrazení převodního systému srdečního. Zelenými obdélníky jsou vyznačeny oblasti častých poruch vzruchu nebo blokády.^[9]

Možností nefarmakologické léčby poruch převodu vzruchu je implantace kardiostimulátoru. Dočasná nebo trvalá kardiostimulace jsou dnes již suverénní metody pro léčbu bradyarytmických poruch srdeční akce, které spočívají v přivádění elektrických impulsů k buňkám srdeční svaloviny a určují tak srdeční rytmus nebo posloupnost aktivace jednotlivých srdečních oddílů. K léčbě tachykardií, a to především k léčbě závažných tachykardií komorových, se používají implantabilní kardiovertery-defibrilátory (ICD). Indikace obou přístrojů se však prolíná při resynchronizační terapii, kde se používají jak kardiostimulátory, tak ICD s možností biventrikulární stimulace, jak bylo popsáno v úvodu této práce.

3. Chronické srdeční selhání

Obecně je chronické srdeční selhání označením pro řadu symptomů způsobených nedostatečným srdečním výdejem. Přesněji je to stav, kdy srdce přes dostatečné plnění komor není schopno udržet minutový srdeční výdej, ten klesá a srdce není schopno dostatečně zásobovat tkáně metabolity (kyslík, živiny) a odvádět z nich zplodiny a oxid uhličitý. Srdeční selhání je většinou spojeno s dilatací srdečních oddílů a poruchami vedení vzruchu, což vede k dyssynchronizaci srdeční kontrakce a k dalšímu zhoršení srdečních funkcí.^[10]

V posledních letech se o srdečním selhání mluví jako o epidemii 21. století. Incidence tohoto onemocnění se zvyšuje a prognóza pacientů je i přes významné pokroky ve farmakologické i nefarmakologické terapii stále velice špatná. Podle Framinghamské studie je pětiletá mortalita u mužů 25 % a u žen 40 %.^[8] Nemocní ve stádiích funkční skupiny NYHA (*New York Heart Association*) III a IV, tedy v nejpokročilejších stádiích srdečního selhání, mají mortalitu vyšší, a to 20 - 50 % během jednoho roku.^[8]

Výskyt tohoto onemocnění je v evropských zemích až u 2 % populace a to především u starších pacientů. Vzhledem ke zvyšujícímu se průměrnému věku evropské populace lze předpokládat další zvyšování počtu pacientů s tímto onemocněním. Léčba srdečního selhání výrazně zvyšuje ekonomické náklady na zdravotní péči (především pro nutnost časté hospitalizace pacientů). Proto jsou důležité závěry studií (viz kap. 4.2.1.), které prokázaly snížení počtu hospitalizací u pacientů se srdeční resynchronizační terapií. Mezi standardní farmakologickou léčbu patří v současné době beta blokátory, ACE inhibitory, anhibitory AT II receptorů, diuretika a kardiotonika. Vývoj je však v této oblasti velký a nových léků stále přibývá.^[11]

Z nefarmakologické léčby máme k dispozici několik metod, jako je dnes již zavedená transplantace srdce, nebo mnoho zkoušených metod jako je například kardiomyoplastika, levokomorové podpory a náhrady, katetrizační techniky s implantací myocytů, podprahové stimulace k ovlivnění metabolismu vápníku aj.^[12] Avšak nejrozšířenější nefarmakologickou metodou je jednoznačně srdeční resynchronizační terapie, která sklízí mnohé úspěchy podpořené četnými klinickými studiemi (viz kap. 4.2.1.).

3.1. Patofyziologie chronického srdečního selhání

Srdeční selhání se projeví jak nedostatečným minutovým výdejem srdce, tak městnáním krve před selhávajícím srdečním oddílem. Jsou tři primární poruchy, které vedou k srdečnímu selhání. První je poškození srdečního svalu, což vede ke snížení jeho výkonnosti. K tomu dochází například u ischemické choroby srdeční, při vazivových změnách myokardu po infarktech, zánětech, kardiomyopatiích atd. Druhou příčinou je tlakové přetížení srdce, kdy je srdce nuceno vypuzovat krev proti zvýšenému tlaku. Tento stav nastává při arteriální či plicní hypertenzi a u určitých chlopenních vad. Třetí příčinou je objemové přetížení, kdy srdce pracuje s větším objemem krve než za fyziologických podmínek. Takový stav nastává u chlopenních vad, kdy dochází k regurgitaci krve.^[13]

Hlavními klinickými příznaky chronického srdečního selhání jsou dušnost, únava a nevykonnost. Příznaky dělíme na selhání „dozadu“ (příznaky odvozené od městnání) a „dopředu“ (příznaky odvozené z nedostatečného srdečního výdeje). K popisu systolické funkce srdce nám slouží parametr ejekční frakce (důležitý a často měřený parametr u pacientů indikovaných k biventrikulární stimulaci), což je poměr tepového objemu (krev vypuzená komorou během systoly) k enddiastolickému objemu (objem krve, který je v komoře na konci diastoly).^[13]

Při lehčích formách srdečního selhání může být tepový objem dostatečný (ale zároveň bude snižená ejekční frakce). Srdce má totiž určitou možnost, jak nedostatečnost komory kompenzovat. Pokud komora není schopna vypudit všechnu krev ze srdce, zůstává zbytek krve v komoře a tím se zvyšuje *preload*, což má podle Frankova-Starlingova zákona za následek větší kontraktilitu komory, čímž může dojít (u lehčích forem srdečního selhání) ke kompenzaci nedostatečného srdečního výdeje. Z důvodu trvale zvýšeného objemu krve v srdci dochází k jeho dilataci. Dalšími kompenzačními mechanismy srdečního selhání jsou: zvyšování srdeční akce, hypertrofie stěn myokardu, mechanismy způsobující retenci tekutin (zvýšení náplně srdce). Při dlouhotrvající kompenzaci se může projevit dvojitý charakter kompenzačních mechanismů a může dojít ke zhoršení stavu pacienta. Nadměrná dilatace srdce, a tedy nadměrné rozpětí sarkomer, zvyšuje spotřebu kyslíku a riziko vzniku arytmií. Dále stoupá plnicí tlak, který se přenáší před komoru. Zrychlená srdeční akce vyčerpává již tak hodně pracující srdeční svalovinu a aktivace sympatiku zvyšuje riziko arytmií. Hypertrofie myokardu snižuje poddajnost komory a zhoršuje zásobu myokardu kyslíkem. Retence tekutin vede k otokům.^[13]

Při chronickém srdečním selhání dochází často k poruše vedení atrioventrikulárním uzlem (prodloužení AV-vedení), což vede ke zpoždění komorové kontrakce. Nejvíce však srdeční selhání ovlivňuje vedení v srdečních komorách. Dochází k desynchronizaci kontrakcí komor, což se projeví rozšířením QRS komplexu na EKG. Fyziologicky se komory stahují současně (levá komora předchází pravou pouze o 10 ms). K prodloužení komplexu QRS na povrchové EKG může dojít ze dvou důvodů. Prvním důvodem je, že aktivace jedné komory je opožděna vůči aktivaci druhé komory. Druhým důvodem je, že dochází k poruše vedení uvnitř vlastní komory (nitrokomorové vedení). Poruchy nitrokomorového vedení se projevují rozdělením komory na dva segmenty. První je segment časně aktivovaný, který nemá dostatečnou efektivitu. Jeho rychlé, ale slabé systolické stáhnutí nezvýší komorový tlak. Druhý, pozdě aktivovaný segment je v důsledku práce časně aktivovaných okrsků v pasivní distenzi, což vede ke zvýšené práci myokardu při jeho následném stahu. Pasivní distenzí prochází i časně aktivované okrsky, což vede k retenci krve, která by normálně byla vypuzena z komory. Výsledkem poruchy nitrokomorového vedení je špatné energetické hospodaření myokardu a přelévání krve mezi jednotlivými segmenty v komoře. To ve finále vede ke snížení ejekční frakce a zvýšení enddiastolického objemu, mitrální regurgitace a energetických nároků na myokard.^[14]

Nejčastější poruchou mezikomorové desynchronie u pacientů s chronickým srdečním selháním je LBBB - blokáda levého raménka Tawarova. Při této poruše předchází aktivace pravé komory aktivaci komory levé. Dochází k vzestupu tlaku v pravé komoře a k vyklenutí mezikomorového septa do oblasti levé komory. Opožděná kontrakce laterální stěny levé komory je pak provázena zpětným pohybem mezikomorového septa (tzv. paradoxní pohyb).^[14]

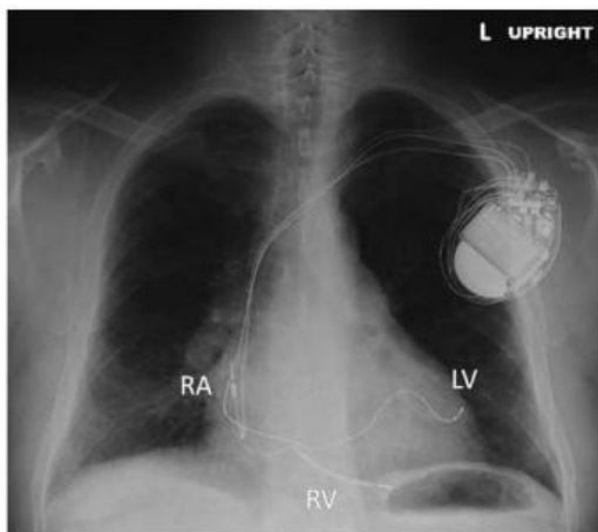
4. Resynchronizační terapie

4.1. Mechanismus resynchronizační terapie

Za normálních podmínek se vzruch v srdci šíří z jednoho místa, tedy ze sinoatriálního uzlu. Při chronickém srdečním selhání se doba šíření vzruchu prodlužuje a to především v srdečních komorách a tím dochází k rozšíření QRS komplexu na povrchovém EKG. Tento problém je při resynchronizační terapii řešen vytvořením druhého stimulačního místa (ze kterého se šíří vzruch) v laterální části levé komory. Levá komora je pak aktivována ze dvou míst: jednak z místa stimulace pravé komory (nebo z AV uzlu a převodního systému srdečního), jednak z levokomorové elektrody umístěné na laterální straně komory. Tyto vzruchy se pak setkávají v levé komoře a tím snižují dobu trvání aktivace komor (šířku QRS komplexu).^[12, 14]

4.2. Biventrikulární stimulace

V současnosti je nejrozšířenější formou srdeční resynchronizační terapie biventrikulární stimulace, tedy stimulace tří srdečních oddílů. Levokomorová elektroda je u většiny pacientů zavedena cestou koronárního sinu do koronárních žil. U zbytku pacientů jsou hlavními problémy, které znemožňují implantaci přes koronární sinus: anatomická odchylna srdečních cév, vysoký stimulační práh, nebo stimulace bráničního nervu. U těchto pacientů je možnost zavést elektrodu transseptálně do dutiny levé komory srdeční.^[15]



Obr. 3: Rentgenový snímek implantovaného CRT přístroje se třemi elektrodami.^[16]

4.2.1 Klinické studie

První pilotní klinické studie týkající se biventrikulární stimulace byly provedeny v polovině devadesátých let a byly zaměřeny především na krátkodobý dopad implantace. Příkladem jsou studie InSync a PATH-CHF (*The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study*), které uvádí úspěšnost zavedení levokomorové elektrody u 90 % pacientů a riziko závažnějších komplikací při zákroku 3 %. Od té doby došlo k rozšíření nabídky instrumentária a k vzestupu úspěšnosti. Na pracovištích s největšími zkušenostmi je dnes úspěšnost až 98 % a riziko závažnějších komplikací kleslo pod 2 %.^[8]

Biventrikulární stimulace byla dále podpořena celou řadou klinických kontrolovaných studií. Mezi nejvýznamnější patří MUSTIC, MIRACLE a CONTAK-CD. Dále pak studie COMPANION a CARE-HF, hodnotící celkovou mortalitu a počet rehospitalizací pro projevy srdeční insuficience.^[19]

Výsledky studie MUSTIC (*Multisite Stimulation in Cardiomyopathies*) byly publikovány v roce 2003. Do studie bylo zařazeno 131 pacientů s funkční třídou NYHA III, ejekční frakcí levé komory pod 35 % a se šířkou QRS komplexu nad 150 ms (u pacientů s fibrilací síní nad 200 ms). Metodou studie bylo porovnání období s biventrikulárním stimulatorem s obdobím bez stimulace. Studie ukázala, že u 23 % pacientů (s hladinou významnosti 0,0001) došlo ke zvýšené toleranci zátěže (prodloužení šestiminutového testu chůze). Dále se u pacientů zvyšuje kvalita života v průměru o 32 % ($p < 0,001$) a snižuje se počet hospitalizací o jednu třetinu ($p < 0,03$).^[1]

Studie MIRACLE (*The Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation*) byla publikována v roce 2000. Studie měla tři fáze a celkem do ní bylo zařazeno okolo 500 pacientů s funkční třídou NYHA III a IV, s QRS komplexem širším než 130 ms a ejekční frakcí levé komory menší než 35 %. U pacientů byly hodnoceny především tyto parametry: úspěšnost implantace, kvalita života, NYHA třída a šestiminutový test chůze. Po implantaci byli pacienti náhodně rozděleni po dobu šesti měsíců na dvě skupiny. První podstupovala léčbu biventrikulárním kardiostimulátorem (228 pacientů), druhá skupina byla kontrolní bez stimulace (225 pacientů). Po uplynutí šesti měsíců, byly přístroje pacientů z kontrolní skupiny přeprogramovány do biventrikulárního režimu. Výsledky studie ukazují, že kvalita života byla ve skupině s CRT vyšší. Dále se u obou skupin zlepšila třída NYHA na stupeň II, avšak ve skupině s CRT to bylo 65 % a v kontrolní skupině pouze 30 %. Výsledky echokardiografického vyšetření ukázaly, že došlo ke zmenšení enddiastolického rozměru levé komory a ke zvýšení ejekční frakce levé komory u pacientů ze skupiny s CRT. Dále se

u pacientů s biventrikulární stimulací snížil počet hospitalizací. Studie také prokázala bezpečnost implantace biventrikulárního systému.^[2]

Studie COMPANION (*Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure*) se zaměřila na morbiditu a mortalitu pacientů s implantovaným biventrikulárním kardiostimulátorem nebo kardioverterem-defibrilátorem s možností biventrikulární stimulace. Studie začala v roce 2000 a byli do ní zařazeni pacienti splňující následující požadavky: enddiastolický rozměr levé komory větší než 60 mm, funkční třída NYHA III nebo IV, ejekční frakce pod 35 %, QRS interval nad 120 ms a PR interval nad 150 ms. Pacienti byli náhodně rozděleni do tří větví: bez resynchronizační terapie (20 %), s biventrikulární stimulací (40 %) a s kardioverterem-defibrilátorem s možností biventrikulární stimulace. Všichni pacienti měli optimální farmakologickou terapii (tzv. „trojitá“: ACE-inhibitory, beta blokátory a spironolakton). Výsledkem studie je, že pacienti v druhé a třetí větvi – s CRT – měli o 20 % menší mortalitu a počet hospitalizací než pacienti v první – kontrolní – větvi. Celková mortalita byla u pacientů bez CRT 19 %, u pacientů s CRT bez možnosti defibrilace 15 % a u pacientů s CRT kardioverterem-defibrilátorem byla 11 %. To ukazuje na 40% snížení celkové mortality u pacientů s kombinovaným přístrojem.^[3]

Studie CARE-HF (*Cardiac Resynchronization in Heart Failure*) byla stejně jako předchozí studie zaměřena na mortalitu a morbiditu při resynchronizační terapii. Do studie byli zařazeni pacienti s ejekční frakcí levé komory pod 35 %, s QRS komplexem širším než 120 ms a s funkční třídou NYHA III - IV. Studie se zúčastnilo 813 pacientů, kteří byli rozděleni na dvě skupiny: pacienti s optimální farmakoterapií bez CRT a pacienti s optimální farmakoterapií a s CRT přístrojem. Výsledky studie potvrdily – stejně jako studie COMPANION – že ve skupině s CRT bylo sníženo množství hospitalizací z kardiovaskulárních příčin i celková mortalita.^[4]

4.2.2. Indikace k implantaci CRT

Podle doporučených postupů, které vypracovali členové výboru Pracovní skupiny arytmie a trvalá kardiostimulace České kardiologické společnosti v roce 2009, jsou doporučeny následující zásady pro implantaci CRT.^[17]

Jednoznačný průkaz klinického účinku CRT je u pacientů se šířkou QRS komplexu rovnou nebo větší než 120 ms. Není doporučeno (není dostatek důkazů z klinických studií) implantovat CRT přístroje pacientům se šířkou QRS pod 120 ms, a to navzdory prokazatelné mechanické dyssynchronii. Dále se vede diskuse o tom, kterým pacientům implantovat

kardioverter-defibrilátor s možností biventrikulární stimulace (CRT-D) a kterým biventrikulární kardiostimulátor (CRT-P).^[17]

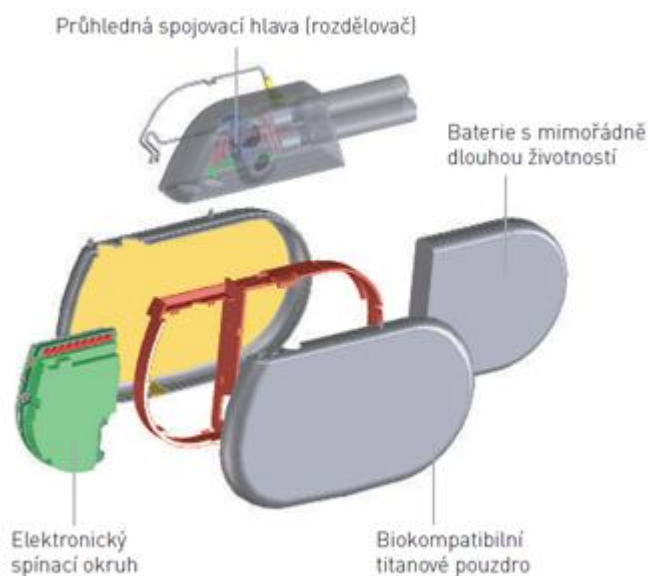
Táborský a Neužil se ve svém článku^[18] zabývají sumací všech dosavadních důkazů k tématu implantace CRT-D versus CRT-P. Připouštějí, že důležitým parametrem je cena přístrojů, kdy CRT-D bývá třikrát až čtyřikrát dražší než CRT-P. Autoři dochází k závěru, že je vhodné implantovat CRT-D pacientům, u kterých je CRT indikována z důvodu sekundární prevence náhlé srdeční smrti (pokud prodělali fibrilaci komor či závažnou komorovou tachykardií) a to v případě, že mají dobrou prognózu. Taktéž u implantace defibrilačních systémů z důvodu primární prevence je velice důležité určit biologický stav nemocných a prognózu nemoci. Implantace CRT-D by se měla týkat pacientů mladších, kteří jsou možnými kandidáty k transplantaci srdce. CRT-P systémy by měly být implantovány naopak starším pacientům se závažnými doprovodnými onemocněními a pacientům ve funkční skupině NYHA IV. Definitivní výsledek této diskuse očekávají autoři nejdříve za pět let (od roku 2009), kdy by měly být k dispozici výsledky dalších velkých klinických studií.^[18]

Vrátíme-li se k doporučením ČKS^[17], pak zde najdeme doporučení, že „použití ICD za účelem primární prevence je indikováno u pacientů se srdečním selháním se závažnou dysfunkcí levé komory bez ohledu na základní onemocnění, u kterých můžeme důvodně předpokládat dobu přežití více než jeden rok“.

5. Kardiostimulátor a ICD

Základní princip a popis implantovaných přístrojů v kardiologii, ať už kardiostimulátorů nebo kardioverterů-defibrilátorů, se do značné míry překrývá. V této práci jsou použita data především z ICD přístrojů, nicméně sledované a hodnocené parametry jsou z kategorie trvalé kardiostimulace (resynchronizace) a nikoli z oblasti kardioverze-defibrilace, proto věnuji stěžejní část technického popisu kardiostimulačnímu přístroji. Odlišnosti ICD přístrojů jsou zařazeny v kapitole 5.4.

Kardiostimulátor je přístroj, který trvale sleduje elektrickou činnost srdce a v případě potřeby je schopný dodat srdci energii ve formě elektrického impulsu a zajistit tím správnou funkci srdce. Přístroj je sestaven z těchto prvků: kovové pouzdro, baterie, hybridní integrované obvody, hlavice pro připojení elektrod. Součástí systému jsou také odnímatelné elektrody.

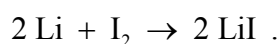


Obr. 4: Schéma rozebraného kardiostimulátoru.^[9]

5.1. Baterie

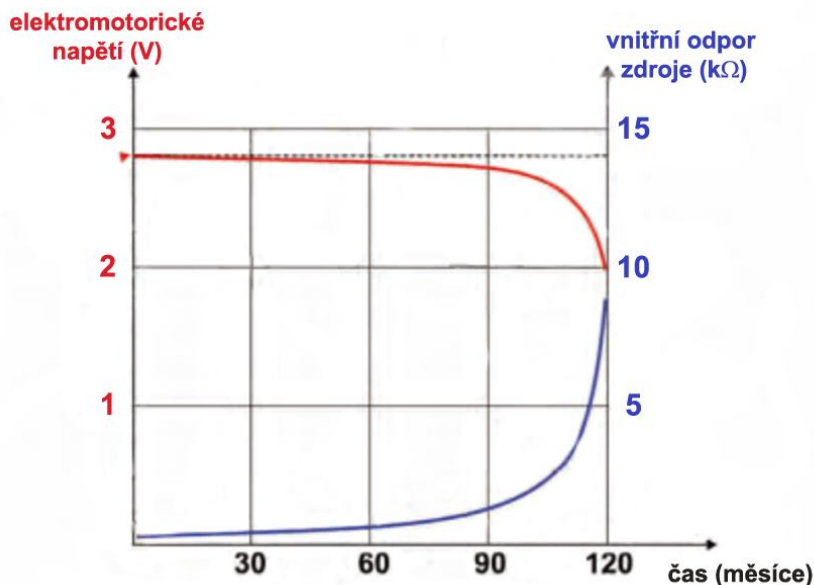
Baterie zabírá největší část přístroje. Nejčastěji používané baterie jsou *lithium-iodinová* nebo *lithium-magnesiová*, které dosahují životnosti kolem 10 - 12 let. Tato doba je ale samozřejmě závislá na četnosti a velikosti stimulačních pulsů. Mezi hlavní výhody *lithium-iodinových* baterií patří především dlouhá životnost a stálost výstupního napětí téměř až do konce života baterie. To dovoluje správně odhadnout čas výměny kardiostimulátoru bez ohrožení pacienta postupným snižováním napětí. Katodu tvoří komplex jódu a poly-2-vinylpyridinu (P2VP), který je vodivý pouze za určitých podmínek (především určitá teplota) a při výrobě baterie se používá ve formě tekuté pasty. Hlavní funkcí P2VP je snížení impedance zdroje. Při kontaktu s lithiem vznikne monomolekulární vrstva krystalického *lithiumiodinu*, který se chová jako molekulární polovodič. Propouští lithiové ionty, čímž teče proud, ale nepropouští jódové molekuly.^[19]

Chemické děje probíhající na elektrodách baterie jsou oxidace a redukce. Oxidace kovu probíhá na anodě, kde vzniká lithiový kation a volný elektron. Redukce halogenu probíhá na katodě, kde dvoumolekulární jód přijímá dva elektrony za vzniku dvou molekul jódového anionu. Spojovací reakce má potom následující tvar:^[19]



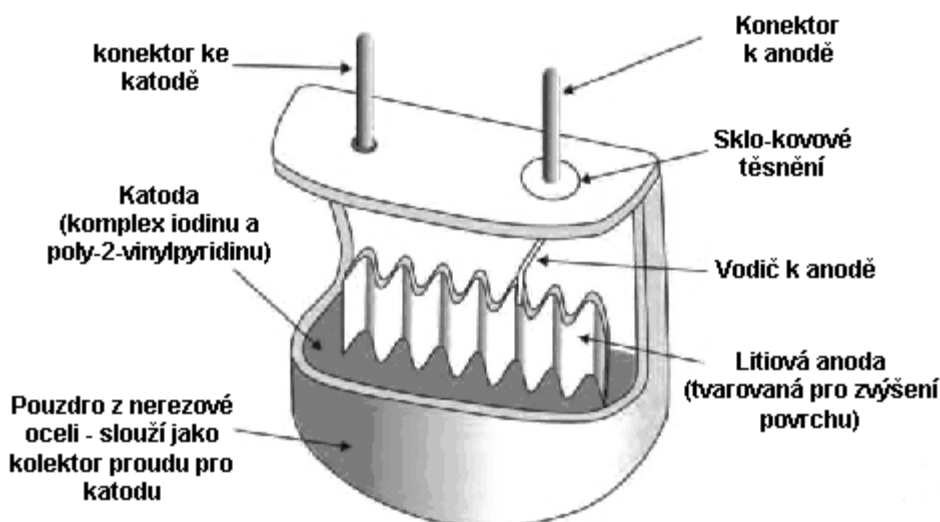
Hlavní parametry lithium-iodinových baterií zapojených v kardiostimulačních přístrojích a jejich běžné hodnoty jsou:

- 1) elektromotorické napětí – napětí nezatíženého zdroje: 2,8 voltů,
- 2) požadované minimální napětí pro zapojený obvod: 2,2 voltů,
- 3) požadovaný odběr proudu pro zapojený obvod: 10 μA ,
- 4) *end-of-life battery resistance* – rezistence baterie na konci životnosti: 10 k Ω ,
- 5) oscilační kmitočet: 167 Hz,
- 6) *Ah rating* – zatížitelnost: 2 Ah,
- 7) provozní spolehlivost: 99,6% pravděpodobnost výdrže déle než 8 let,
- 8) intenzita poruch: 0,005 % poruch za měsíc.



Obr. 5: Graf závislosti elektromotorického napětí a vnitřního odporu zdroje na čase v měsících. Napětí se drží téměř tři čtvrtiny životnosti baterie na konstantní úrovni a poslední čtvrtinu životnosti klesá. Vnitřní odpor zdroje naopak s časem používání baterie stoupá, až se zastaví u hodnoty 10 kΩ (*end-of-life battery resistance*). Upraveno.^[20]

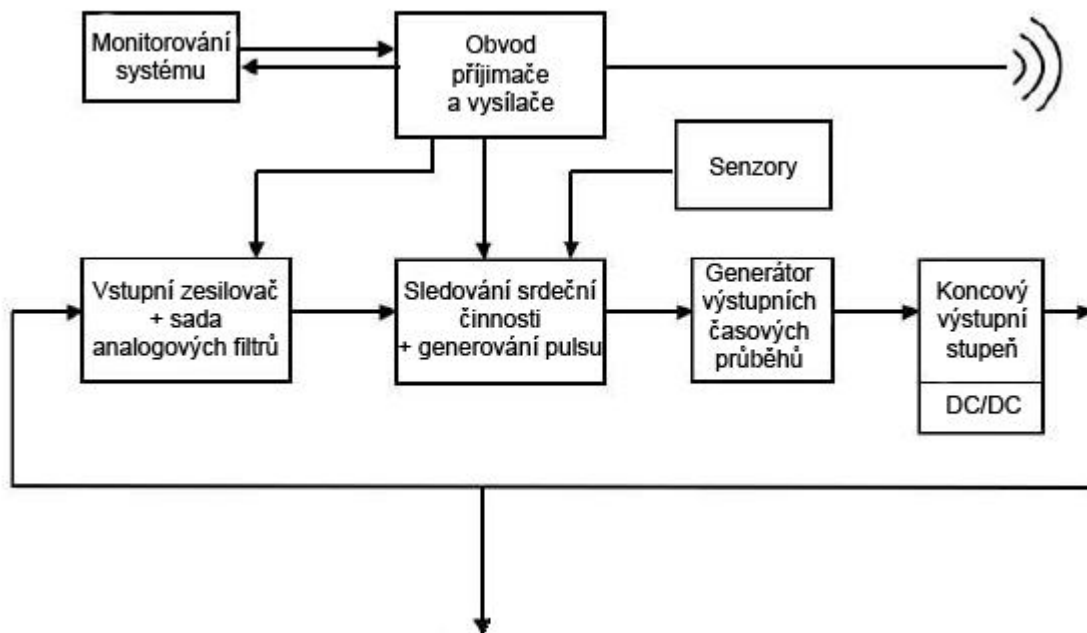
Lithium tvoří v baterii listy, které jsou vytvarovány do specifického anodového tvaru (obrázek 6). Jak bylo zmíněno výše, anoda z lithia je potahována poly-2-vinylpiridinem, který snižuje vnitřní impedanci baterie. Ke snížení impedance se používá také tvarování anody a zvyšování jejího povrchu. Baterie podstupují velice důkladné testování za specifických podmínek, jako je střídání teplot, vysoký tlak, mechanické vibrace, vlhko, rezistence na chemické látky (rozpouštědla) a podobně. Toto testování je v USA nařizováno a kontrolováno *Food and Drug Administration* (FDA) pomocí dokumentu *Good Manufacturing Practices*. Vysoká spolehlivost je u kardiostimulátorů jedna z nejdůležitějších vlastností, intenzita poruch baterií současných přístrojů je 0,005 % za měsíc.^[19]



Obr. 6: Schématické uspořádání lithium-iodinové baterie. Upraveno.^[20]

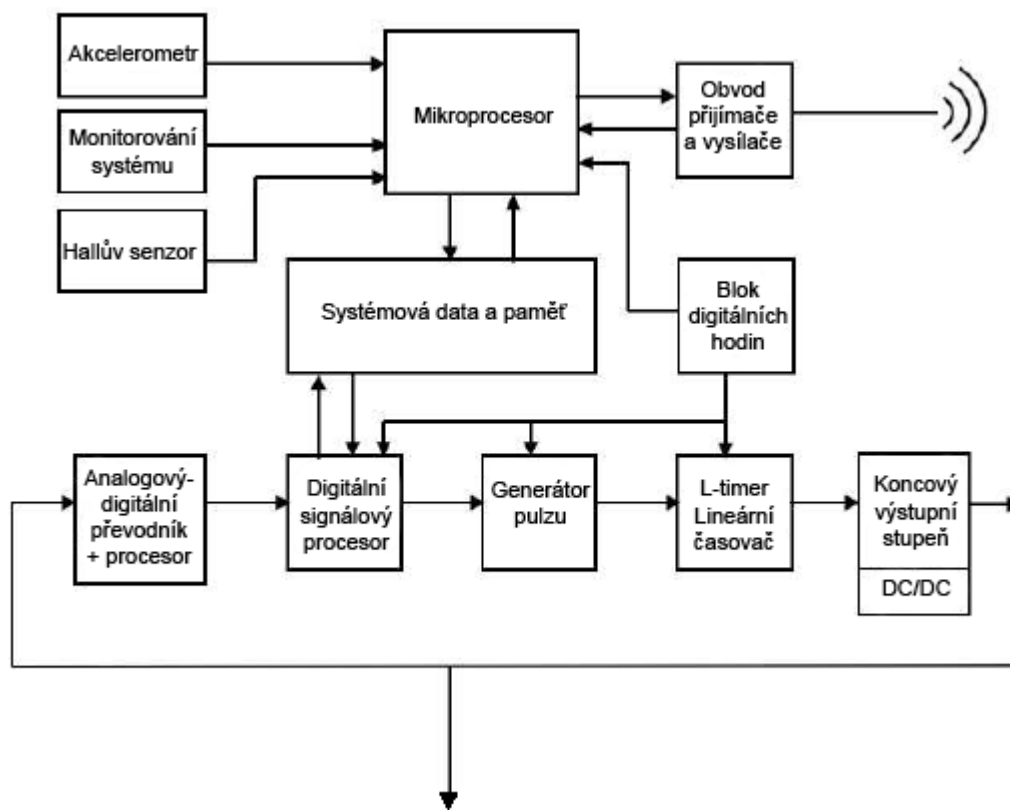
5.2. Integrovaný obvod

Základní elektronické prvky jsou znázorněny na obrázku 7. Zesilovač zesiluje vstupní signál řádově z mV na zpracovatelnou úroveň v jednotkách voltů. Následuje sada laditelných filtrů, která zvýrazňuje snímaný signál charakterizující srdeční činnost (intrakardiální EKG) a potlačuje šum. V dalším bloku je signál sledován v časové oblasti (časová vzdálenost snímaných vln, například QRS komplexů) a podle nastavení jsou generovány stimulační pulsy. K řízení generátoru stimulačních pulsů se mohou připojovat i jiné senzory, například akcelerometr či senzor měřící impedanci hrudníku nebo dechovou četnost. Tyto senzory mají za úkol sledovat fyzickou aktivitu pacienta a v případě potřeby informovat generátor pulsů, čímž může přístroj regulovat srdeční akci. Důležitou součástí koncového výstupního obvodu je vhodný zdroj různých úrovní napětí, nejčastěji DC/DC nábojová pumpa. Tyto obvody tvoří základní pracovní smyčku každého kardiostimulátoru, u starších a novějších modelů se však liší poměr zastoupení digitálních a analogových prvků.^[21, 22]



Obr. 7: Základní blokové schéma kardiostimulátoru.^[21]

Moderní kardiostimulátory se skládají z analogových prvků pouze na vstupu a výstupu a vyhodnocovací část bývá digitální. Na obrázku 8 je blokové schéma moderního dvoučipového kardiostimulátoru. V tomto zapojení jsou analogové pouze vstupní zesilovače, výstupní DC/DC nábojová pumpa a senzory pro měření fyzické aktivity či impedance baterie. V centru vyhodnocovací části je mikroprocesor, který ovládá a programuje funkce ostatních obvodů. Na druhém čipu jsou umístěny periferní programovatelné obvody: vstupní zesilovač a A/D převodník, paměť (data z monitorování pacienta mezi prohlídkami, uchování nastavených parametrů a jednotlivých měření), jednoúčelový signálový procesor, generátor pulsů, časovač, výstupní obvod společně se zdrojem různých napětí (DC/DC pumpou). Mikroprocesor se také účastní při programování kardiostimulátoru z vnějšího programátoru. Přenos probíhá nejčastěji magneticky pomocí přikládané cívky (tzv. „hlavy programátoru“), nebo dálkově radiovými vlnami.^[21, 22]



Obr. 8: Blokové schéma moderního kardiostimulátoru.^[21]

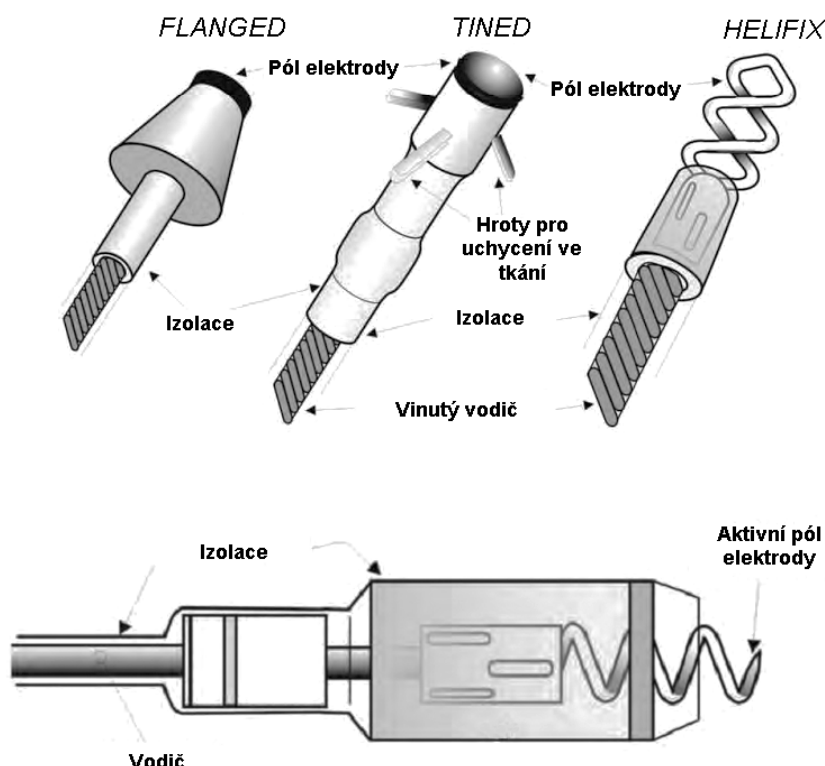
5.3. Elektrody

Elektrodami je obecně nazývána celá část kardiostimulačního systému, která je implantována přes velké cévy do srdce. Skládá se z těchto částí: pólů elektrody, vodičů, izolace a konektoru, kterým se elektrodový systém spojuje s kardiostimulátorem. Elektrodový systém musí odolat náročnému prostředí v srdci, musí být flexibilní a mechanicky odolný. Dále se od něj požaduje adekvátní elektrická vodivost, odpor a správné izolační vlastnosti, musí také zajišťovat dobrý kontakt s myokardem. Splnění všech těchto vlastností je náročné, což má za následek, že většina problémů a komplikací trvalé kardiostimulace je spojena právě s elektrodami. Elektrodové systémy můžeme rozdělit na dva základní typy: unipolární a bipolární. Unipolární systémy mají na distálním konci katodu a jako anodu používají pouzdro kardiostimulátoru. Bipolární elektrodové systémy mají na distálním konci dva póly elektrody. Bipolární elektrodové systémy nám dávají možnost nastavení toku elektrického proudu mezi póly na elektrodě nebo mezi elektrodou a pouzdem přístroje. Unipolární elektrodové systémy umožňují nastavení toku proudu pouze od katody na hrotu vodiče ke kardiostimulátoru. V současnosti jsou častěji používané bipolární elektrodové systémy, a to

především z důvodu lepšího snímání (sensingu) a méně pravděpodobné stimulace kosterního svalstva.^[16, 20]

Důležitým parametrem kardiostimulace je velikost pólu elektrody, tedy velikost plochy, kterou se elektroda dotýká tkáně srdce. Póly prvních elektrod měly mnohem větší povrch než póly dnešních elektrod, což způsobovalo jejich nízkou impedanci. Elektrody používané dnes mají plochu dotyku pouze 4 až 6 mm² a jejich impedance se pohybuje nejčastěji mezi 400 až 800 Ω. Nejmodernější elektrody mají plochu pouze 1,2 mm² a jejich impedance přesahuje 1000 Ω. Vysokoimpedanční elektrody mají podobný stimulační práh a snímací vlastnosti jako klasické elektrody, navíc však vysoká impedance snižuje spotřebu proudu, což vede ke zvýšení životnosti baterie.^[20]

Elektrody jsou implantovány přímo do vzrušivé tkáně, kde musí být pevně uchyceny. K tomu jsou používány jak elektrody pasivní, tak aktivní. Pasivní elektrody mají na svém povrchu strukturu připomínající zpětné háčky, aktivní pak šroubovici. Elektroda je umístěna v endokardu, kde se sama uchytí a později „zaroste“. Aktivní elektrody mají na svém hrotu šroubovací strukturu, kterou operatér aktivně zavrtá do srdeční tkáně (obr. 9).

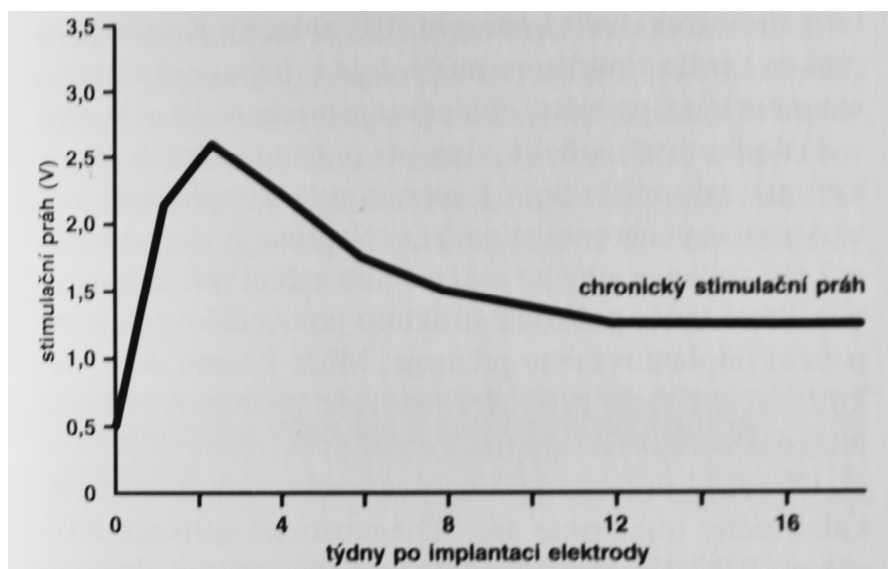


Obr. 9: Nahoře typy pasivních elektrod. Dole aktivní elektroda. Upraveno.^[20]

5.3.1. Stimulační práh

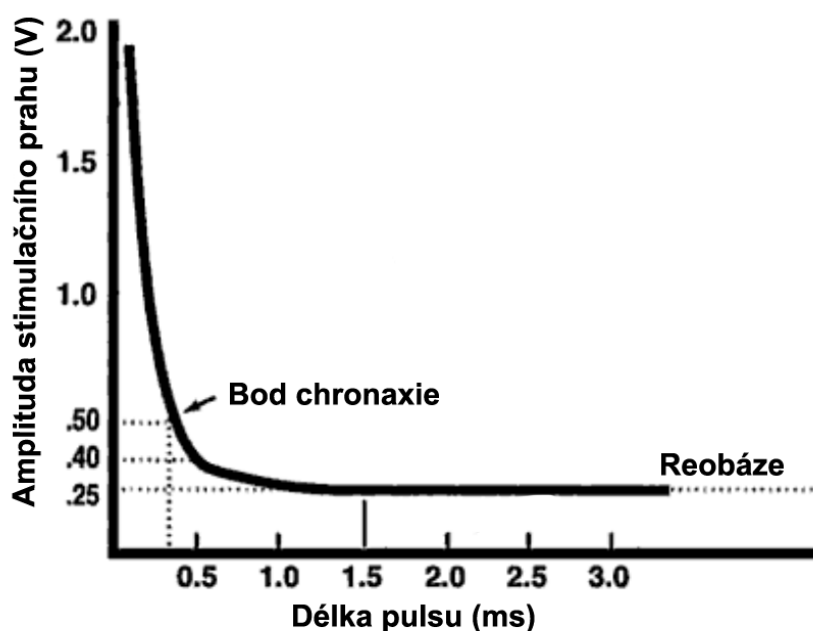
S elektrodami úzce souvisí důležitý parametr kardiostimulace, kterým je stimulační práh. Stimulační práh je definován jako „nejmenší stimulus, aplikovaný stimulační elektrodou (katodou) v pozdní diastole, tedy po odeznění refrakternosti, který zajistí elektrickou odpověď myokardu“.^[8]

Hodnota stimulačního prahu nebývá u klasických (nesteroidních) elektrod po implantaci konstantní. Důvodem je hojení tkáně v místě přímého kontaktu elektrody a myokardu, kde nejprve dochází k tvorbě edému a případného lokálního zanícení tkáně, později se pak vytvoří vazivová kapsula. Krátce po implantaci (edém a lokální zanícení) dochází k tří až pětinasobnému zvýšení stimulačního prahu naproti změřené hodnotě prahu při implantaci. Stimulační práh dosahuje maxima obvykle mezi prvním a třetím týdnem po implantaci. Ve výjimečných případech může práh stoupnout až na desetinásobek původní hodnoty, což se obvykle řeší podáním nesteroidních antiflogistik či kortikosteroidů. Při neúčinnosti farmakoterapie se přistupuje k reimplantaci elektrody. Do dvou měsíců po implantaci stimulační práh klesá a usazuje se na hodnotě tzv. chronického stimulačního prahu, který je za normální situace dvakrát až třikrát vyšší než práh při implantaci. Možností, jak zamezit zvyšování prahu po implantaci, jsou tzv. steroidní (*steriod eluting*) elektrody, které mají špičku napuštěnou kortikosteroidem (obvykle dexamethasonem), který se po implantaci vyplavuje do okolí a zabraňuje lokální zánětlivé reakci.^[8]



Obr. 10: Typický průběh stimulačního prahu v prvních týdnech po implantaci.^[8]

Stimulační impuls má určitou amplitudu (řádově ve voltech) a určitou délku (řádově v ms). Amplituda stimulačního pulsu pro stimulaci srdeční svaloviny má v závislosti na délce trvání pulsu exponenciální tvar. Tato závislost se nazývá „*strenght-duration*“ křivka a je jedním z důležitých vztahů v kardiostimulaci. Křivka strmě klesá při délce pulsu menší než 0,25 ms. Při délce pulsu nad 1 ms se křivka již znatelně blíží své limitní hodnotě, až je téměř rovnoběžná s osou x, což nazýváme reobáze. Jinými slovy je reobáze stav, kdy při prodloužení pulsu již nedocílíme snížení amplitudy stimulačního pulsu. Při programování kardiostimulátorů se výstupní amplituda nastavuje na dvojnásobek naměřeného prahu. Délka pulsu se typicky nastavuje na 0,4 nebo 0,5 ms.



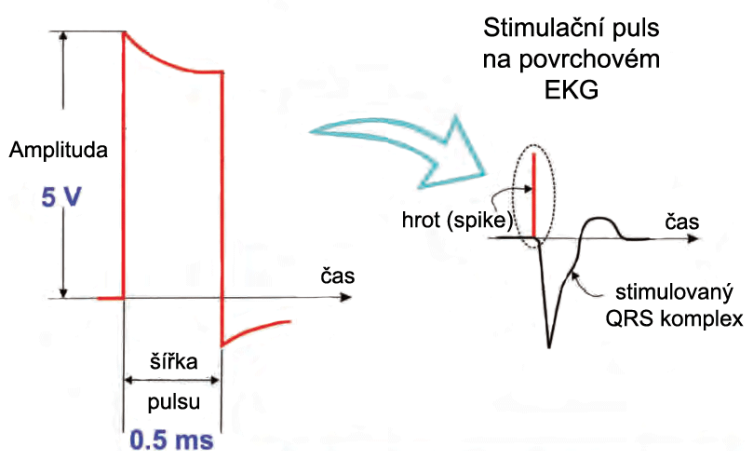
Obr. 11: Závislost amplitudy pulsu na délce pulsu při měření stimulačního prahu.

Upraveno.^[23]

5.3.2. Polarizace

Polarizace je nepříznivý fenomén, který probíhá na rozhraní stimulační elektrody a tkáně. Po příchodu pulsu na elektrodu se v jejím okolí vytvoří vrstva opačně nabitých iontů. Tato vrstva náboje dosahuje maxima v koncové fázi stimulačního pulsu a pak se postupně vytrácí. Polarizační fenomén zabraňuje pohybu náboje z elektrody k srdeční svalovině a je nutno ho překonat zvýšením stimulačního výdeje (voltáže). Vzhledem k tomu, že polarizační fenomén

se objevuje přímo úměrně s délkou stimulace, je jednou z možností jeho ovlivnění zkrácení délky stimulačního pulsu. Polarizaci dále ovlivňuje velikost a materiál elektrody. Čím je povrch elektrody větší, tím je menší polarizace. Ke zvětšení povrchu se u moderních elektrod využívá vytvoření porézního či vysoce členitého (fraktálního) povrchu elektrody. Z materiálů se pro snížení stimulačního prahu (k potlačení polarizace) používají slitiny ušlechtilých kovů nebo povrch s aktivovaným uhlíkem (který je nejméně náchylný ke korozi). Nejpoužívanějšími slitinami jsou platina-iridium a elgiloy (obsahuje kobalt, železo, chrom, molybden, nikl a mangan).^[16]



Obr. 12: Stimulační puls. Lithium-iodinová baterie generuje napětí 2,8 V, z tohoto důvodu je amplituda stimulačního pulsu obvykle elektronicky zdvojnásobena a pohybuje se okolo 5,4 V. Pozvolný návrat stimulačního impulsu k nule (*afterpotencial*) je způsoben polarizačním fenoménem, což hraje úlohu při *oversensingu*, nezáměrném snímání. Upraveno.^[20]

5.4. Implantabilní kardiovertery-defibrilátory

Hlavním terapeutickým úkolem implantabilních kardioverterů-defibrilátorů (ICD) je rozpoznat komorové tachykardie a v případě potřeby generovat defibrilační impuls. Tento impuls má přibližně 750 V a u většiny pacientů je akceptována hodnota středního defibrilačního prahu 10,9 - 18,7 J. Maximální hodnota energie defibrilačního pulsu je u většiny přístrojů 34 J. Některé nové (vícedutinové) ICD mohou provádět také trvalou kardiostimulaci a bývají implantovány pacientům s poruchou srdečního rytmu, kteří jsou ohroženi rizikem náhlé srdeční smrti. Specifickým typem ICD je implantabilní kardioverter-defibrilátor s možností biventrikulární stimulace, který má tři elektrody a je implantován

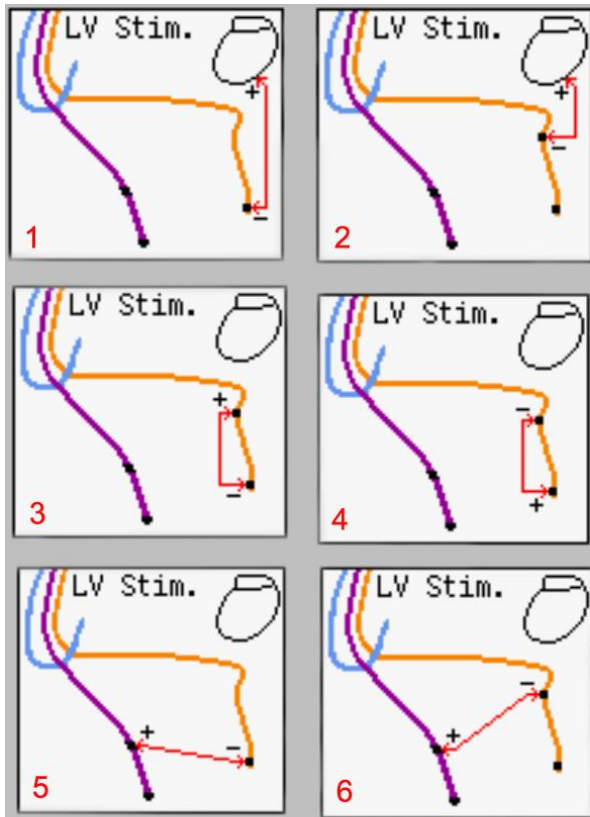
pacientům indikovaným k CRT. Přístroj pak zajišťuje jak trvalou srdeční resynchronizaci, tak případnou kardioverzi či defibrilaci při komorových tachykardiích.^[29]

Specifické části ICD jsou: vysokonapěťové kondenzátory, měniče (násobiče) stejnosměrného napětí a generátor defibrilačních pulsů. Další součásti ICD se mohou překrývat se součástmi používanými v kardiostimulátorech, jsou to zesilovače signálu EKG, blok pro zpracování signálu, paměť ROM k uložení jak obvodových, tak patientských dat a telemetrický systém pro komunikaci s externím programátorem.^[29]

5.5. Konfigurace

Při biventrikulární stimulaci máme možnost nastavit konfiguraci, tj. vybrat póly elektrod, mezi kterými probíhá stimulace. Množství kombinací je závislé na typu stimulačního systému, především na typu elektrod. Elektrody unipolární nám většinou dávají pouze dvě nebo tři možnosti, kam z levé komory vést stimulační vektor. U bipolárních elektrod je možností více, protože jako katodu můžeme nastavit jak distální, tak proximální pól. Používaných konfigurací pro stimulaci levé komory je u bipolárních systémů šest (znázorněno na obr. 13). Jsou to tyto konfigurace:

- 1) LV tip > Can – z distálního pólu LV elektrody na pouzdro přístroje. Na obrázku pod číslem 1.
- 2) LV ring > Can – z proximálního konce LV elektrody na pouzdro přístroje. Na obrázku pod číslem 2.
- 3) LV tip > LV ring – z distálního pólu na proximální pól LV elektrody. Na obrázku značí číslo 3.
- 4) LV ring > LV tip – z proximálního pólu na distální pól LV elektrody. Na obrázku značí číslo 4.
- 5) LV tip > RV ring – z distálního pólu LV elektrody na proximální pól RV elektrody. Někdy označována LV tip > RV coil nebo LV tip > RV. Na obrázku pod číslem 5.
- 6) LV ring > RV ring – z proximálního pólu LV elektrody na proximální pól RV elektrody. Někdy označovaná jako LV ring > RV coil nebo LV ring > RV. Na obrázku značí číslo 6.



Obr. 13: Konfigurace při biventrikulární stimulaci. Schéma naznačuje tři elektrody a kardiostimulátor. Šipky značí stimulační vektory. Konfigurace jsou popsány výše v textu (kde jsou jim také přiřazena čísla).^[30]

6. Experimentální část

6.1. Sběr a předzpracování dat

Druhá část této práce se zaměřuje na analýzu nasbíraných dat. Data byla sbírána především na kardiostimulační ambulanci III. interní kliniky FNKV v Praze, dále pak na arytmiologických ambulancích FN U Sv. Anny v Brně a Nemocnice v Pardubicích. Data jsem převedl do elektronické podoby a zpracoval pomocí softwarů *Matlab 7.11.0*, *Microsoft Office Excel 2003* a *Statistica 9.1*. Nejprve jsem zaznamenal typ použitého přístroje, věk a pohlaví pacienta. Dále jsem pak ve třech časových úsecích sbíral pět důležitých levokomorových parametrů biventikulární kardiostimulace: amplitudu R vlny, stimulační konfiguraci, snímací konfiguraci, impedanci a hodnotu stimulačního prahu (velikost a šířku pulsu). Časové úseky byly zvoleny tak, aby bylo možné sledovat „implantační“, časné a pozdní účinky kardiostimulace. Proto jsem sbíral data z implantace a dále z intervalů 2.–5. měsíc po implantaci a 8.–15. měsíc po implantaci.

Účinek stimulačního pulsu na myokard závisí jak na velikosti pulsu, tak na délce trvání pulsu, jak je znázorněno na obrázku 11 v kapitole 5.3.1. Měření stimulačního prahu probíhá tak, že pomocí externího programátoru se postupně snižuje velikost (popřípadě délka) impulsu vydávaného kardiostimulátorem a pomocí EKG se zaznamená hranice, kdy už impuls není schopen vyvolat stah srdeční svaloviny. Vztah mezi velikostí a délkou pulsu není lineární a nelze tedy mezi sebou porovnávat stimulační prahy s různou délkou impulsů. Abych mohl vývoj stimulačních prahů s různou délkou pulsu analyzovat, přepočítal jsem stimulační práh na minimální energii potřebnou pro stah srdce. Tuto hodnotu jsem nazval minimální stimulační energie. Vycházel jsem ze vztahu.^[24]

$$E = U \cdot I \cdot t ,$$

kde E je energie stimulačního pulsu (μJ),

U je amplituda pulsu (V),

I je elektrický proud (mA),

t je délka pulsu (ms).

Tento vztah jsem upravil do konečného vztahu:

$$E_{ms} = \frac{U_{sp}^2 \cdot t_{sp}}{R} .$$

Kde E_{ms} je minimální stimulační energie (μJ),

U_{sp} je amplituda stimulačního prahu (V),

T_{sp} je délka pulsu stimulačního prahu (ms),

R je impedance měřená v levé komoře (Ω).

Tím jsem získal hodnoty minimální energie potřebné ke stažení srdeční svaloviny, které již lze – na rozdíl od stimulačních prahů s různou délkou trvání pulsu – mezi sebou porovnávat.

6.2. Popis výběrového souboru

Ve výběrovém souboru se nachází 60 pacientů ve věkovém rozmezí 37 – 96 let, z toho je 18,5 % žen a 81,5 % mužů. V souboru se vyskytují pacienti s celkem pěti různými přístroji: Boston Scientific Cognis 100-D (59 %), Guidant H230 (18 %), Biotronik Lumax 340 HF-T (12 %), Biotronik Lumax 540 HF-T (5 %), Guidant H140 (4 %), Guidant H235 (2 %). Z toho pouze přístroj Guidant H140 patří do kategorie CRT-P a zbylé přístroje se řadí do třídy CRT-D. Ve výběrovém souboru se vyskytuje 5 konfigurací stimulačních a 4 konfigurace snímací, přičemž jejich zastoupení je velice nerovnoměrné. Ze stimulačních konfigurací se nejčastěji vyskytuje konfigurace LV tip > LV ring, její relativní četnost v souboru je 46 %. Druhou nejčastější konfigurací je LV tip > RV ring, kterou mělo nastaveno 37 % pacientů. Zbylé konfigurace jsou používány relativně málo a jsou v souboru zastoupeny pouze jedním až šesti případy. U snímací konfigurace je nevyrovnanost četností jednotlivých konfigurací ještě znatelnější. Nejčastěji používaná konfigurace je opět LV tip > LV ring, její zastoupení je ale u 70 % pacientů. Druhou nejpoužívanější konfigurací je opět LV tip > RV ring s relativní četností 23 %. Zbylé konfigurace jsou v souboru zastoupeny pouze několika případy.

Takovéto rozložení jednotlivých konfigurací jsem nepředpokládal. Pro důkladnou statistickou analýzu všech zastoupených konfigurací by byl potřeba soubor alespoň třikrát až šestkrát větší, což ovšem překračuje zadání a meze této práce. Proto jsem při analýze musel případy s málo zastoupenými konfiguracemi vyřadit. Nabízí se také otázka, proč jsou dvě konfigurace zastoupeny hojně a ostatní minimálně. Při rešerši vědeckých prací zaměřených na téma konfigurace u CRT přístrojů jsem nenašel žádnou studii, která by se zabývala dopady jednotlivých konfigurací na účinnost terapie, proto je na tuto otázku těžké odpovědět. Pacientům je pravděpodobně často ponechána přednastavená hodnota a pokud necítí subjektivní potíže, tak se konfigurace nemění. Je možné, že hodnoty relativních četností používaných konfigurací byly ovlivněny pracovišti, na kterých byla data sbírána, že tedy

určitá pracoviště preferují určité nastavení CRT-D a CRT-P. V této práci jsou hodnocena data ze třech pracovišť. V relativních četnostech použitých konfigurací se ale data z jednotlivých pracovišť výrazně neliší.

6.2.1. Úprava dat před statistickou analýzou

Jak bylo zmíněno výše, byl jsem před statistickou analýzou nucen vyřadit některé konfigurace z nedostatku pozorovaných případů. Konkrétně jsem ze stimulačních konfigurací vyškrtl LV ring > Can (pouze jeden případ), a LV tip > Can (tři případy). Ze snímacích konfigurací jsem vypustil LV ring > RV ring (dva případy) a LV tip > Can (dva případy).

6.3. Návrh statistického řešení

Už celkový pohled na data nám ukazuje směr, kterým se vydat při statistické analýze. V datech se vyskytuje několik jak závislých, tak nezávislých proměnných. Cílem práce je zhodnotit vzájemné ovlivnění jednotlivých proměnných. Proto je vhodné uplatnit při statistické analýze pokud možno jeden test, který data zhodnotí co možná nejkompaktněji. Pokud bych použil několik „obyčejných“ dvouvýběrových (párových) testů (např. t-testů) pro jednotlivé proměnné mezi sebou, musel bych počítat s faktem, že při opakovaném porovnávání významnosti se zvyšuje pravděpodobnost chyby prvního druhu. Chybou prvního druhu se nazývá stav, kdy dostaneme statisticky významný výsledek a zamítneme nulovou hypotézu, i když ve skutečnosti platí.^[25] Pokud si zvolíme hladinu významnosti $p \leq 0,05$, máme pravděpodobnost chyby prvního druhu právě 5 %. Přesněji řečeno, hladinou významnosti zvolenou při statistické analýze určujeme, na jak velké riziko chyby prvního druhu jsme ochotni přistoupit. Pokud ale kombinujeme několik dvouvýběrových testů na stejných datech (testování „každý s každým“), pak se hladiny významnosti mezi sebou násobí a riziko chyby prvního druhu výrazně roste.

Tomuto problému se však vyhneme, pokud k analýze tří a více skupin použijeme metodu analýzy rozptylu.^[25] Analýza rozptylu (ANOVA)¹ je statistická metoda porovnávající střední hodnoty (průměry) jednotlivých skupin. Předpokladem pro tuto analýzu je, že každý z výběrů pochází z populace s normálním rozdělením se stejnou směrodatnou odchylkou. Základní statistikou v analýze rozptylu je tzv. F-testovací statistika rozdílnosti skupinových průměrů.

¹ Z anglického *analysis of variance*.

Pomocí F-statistiky testujeme rozdílnost průměrů ve skupinách určených kombinacemi faktorů. Obecný tvar F-statistiky je:

$$F = \frac{\text{vážený rozptyl mezi průměry skupin}}{\text{rozptyl mezi jedinci ve stejné skupině}} \quad [26]$$

Nulovou hypotézu – tedy že všechny průměry mají stejnou hodnotu – zamítáme, pokud F-statistika překročí určenou kritickou mez. Pokud pomocí analýzy rozptylu zamítneme nulovou hypotézu a chceme zjistit, které konkrétní průměry si nejsou rovny, musíme použít některou z metod mnohonásobného pozorování. Tyto metody jsou založeny na dvouvýběrovém testu, ale jsou navrženy tak, aby korigovaly chybu prvního druhu. Příkladem těchto metod jsou Bonferroniho test, Tukeyův test, Fisherův LSD test² a Scheffého test.^[25] Tyto metody drží pravděpodobnost chyby prvního druhu na požadované hladině významnosti a mohou být „přísné“ – může se stát, že podle ANOVA zamítneme nulovou hypotézu, ale pomocí metod mnohonásobného porovnávání získáme výsledek, že se žádná dvojice průměrů od sebe neliší.

Při analýze dat s několika opakovanými měřeními na týchž jedincích je potřeba použít speciální typ ANOVA testu, tzv. test ANOVA pro opakovaná měření. Základní schéma dat pro analýzu rozptylu pro opakovaná měření je znázorněno v následující tabulce:

Jedinci	Měření				Průměry
	1	2	...	n	
1	X ₁₁	X ₁₂	...	X _{1s}	$\bar{X}_{1.}$
2	X ₂₁	X ₂₂	...	X _{2s}	$\bar{X}_{2.}$
...
r	X _{r1}	X _{r2}	...	X _{rs}	$\bar{X}_{r.}$
Průměry	$\bar{X}_{.1}$	$\bar{X}_{.2}$...	$\bar{X}_{.s}$	\bar{X}

Tab 1: Schématické uspořádání dat pro analýzu rozptylu pro opakovaná měření.^[26]

Nulová hypotéza pak říká, že všechny průměry jsou stejné. Při testování hypotézy postupujeme nejdříve tak, že počítáme součty čtverců odchylek a průměrné součty čtverců. Základní vztahy pro výpočet součtů čtverců jsou následující.^[26]

² Z anglického *least significant difference* – nejmenší významný rozdíl.

1) Součet čtverců S_A pro řádky (závisle proměnné):
$$S_A = \sum_r \sum_s (\bar{X}_{.s} - \bar{X})^2$$

2) Součet čtverců S_B pro sloupce (nezávisle proměnná – jedinci):
$$S_B = \sum_r \sum_s (\bar{X}_r - \bar{X})^2$$

3) Celková variabilita:
$$S_T = \sum_r \sum_s (\bar{X}_{rs} - \bar{X})^2$$

Dále musíme vypočítat tzv. reziduální variabilitu S_e podle vztahu:

$$S_e = S_T - S_A - S_B.$$

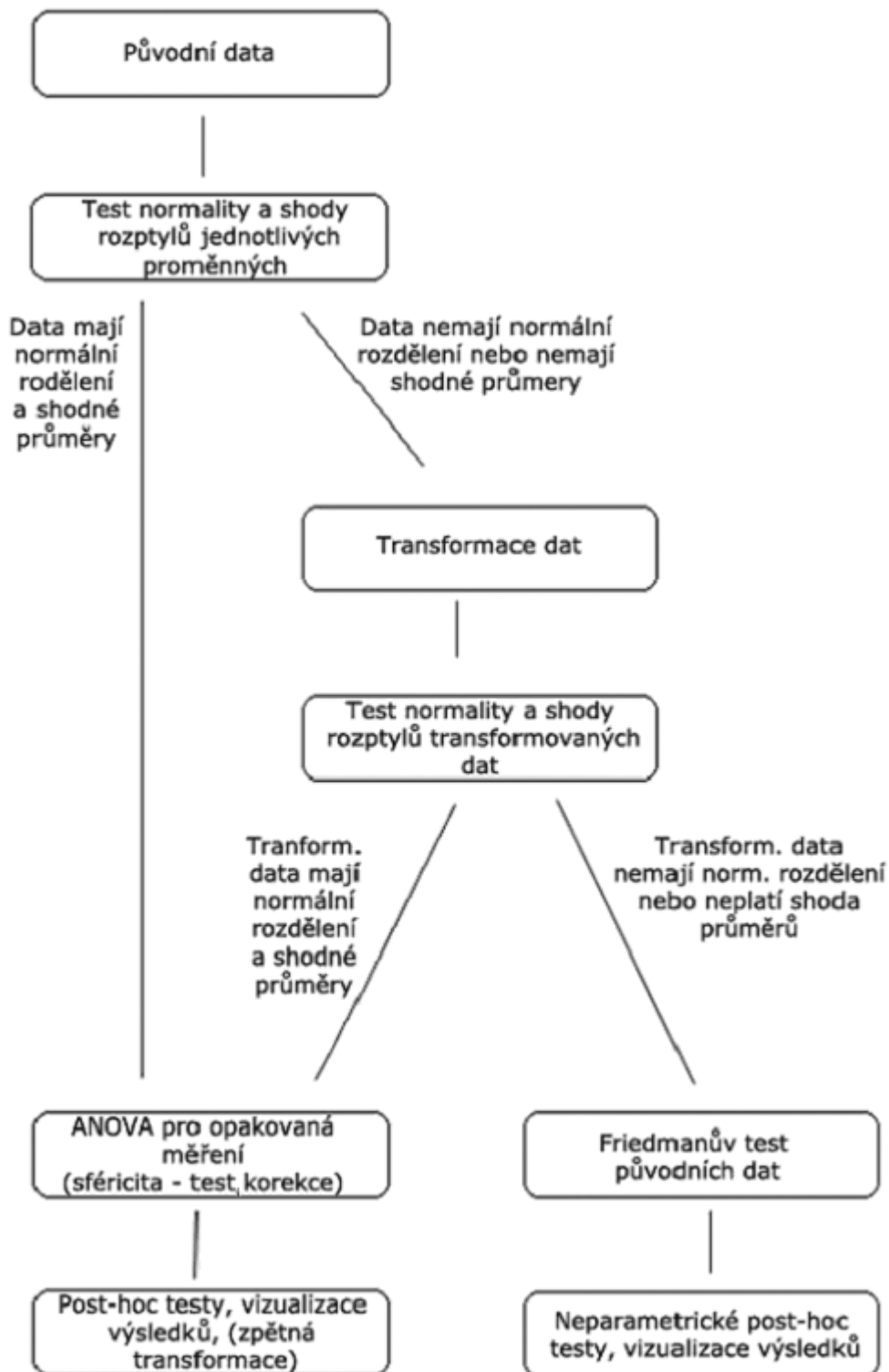
Jednotlivé čtverce pak dělíme stupni volnosti a konečnou F-statistiku pro opakovaná měření získáme vztahem:

$$F = \frac{MS_A}{MS_e},$$

kde MS_A je „váhovaná“ variabilita řádků (S_A děleno stupni volnosti) a MS_e je „váhovaná“ reziduální variabilita (S_e děleno stupni volnosti).^[26]

Neparametrickou variantou analýzy rozptylu pro opakovaná měření je Friedmanův test. Nulovou hypotézou tohoto testu je, že mediány souboru opakovaných měření jsou stejné. Vzhledem k tomu je testování založeno na porovnávání pořadových hodnot. Pořadí určíme pro jednotlivé nezávisle proměnné (pro jednotlivé řádky – jedince).

Před provedením testu ANOVA je důležité ověřit dva základní předpoklady: normalitu dat a shodnost rozptylů jednotlivých skupin. U některých testů analýzy rozptylu pro opakovaná měření je nutné splnit třetí předpoklad – tzv. sféricitu. Test ANOVA jsem počítal v softwaru *Statistica*, který používá právě jeden z testů analýzy rozptylu pro opakovaná měření vyžadující sféricitu. V programu *Statistica* lze ale provést také test sféricity a případné korekce jejího porušení. Vzhledem k rozložení dat a k orientačním histogramům, které jsem provedl, je velice pravděpodobné, že normalita dat bude porušena. V tomto případě počítám s možností provést transformaci dat. Rozvržení statistické analýzy jsem znázornil na obrázku 13. Tento grafický návrh je pouze orientační a je možné, že při vlastní analýze se od něho odkloním.



Obr. 13: Schéma postupu při statistickém zpracování dat.

6.4. Testování předpokladů

6.4.1. Test normality

Prvním krokem při analýze dat bylo provést test normality. Vzhledem k malému počtu pozorování v jednotlivých skupinách jsem k testování normality zvolil neparametrický Lillieforsův test. Tento test je, stejně jako Kolmogorovův-Smirnovův test (K-S test), založen na porovnání distribuční funkce testovaných dat s distribuční funkcí teoretického rozdělení. Na rozdíl od K-S testu nemusíme u Lillieforsova testu zcela přesně znát střední hodnotu a rozptyl testovaného náhodného výběru. Při Lillieforsově testu tyto parametry odhadujeme přímo z dat, proto se také používají jiné kritické hodnoty. K testování normality Lillieforsovým testem jsem použil software *Matlab*, konkrétně funkci *lillietest()*, která má tvar:

$$[H, P, LTEST, CV] = \text{lillietest}(x, \alpha, \text{distr}).$$

Vstupními parametry funkce je vektor dat x , hladina významnosti α (implicitně nastavena na 0,05) a parametr distr , který určuje ověřovanou distribuční funkci náhodného výběru a je implicitně nastaven na hodnotu 'norm', tedy normální rozdělení. Výstupní parametr H , nabývá hodnoty 1, pokud zamítáme nulovou hypotézu a hodnoty 0, pokud nemáme dostatek důkazů k zamítnutí nulové hypotézy. Parametr P vrací přibližnou p -hodnotu, parametr $LTEST$ vrací hodnotu Lillieforsovy statistiky a parametr CV kritickou hodnotu testu.

Normální rozdělení jsem testoval u každé proměnné v každém časovém okamžiku a pro každou skupinu zvlášť. Vzhledem ke statistickému zamítnutí nulové hypotézy na požadované hladině významnosti na původních datech ve většině buněk výsledkové tabulky jsem provedl transformaci dat. Použil jsem logaritmickou transformaci pomocí přirozeného logaritmu nad všemi daty. Transformované hodnoty mají k původním hodnotám tento vztah: nová hodnota = \ln (původní hodnota).

Výsledky Lillieforsova testu transformovaných dat jsou shrnuty v následujících tabulkách.

Konfigurace	Veličina	Období	H	P	LTEST	CV
LV tip > > LV ring	Minimální stimulační energie	Implantace	0	0,0989	0,1591	0,1730
		1. kontrola	0	0,3764	0,1355	0,1877
		2. kontrola	1	0,0380	0,2026	0,1965
	Impedance	Implantace	0	0,3810	0,1245	0,1730
		1. kontrola	0	0,2115	0,1504	0,1837
		2. kontrola	0	0,2693	0,1502	0,1920
LV tip > > RV ring	Minimální stimulační energie	Implantace	0	0,3315	0,1370	0,1837
		1. kontrola	0	> 0,5000	0,0996	0,1965
		2. kontrola	0	> 0,5000	0,1244	0,1965
	Impedance	Implantace	0	> 0,5000	0,1110	0,1837
		1. kontrola	0	> 0,5000	0,1116	0,1965
		2. kontrola	0	> 0,5000	0,0909	0,1965
LV ring > > RV ring	Minimální stimulační energie	Implantace	0	0,2825	0,2522	0,3236
		1. kontrola	0	0,2116	0,2867	0,3431
		2. kontrola	0	0,2431	0,2600	0,3236
	Impedance	Implantace	0	0,1467	0,2819	0,3236
		1. kontrola	0	0,2353	0,2813	0,3431
		2. kontrola	1	0,0245	0,3467	0,3236

Tab. 2: Výsledky Lillieforsova testu pro stimulační konfigurace a jednotlivé veličiny, které se při stimulační konfiguraci měří. Zkratky v záhlaví tabulky jsou vysvětleny v textu.

Veličina	Konfigurace	Období	H	P	LTEST	CV
Amplituda snímané R vlny	LV tip > > LV ring	Implantace	0	>0,5000	0,0911	0,1369
		1. kontrola	0	0,2599	0,1196	0,1518
		2. kontrola	0	0,0703	0,1550	0,1614
	LV tip > > RV ring	Implantace	0	>0,5000	0,1069	0,2257
		1. kontrola	1	0,0274	0,2917	0,2740
		2. kontrola	1	0,0281	0,2570	0,2418

Tab. 3: Výsledky Lillieforsova testu pro snímací konfigurace. S použitím této konfigurace byla měřena amplituda snímané R vlny. Zkratky v záhlaví tabulky jsou vysvětleny v textu.

Z výsledků je patrné, že statisticky významné porušení normality se sice vyskytlo, ale jen v malém počtu buněk a nijak dramatické (vesměs $p > 0,02$). Zvolil jsem proto pro další analýzy parametrickou metodu.

6.4.2. Testování shodnosti rozptylů

Dalším předpokladem před provedením testu ANOVA je otestovat identitu rozptylů jednotlivých skupin. Testoval jsem shodnost rozptylů jednotlivých konfigurací v každém časovém úseku. Použil jsem k tomu Brownův-Forsytheův test v softwaru *Statistica*.

Brownův-Forsytheův test funguje na stejném principu jako ANOVA či Leveneův test, jen se zde používá jiné transformace dat. Nulová hypotéza zní, že všechny rozptyly testovaných souborů jsou stejné, alternativní hypotéza pak říká, že alespoň jeden soubor nemá s ostatními identický rozptyl.^[27]

Veličina	Období	SČ efekt	SV efekt	PČ efekt	SČ chyba	SV chyba	PČ chyba	F	P
Minimální stimulační energie	Implantace	0,848008	2	0,424004	22,57862	50	0,451572	0,938950	0,397824
	1. kontrola	0,652664	2	0,326332	22,54704	42	0,536834	0,607882	0,549223
	2. kontrola	5,473071	2	2,736535	23,15689	41	0,564802	4,845122	0,012916
Impedance	Implantace	0,250010	2	0,125005	2,097669	50	0,041953	2,979616	0,059904
	1. kontrola	0,064808	2	0,032404	1,502281	43	0,034937	0,927502	0,403309
	2. kontrola	0,117069	2	0,058535	0,990362	42	0,023580	2,482378	0,095724
Amplituda R vlny	Implantace	0,000009	1	0,000009	5,156964	53	0,097301	0,000089	0,992522
	1. kontrola	0,000020	1	0,000020	4,716183	40	0,117905	0,000171	0,989637
	2. kontrola	0,233233	1	0,233233	6,485019	39	0,166283	1,402632	0,243451

Tab. 4: Výsledky Brown-Forsytheova testu pro jednotlivé měřené veličiny.

Výsledky Brownova-Forsytheova testu ukazují, že statisticky významné porušení identity rozptylů se vyskytlo pouze v jednom případě a není nijak dramatické ($p > 0,01$). Proto jsem zvolil další analýzy cestou parametrických testů, kam patří i test ANOVA pro opakovaná měření.

6.4.3. Sféricita dat

Důležitým předpokladem pro analýzu rozptylu pro opakovaná měření je sféricita dat, která je nejčastěji definována jako rovnost všech rozptylů všech párových rozdílů mezi

jednotlivými proměnnými.^[28] Vzhledem k tomu, že software *Statistica* nabízí kromě Mauchleyova testu sféricity také metody korekce výsledků analýzy rozptylu při porušené sféricitě, zvolil jsem její testování až při výpočtu finálních výsledků. Výsledky testů sféricity a případných korekcí jsou tedy v následující kapitole.

6.5. Výsledky – analýza rozptylu pro opakovaná měření

Vlastní testování rozptylu jsem provedl opět pomocí softwaru *Statistica*. Prováděl jsem dvě úlohy:

1) ANOVA s faktorem konfigurace

V nástroji pro ANOVA test pro opakovaná měření jsem jako závislou proměnnou nastavil vždy tři (časové) hodnoty jedné měřené veličiny a jako nezávislou proměnnou (faktor) jsem nastavil konfiguraci, která se uplatňuje při měření této veličiny. Výstupy, které jsem z programu získal, jsou tyto: „základní“ tabulka ANOVA testu, graf vývoje průměrů veličiny v čase pro jednotlivé konfigurace, Mauchleyův test sféricity, popřípadě (podle výsledku testu sféricity) tabulka korekcí na porušení sféricity (tzv. Greenhousova-Geisserova korekce a Huynhova-Feldtova korekce).

2) ANOVA s faktorem přístroj

Při této úloze jsem zkoumal vliv typu přístroje na jednotlivé parametry. Jako závislou proměnnou jsem opět nastavil vždy tři (časové) hodnoty jedné měřené veličiny, ale jako nezávislou proměnnou jsem nastavil právě použitý přístroj. Vzhledem k nerovnoměrnému zastoupení přístrojů ve sledovaném souboru jsem byl nucen tři málo zastoupené přístroje z analýzy vyřadit. Byly to Guidant H140, Guidant H235, a Lumax 540 HF-T, žádný z těchto přístrojů nebyl v souboru zastoupen více než dvěma případy. Výstupy, které jsem z programu získal, byly podobné jako v předchozí úloze.

6.5.1 Výsledky ANOVA testu pro impedanci

Efekt	ANOVA při opakovaných měřeních pro impedanci				
	SČ	Stupně volnosti	PČ	F	p
Abs. člen	2912,044	1	2912,044	20922,94	0,000000
konfigurace_pace	3,872	2	1,936	13,91	0,000049
Chyba	4,315	31	0,139		
IMPEDANCE	0,351	2	0,176	10,20	0,000148
IMPEDANCE* *konfigurace_pace	0,013	4	0,003	0,19	0,942502
Chyba	1,067	62	0,017		

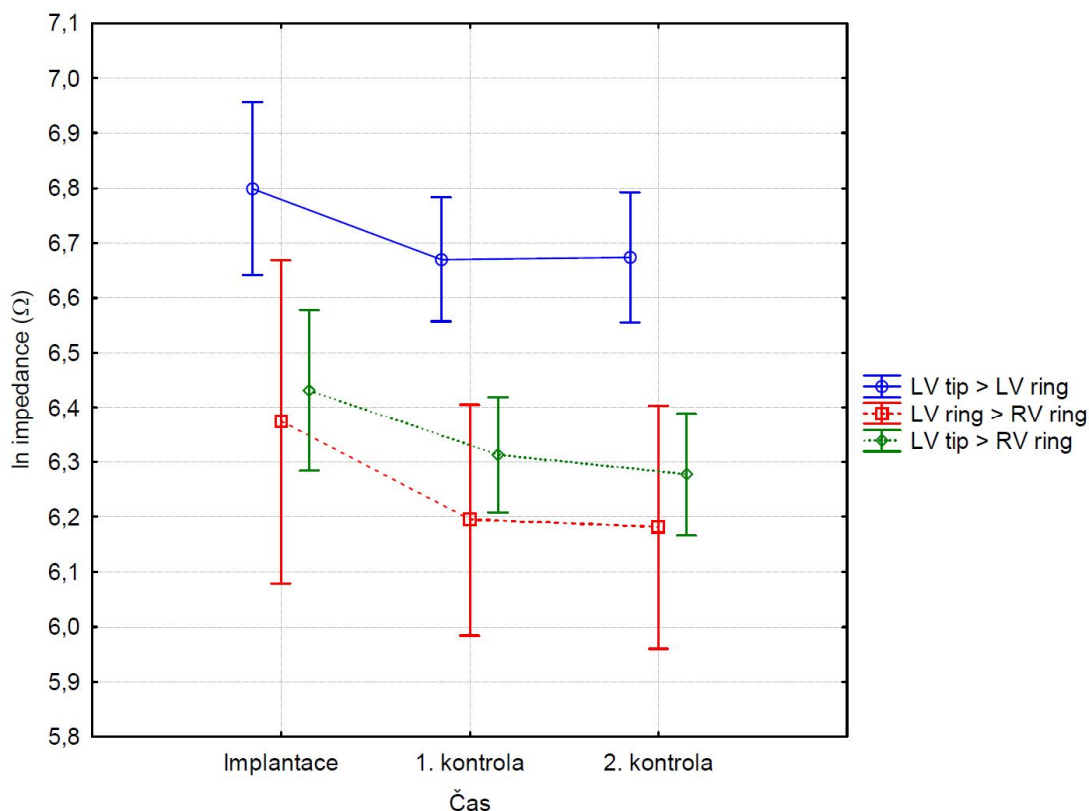
Tab. 5: Tabulka výsledků analýzy rozptylu pro impedanci s faktorem konfigurace.

Efekt	Mauchleyův test sféricity pro impedanci			
	W	Chí-kv.	SV	p
IMPEDANCE	0,766234	7,988039	2	0,018426

Tab. 6: Test sféricity pro impedanci (s faktorem konfigurace).

Efekt	Upravené jednorozměrné testy při opak. měřeních pro impedanci							
	G-G Epsilon	G-G Upr. sv1	G-G Upr. sv2	G-G Upr. p	H-F Epsilon	H-F Upr. sv1	H-F Upr. sv2	H-F Upr. p
IMPEDANCE	0,810526	1,621053	50,25263	0,000471	0,903977	1,807954	56,04658	0,000266
IMPEDANCE* *konfigurace_pace	0,810526	3,242105	50,25263	0,914341	0,903977	3,615908	56,04658	0,929766

Tab. 7: Greenhousova-Geisserova korekce a Huynhova-Feldtova korekce při porušení sféricity dat



Graf 1: Časový vývoj průměrů impedancí jednotlivých konfigurací. Vertikální sloupce označují 0,95 intervaly spolehlivosti

LSD test; hlavní efekt skupiny pro proměnnou impedance				
Č. buňky	konfigurace_pace	{1}	{2}	{3}
		6,7142	6,2501	6,3404
1	LV tip > LV ring		<i>0,000635</i>	<i>0,000045</i>
2	LV ring > RV ring	<i>0,000635</i>		0,459143
3	LV tip > RV ring	<i>0,000045</i>	0,459143	

Tab. 8: Fisherův LSD test: hlavní efekt skupiny pro proměnnou impedance s faktorem konfigurace.

LSD test; hlavní efekt času pro impedance				
Č. buňky	IMPEDANCE	{1}	{2}	{3}
		6,5756	6,4461	6,4294
1	implantace		<i>0,000135</i>	<i>0,000022</i>
2	1. kontrola	<i>0,000135</i>		0,601481
3	2. kontrola	<i>0,000022</i>	0,601481	

Tab. 9: Fisherův LSD test: hlavní efekt času u impedance s faktorem konfigurace.

6.5.2 Výsledky ANOVA testu pro minimální stimulační energii

Efekt	ANOVA při opakovaných měřeních pro minimální stimulační energii				
	SČ	Stupně volnosti	PČ	F	p
Abs. člen	2748,609	1	2748,609	955,8396	0,000000
konfigurace_pace	9,134	2	4,567	1,5883	0,220458
Chyba	89,143	31	2,876		
ENERGIE	1,897	2	0,949	0,8703	0,423872
ENERGIE*konfigurace_pace	9,256	4	2,314	2,1228	0,088553
Chyba	67,586	62	1,090		

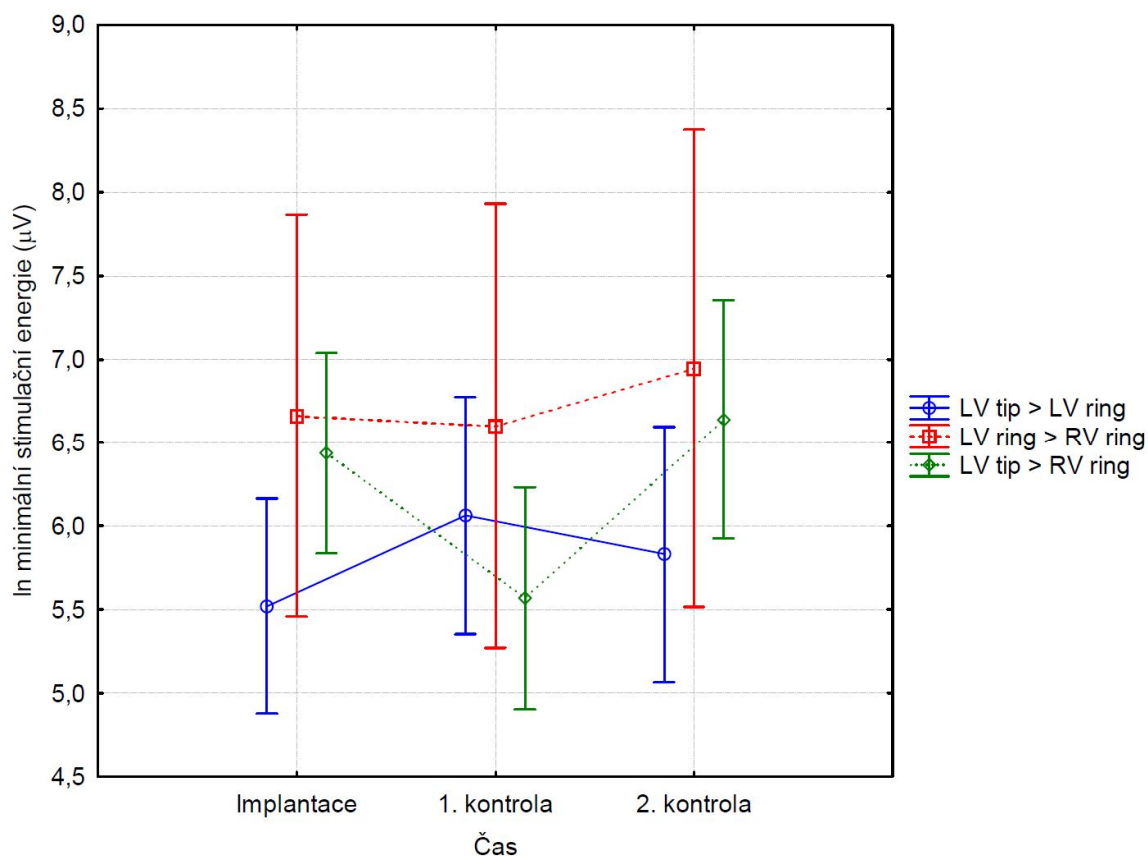
Tab. 10: Tabulka výsledků analýzy rozptylu pro hodnotu minimální stimulační energie s faktorem konfigurace.

Efekt	Mauchlyův test sféricity pro minimální stimulační energii			
	W	Chí-kv.	SV	p
ENERGIE	0,795478	6,864350	2	0,032317

Tab. 11: Test sféricity pro minimální stimulační energii (s faktorem konfigurace).

Efekt	Upravené jednorozměrné testy při opak. měřeních pro minimální stimulační energii							
	G-G Epsilon	G-G Upr. sv1	G-G Upr. sv2	G-G Upr. p	H-F Epsilon	H-F Upr. sv1	H-F Upr. sv2	H-F Upr. p
ENERGIE	0,830205	1,660410	51,47271	0,406869	0,927994	1,855989	57,53565	0,417100
ENERGIE* *konfigurace_pace	0,830205	3,320820	51,47271	0,102641	0,927994	3,711977	57,53565	0,094259

Tab. 12: Greenhousova-Geisserova korekce a Huynhova-Feldtova korekce při porušení sféricity dat pro proměnnou minimální stimulační energie a faktor konfigurace.



Graf 2: Časový vývoj průměrů minimální stimulační energie jednotlivých konfigurací. Vertikální sloupce označují 0,95 intervaly spolehlivosti.

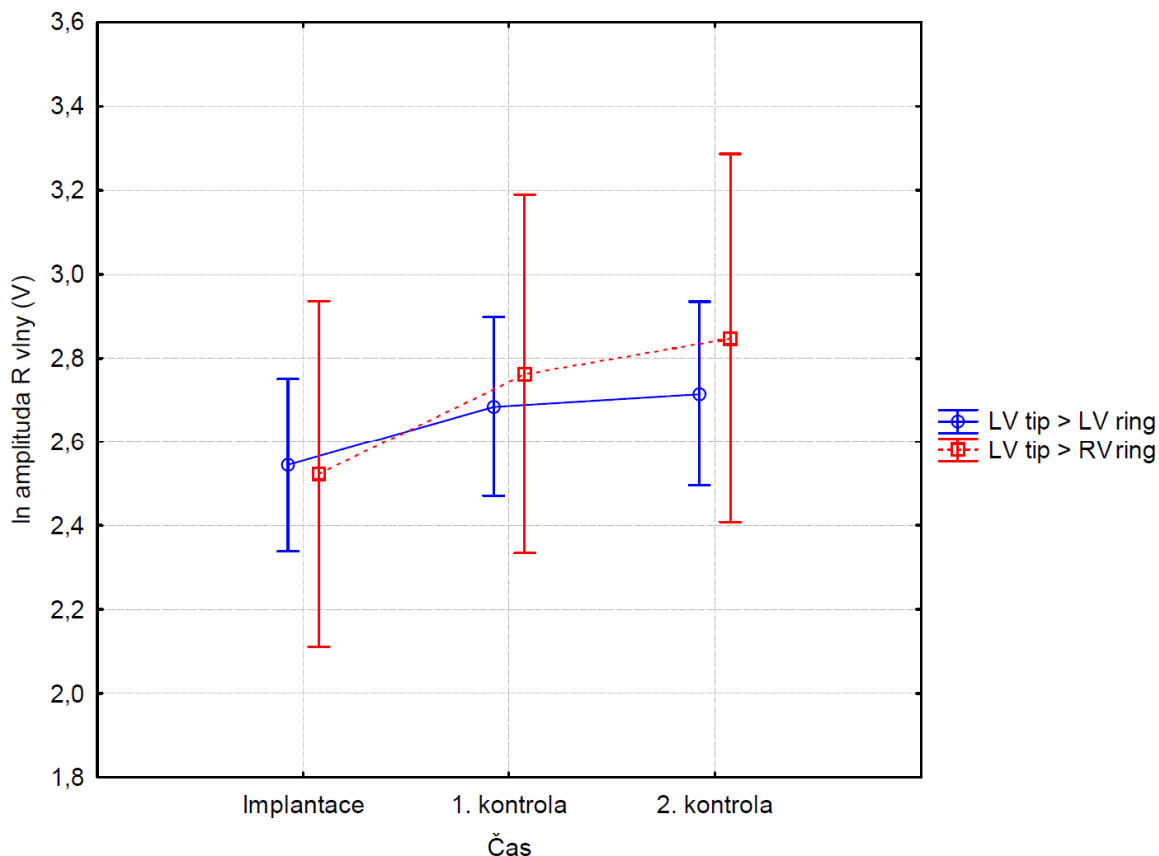
6.5.3. Výsledky ANOVA testu pro amplitudu R vlny

Efekt	ANOVA při opakovaných měřeních pro amplitudu snímané R vlny				
	SČ	Stupně volnosti	PČ	F	p
Abs. člen	413,5195	1	413,5195	644,3189	0,000000
konfigurace_sense	0,0564	1	0,0564	0,0879	0,769048
Chyba	17,9702	28	0,6418		
AMPLITUDA_R_VLNY	0,6413	2	0,3206	4,6397	0,013662
AMPLITUDA_R_VLNY* *konfigurace_sense	0,0583	2	0,0291	0,4215	0,658098
Chyba	3,8699	56	0,0691		

Tab. 13: Tabulka výsledků analýzy rozptylu pro amplitudu snímané R vlny s faktorem konfigurace.

		Mauchleyův test sféricity pro amplitudu snímané R vlny			
Efekt		W	Chí-kv.	SV	p
AMPLITUDA_R_VLNY		0,874845	3,610125	2	0,164464

Tab. 14: Test sféricity pro amplitudu snímané R vlny (s faktorem konfigurace).



Graf 3: Časový vývoj průměrů amplitudy snímané R vlny jednotlivých konfigurací. Vertikální sloupce označují 0,95 intervaly spolehlivosti.

		LSD test Hlavní efekt času pro amplituda R vlny			
Č. buňky	AMPLITUDA_R_VLNY	{1} 2,5404	{2} 2,7003	{3} 2,7412	
1	Implantace		0,021949	0,004526	
2	1. kontrola	0,021949		0,550052	
3	2. kontrola	0,004526	0,550052		

Tab. 15: Fisherův LSD test – hlavní efekt času pro amplitudu snímané R vlny s faktorem konfigurace.

6.5.4. Výsledky ANOVA testu pro jednotlivé přístroje

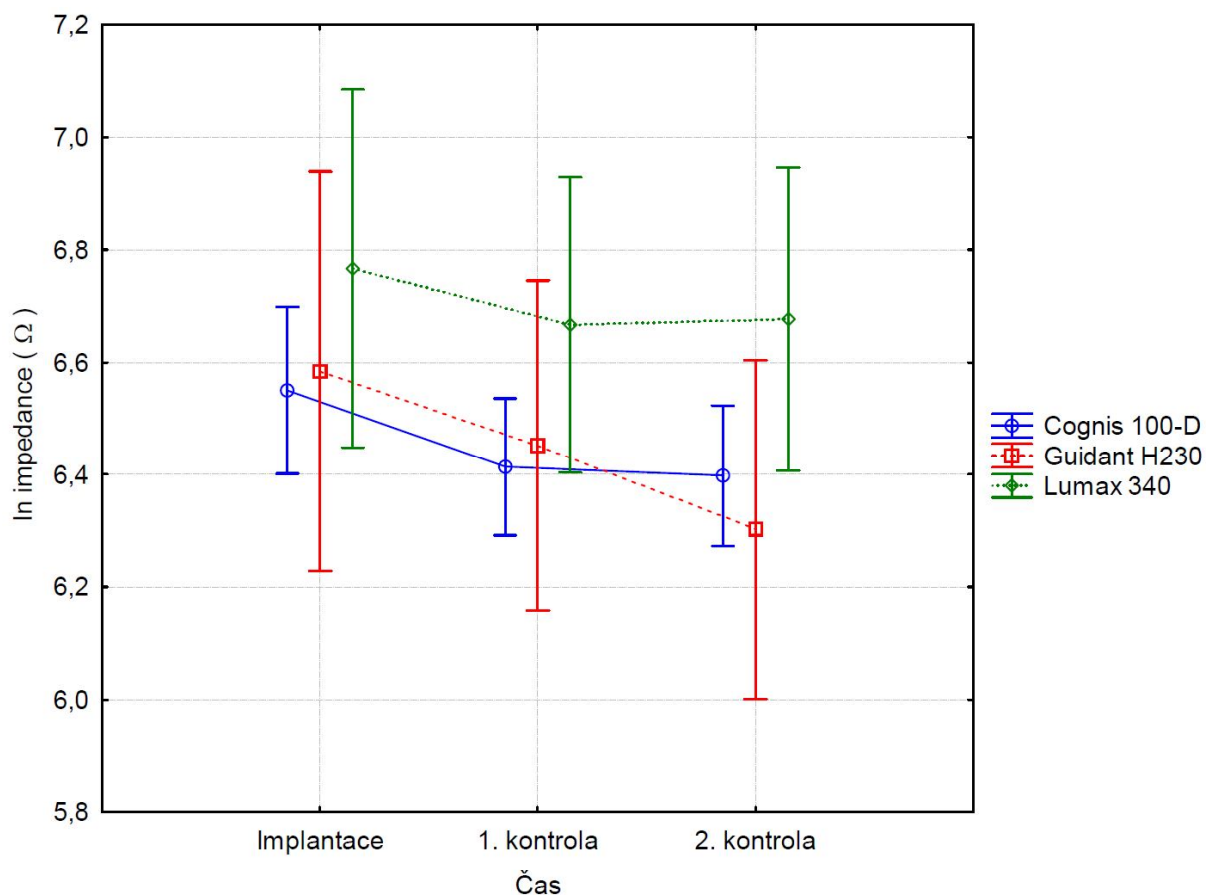
6.5.4.1. Impedance s faktorem přístroj

Efekt	ANOVA při opakovaných měřeních Impedance				
	SČ	Stupně volnosti	PČ	F	p
Abs. člen	2336,178	1	2336,178	9217,529	0,000000
přístroj	0,794	2	0,397	1,567	0,225875
Chyba	7,350	29	0,253		
IMPEDANCE	0,293	2	0,147	7,993	0,000859
IMPEDANCE* *Přístroj	0,053	4	0,013	0,729	0,576066
Chyba	1,063	58	0,018		

Tab. 16: Tabulka výsledků analýzy rozptylu pro impedanci s faktorem přístroj.

Efekt	Upravené jednorozměrné testy při opak. měřeních: Impedance							
	G-G Epsilon	G-G Upr. sv1	G-G Upr. sv2	G-G Upr. p	H-F Epsilon	H-F Upr. sv1	H-F Upr. sv2	H-F Upr. p
IMPEDANCE	0,834247	1,668493	48,38630	0,001822	0,940156	1,880313	54,52907	0,001126
IMPEDANCE* přístroj	0,834247	3,336986	48,38630	0,553579	0,940156	3,760625	54,52907	0,568373

Tab. 17: Greenhousova-Geisserova korekce a Huynhova-Feldtova korekce při porušení sféricity dat pro závislou proměnnou impedance a faktor přístroj.



Graf 4: Časový vývoj průměrů impedance u jednotlivých přístrojů. Vertikální sloupce označují 0,95 intervaly spolehlivosti.

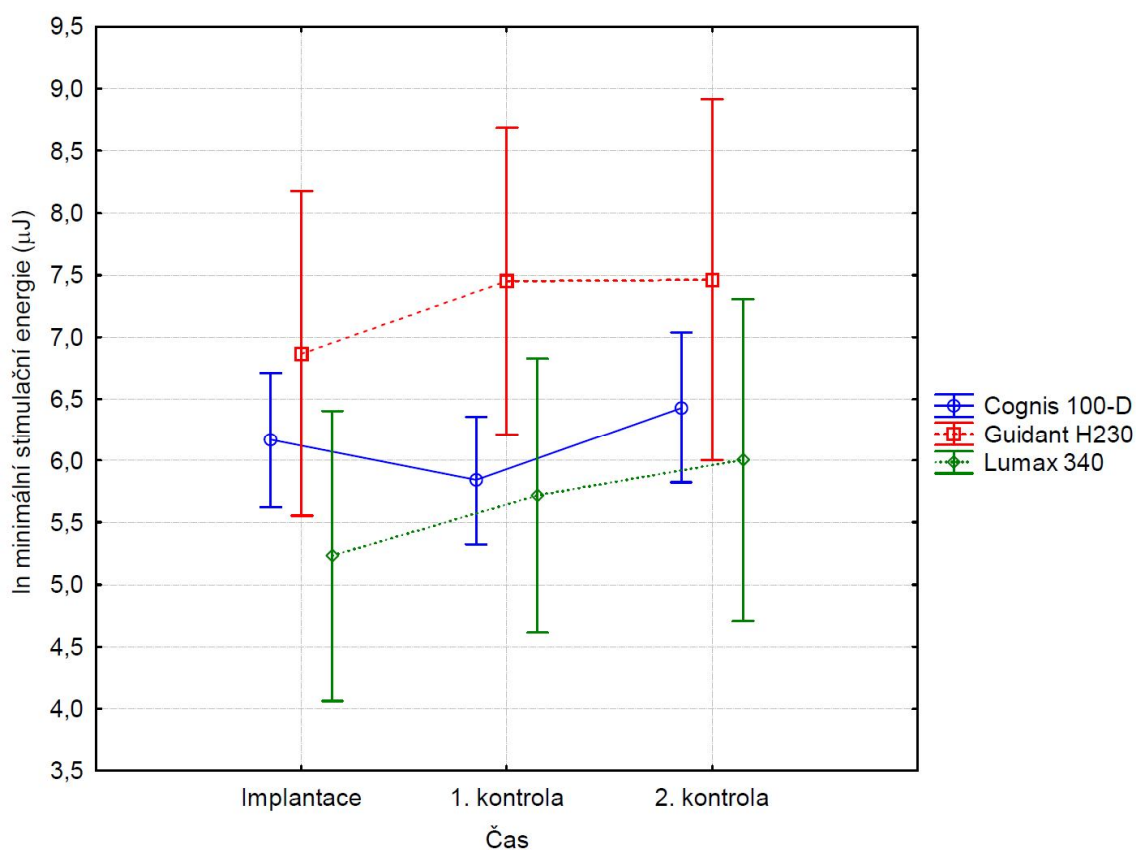
		LSD test; závisle proměnná: impedance faktor: přístroj		
Č. buňky	IMPEDANCE	{1}	{2}	{3}
		6,5882	6,4579	6,4295
1	Implantace		<i>0,000299</i>	<i>0,000017</i>
2	1. kontrola	<i>0,000299</i>		0,404166
3	2. kontrola	<i>0,000017</i>	0,404166	

Tab. 18: Fisherův LSD test – hlavní efekt času pro impedanci s faktorem přístroj.

6.5.4.2. Minimální stimulační energie s faktorem přístroj

ANOVA při opakovaných měřeních Minimální stimulační energie					
Efekt	SČ	Stupně volnosti	PČ	F	p
Abs. člen	2207,717	1	2207,717	782,5020	0,000000
prístroj	18,101	2	9,051	3,2079	0,055132
Chyba	81,819	29	2,821		
ENERGIE	2,692	2	1,346	1,1648	0,319168
ENERGIE*prístroj	2,457	4	0,614	0,5317	0,712930
Chyba	67,016	58	1,155		

Tab. 19: Tabulka výsledků analýzy rozptylu pro minimální stimulační energii s faktorem přístroj.

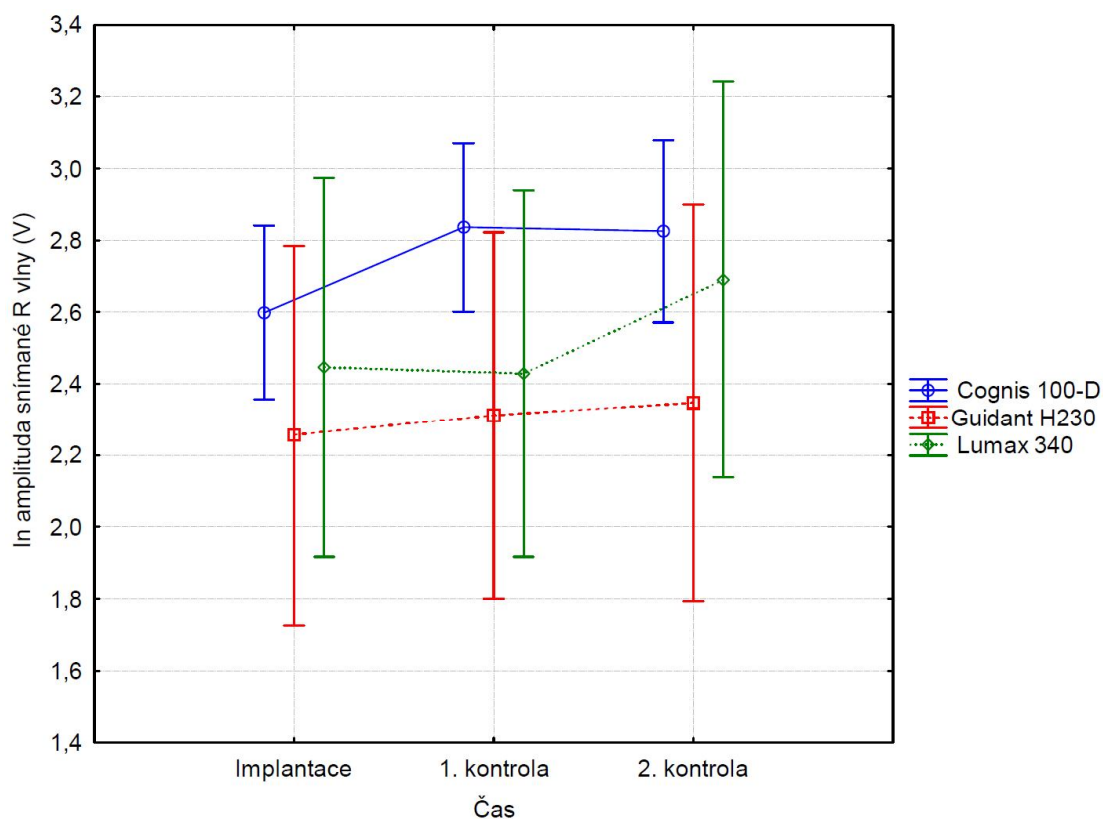


Graf 5: Časový vývoj průměrů minimální stimulační energie u jednotlivých přístrojů. Vertikální sloupce označují 0,95 intervaly spolehlivosti.

6.5.4.3. Amplituda snímané R vlny s faktorem přístroj

ANOVA při opakovaných měřeních pro jednotlivé přístroje pro amplitudu snímané R vlny					
Efekt	SČ	Stupně volnosti	PČ	F	p
Abs. člen	311,8622	1	311,8622	485,3484	0,000000
přístroj	2,2400	2	1,1200	1,7430	0,196422
Chyba	15,4213	24	0,6426		
AMPLITUDA_R_VLNÝ	0,2850	2	0,1425	1,8698	0,165214
AMPLITUDA_R_VLNÝ* *přístroj	0,1966	4	0,0491	0,6449	0,633172
Chyba	3,6576	48	0,0762		

Tab. 20: Tabulka výsledků analýzy rozptylu pro amplitudu snímané R vlny s faktorem přístroj.



Graf 6: Časový vývoj průměrů amplitudy snímané R vlny u jednotlivých přístrojů. Vertikální sloupce označují 0,95 intervaly spolehlivosti.

6.6. Diskuse výsledků

V tabulkách základních výsledků analýzy rozptylu (tab. 5, 10, 13) jsou pro správnou interpretaci efektů ANOVA důležité především tři řádky. Prvním řádkem je testování tzv. hlavního efektu skupiny (název řádku je např. konfigurace_pace nebo konfigurace_sense). Tento efekt se týká rozdílu středních hodnot mezi skupinami bez ohledu na vývoj v čase, to znamená, že každého pacienta reprezentuje průměr ze všech tří měření. V grafickém znázornění průběhu průměrů (grafy 1 - 6 výše) je pak tento efekt znázorněn vzájemnou vzdáleností jednotlivých křivek. Další důležitý řádek v tabulce shrnuje výsledky testování tzv. hlavního efektu času (řádek nese název měřené veličiny, např. impedance). Hlavní efekt času se týká změn středních hodnot v čase bez ohledu na skupiny, ignoruje tedy příslušnost k různým skupinám. Třetím řádkem je testování tzv. efektu interakce skupiny a času (řádky nazvané veličina*konfigurace, např. impedance*konfigurace_pace). Efekt interakce skupiny a času se týká odlišností v časovém průběhu průměru veličiny v různých skupinách. Když interakce neexistuje, pak jsou křivky průběhu průměrů ve skupinách mezi sebou rovnoběžné.

6.6.1. Impedance s faktorem konfigurace

Z tabulky 5 plyne výsledek, že vysoce statisticky významně vyšel jak test hlavního efektu času, tak test hlavního efektu skupiny. Sféricita byla zamítnuta na hladině významnosti $p < 0,02$ (tabulka 6). Proto jsem provedl korekce na porušení sféricity, které shrnuje tabulka 7. Nulové hypotézy hlavního efektu času a hlavního efektu skupiny můžeme zamítnout na statisticky velmi významných hladinách významnosti ($p < 0,00005$ a $p < 0,0005$). Impedance se tedy významně mění v čase, přesněji řečeno, impedance se významně liší alespoň mezi dvěma měřeními. Dále pak v souboru existuje minimálně jedna skupina (konfigurace), která se od ostatních významně liší střední hodnotou impedance. Z grafu 1 je patrné, že výrazně vzdálená od ostatních je křivka pro konfiguraci LV tip > LV ring. Pro upřesnění jsem v programu *Statistica* provedl Fisherův LSD test, který patří do kategorie post-hoc testů. Test ukázal, že konfigurace LV tip > LV ring se opravdu statisticky významně liší (tabulka 8). Fisherův LSD test jsem provedl také pro hlavní efekt času. Výsledky tohoto testu (tabulka 9) říkají, že statisticky významně se impedance mění mezi implantací a první kontrolou a mezi implantací a 2. kontrolou. Tento výsledek je patrný i na grafu 1 z klesajícího průběhu křivek.

Na druhou stranu efekt interakce skupiny a času vyšel statisticky nevýznamně s hladinou významnosti větší než 0,92. Velmi slabou interakci skupiny a času znázorňuje graf 1 téměř rovnoběžným průběhem jednotlivých křivek. Na základě výsledků můžeme prohlásit, že u sledovaného souboru pacientů není časový vývoj impedance ovlivněn konfigurací levokomorové elektrody. Jak ukazuje p-hodnota testu, je toto ovlivnění téměř nulové.

6.6.2. Minimální stimulační energie s faktorem konfigurace

Výsledky v tabulce 10 ukazují, že statisticky významně nevyšel ani test hlavního efektu skupiny, ani test hlavního efektu času. U hlavního efektu skupiny bylo $p > 0,22$ a u hlavního efektu času bylo $p > 0,40$ (s korekcí na porušení sféricity). Minimální stimulační energie byla odvozena ze stimulačního prahu, proto můžeme na základě výsledků říct, že stimulační práh nevykazuje statisticky významnou změnu v čase a že v souboru neexistuje skupina (konfigurace), která by se statisticky významně lišila od ostatních střední hodnotou stimulačního prahu. Do časového období 1. kontroly byla zařazena měření z 2. - 5. měsíce po implantaci. Typický průběh stimulačního prahu se ustálí na konstantní hodnotě okolo 12. týdne po implantaci, přičemž už od 8. týdne je odchylka od konstantní hodnoty velmi malá (viz kap. 5.3.1. – obr. 8). Data tedy nezaznamenávají (ani neměla zaznamenávat) typický vzestup, *peak* a pokles v prvních týdnech po implantaci. Z tabulky 10 a z grafu 2 je patrný závěr, že stimulační práh se v čase statisticky významně neměnil.

Pokud se podíváme na graf 2, vidíme, že průběh průměru energie je pro každou konfiguraci jiný. Avšak výsledky analýzy rozptylu (tab. 10) ukazují, že interakce skupin (konfigurací) a času není statisticky významná. Po korekcích na porušení sféricity (tab. 12) je $p > 0,09$ (H-F korekce). Můžeme tedy prohlásit, že časový vývoj stimulačního prahu není statisticky významně závislý na konfiguraci levokomorové elektrody.

6.6.3. Amplituda snímané R vlny s faktorem konfigurace

V tabulce 13, která obsahuje výsledky analýzy rozptylu pro amplitudu snímané R vlny, vyšel statisticky významně test hlavního efektu času ($p < 0,02$). Ostatní dva sledované efekty (skupiny a interakce) vyšly statisticky nevýznamně. Mauchleyův test (tabulka 14) předpoklad sféricity nevyvrací, není tedy třeba provádět její korekci jako v předchozích případech. Z grafu 3 je patrný růst průměrů obou konfigurací v čase a relativní rovnoběžnost křivek, která znázorňuje slabý efekt interakce skupiny a času. Pro detailní zhodnocení hlavního efektu

času jsem provedl Fisherův LSD test. Výsledky (tabulka 15) ukazují statisticky významný růst mezi implantací a první kontrolou a mezi implantací a 2. kontrolou.

6.6.4. Vliv typu přístroje na vývoj parametrů

Vedlejším cílem této práce je zhodnotit vliv použitého přístroje na měřené veličiny a na jejich časový průběh. Už z grafů 4, 5 a 6 lze předpokládat, že veličiny použitým přístrojem ovlivněny nejsou. Hlavní efekt supiny (použitého přístroje) je na grafu znázorněn vzdáleností jednotlivých křivek od sebe. K výraznému „vybočení“ nedochází ani na jednom z grafů. Tento odhad potvrzují také tabulky výsledků analýzy rozptylu v tabulkách 16, 19 a 20.

Jiný výsledek jsem ale očekával u hlavního efektu času s faktorem použitého přístroje. Vzhledem k tomu, že hlavní efekt času ignoruje příslušnost k jednotlivým skupinám, lze předpokládat, že vývoj v čase jednotlivých veličin bude stejný jak s faktorem použitého přístroje, tak s faktorem konfigurace. Tento předpoklad splňuje veličina impedance (tab. 16). I po korekci na porušení sféricity se impedance statisticky významně mění ($p < 0,002$). Výsledky Fisherova LSD testu (tab. 18) ukazují, že ke změnám dochází (stejně jako s faktorem konfigurace) mezi implantací a první kontrolou a mezi implantací a druhou kontrolou. Naproti tomu výsledek hlavního efektu času pro amplitudu snímané R vlny s faktorem použitého přístroje se neshoduje s výše popsáním hlavním efektem času snímané R vlny s faktorem konfigurace. Ač je z grafu 6 znatelný slabý růst všech křivek, je tento růst statisticky nevýznamný (tab. 20). Tento výsledek je způsoben pravděpodobně tím, že každé ze dvou testování bylo prováděno na jiných datech. Při testování s faktorem konfigurace jsem z testu vyřadil případy mající konfiguraci s malou relativní četností, při testování s faktorem použitého přístroje jsem vyřadil případy mající přístroj s malou relativní četností. Nepotvrzení tohoto předpokladu tedy neznamená chybu při analýze.

Hlavní efekt interakce času a skupiny s faktorem typ přístroje se neukázal ani pro jednu veličinu statisticky významný ($p > 0,55$, $p > 0,71$, $p > 0,63$). Časový vývoj žádné veličiny tedy není ovlivněn použitým přístrojem.

7. Závěr

Z výsledků plyne závěr, že se nepodařilo prokázat vliv konfigurace levokomorové elektrody na vývoj měřených parametrů. Pouze u stimulačního prahu je z grafu průběhu průměrů znatelný různý vývoj jednotlivých křivek. Přesto ale výsledky ANOVA pro opakovaná měření hodnotí tento vývoj jako statisticky nevýznamný ($p > 0,08$). Vliv konfigurace levokomorové elektrody na impedanci byl vyhodnocen jako téměř nulový $p > 0,94$. Vliv konfigurace na amplitudu snímané R vlny má z výsledků také vysokou p -hodnotu ($p < 0,65$), je tedy ovlivněn minimálně.

Jiné výsledky dává test hlavního efektu času analýzy rozptylu, tedy vývoj jednotlivých parametrů v čase bez závislosti na jednotlivých konfiguracích. Výsledky ukazují, že impedance a amplituda snímané R vlny se v čase statisticky významně mění mezi implantací a první kontrolou a mezi implantací a 2. kontrolou. Pro impedanci je vývoj v čase vysoce statisticky významný ($p < 0,0002$ a $p < 0,00003$). U amplitudy snímané R vlny je vývoj v čase významný mezi implantací a první kontrolou ($p < 0,022$) a vysoce statisticky významný mezi implantací a druhou kontrolou ($p < 0,005$). Výsledky hlavního efektu času pro stimulační práh statisticky významně nevyšly. Stimulační práh se tedy v čase statisticky významně nemění.

Hlavní efekt skupiny vyšel u impedance vysoce statisticky významně ($p < 0,00005$). Skupinou, která se výrazně liší od ostatních, je konfigurace LV tip > LV ring. Na základě výsledků můžeme říct, že pro konfiguraci LV tip > LV ring je hodnota impedance statisticky významně vyšší než u ostatních konfigurací. Přesto se její průběh průměru neliší od průběhů pro jiné konfigurace (viz. předchozí odstavec). Výsledek tedy můžeme zobecnit a prohlásit, že konfigurace LV tip > LV ring zvyšuje impedanci levokomorové elektrody nezávisle na čase. U ostatních dvou parametrů (stimulační práh a amplituda snímané R vlny) vyšly výsledky hlavního efektu skupiny statisticky nevýznamně ($p > 0,22$ a $p > 0,76$).

Výsledky vývoje parametrů v závislosti na použitém přístroji nevyšly statisticky významně ani pro jeden parametr ($p > 0,57$, $p > 0,71$ a $p > 0,63$). Můžeme tedy prohlásit, že použitý přístroj neovlivňuje průběh stimulačního prahu, impedance a amplitudy snímané R vlny v čase. Statisticky nevýznamně u všech parametrů vyšel také hlavní efekt skupiny. Použitý přístroj tedy statisticky významně neovlivňuje průměrnou hodnotu žádného měřeného parametru. Výsledky testování hlavního efektu času by měly vyjít stejně pro oba dva faktory (faktor konfigurace a faktor přístroj). To se však nepotvrzuje u amplitudy snímané R vlny.

Tento výsledek je způsoben tím, že každé testování bylo provedeno na jiných datech. Byl jsem totiž nucen vyřadit ze statistické analýzy případy s malou relativní četností „hodnoty“ faktoru (v souboru se málo vyskytující konfigurace a přístroje). Tím jsem vyřadil pokaždé jiné případy. Tento výsledek je tedy ovlivněn velikostí výběrového souboru a v tomto případě ho nelze považovat za chybu ve statistické analýze. U hlavního efektu času pro impedanci s faktorem přístroj se výsledky testu shodují se stejným efektem pro parametr konfigurace. Vývoj impedance v čase je tedy statisticky vysoce významný mezi implantací a první kontrolou a mezi implantací a druhou kontrolou.

Literatura

1. LINDE C, et al. Long-Term Improvements in Quality of Life by Biventricular Pacing in Patients With Chronic Heart Failure: Results from the MULTISITE STimulation In Cardiomyopathy Study (MUSTIC). *American Journal of Cardiology*. 2003, Vol. 91, s. 1090-1095. ISSN 0002-9149.
2. ABRAHAM WT, WILLIAM T. Rationale and Design of a Randomized Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Advanced Heart Failure: The Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Journal of Cardiac Failure*. 2000, vol. 6, no.4, s. 369-380. ISSN 1071-9164.
3. SALUKHE TV, FRANCIS DP, SUTTON R. Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) trial terminated early; combined biventricular pacemakerdefibrillators reduce all-cause mortality and hospitalization. *International Journal of Cardiology*. 2002, vol. 87, s. 119–120. ISSN 0167-5273.
4. CLELAND JGF, et al. Baseline characteristics of patients recruited into the CARE-HF study. *European Journal of Heart Failure*. 2005, vol. 7, issue 2, s. 205-214. ISSN 1879-0844.
5. GRAS D, et al. Implantation of cardiac resynchronization therapy systems in the CARE-HF trial: procedural success rate and safety . *Europace*. 2007, vol.9, issue 7, s. 516-522. ISSN 1532-2092.
6. ELIŠKOVÁ M, NAŇKA O. *Přehled anatomie*. 1. vyd. Praha : Karolinum, 2006. 309 s. ISBN 80-246-1216-X.
7. TROJAN S, et al. *Lékařská Fyziologie*. 4. vyd. Praha : Grada Publishing, 2003. 772 s. ISBN 80-247-0512-5.
8. ASCHERMANN M, et al. *Kardiologie : 2. díl*. 1. vyd. Praha : Galén, 2004. 725 s. ISBN 80-7262-290-0.
9. *Biotronik* [online]. 2010 [cit. 2011-03-24]. Dostupné z WWW: <<http://www.biotronik.com/cz/cz/home>>.

10. WIDIMSKÝ J. *Selhání srdce*. 5. vyd. Praha : Triton, 2009. 168 s. ISBN 978-80-7387-295-3.
11. JIRMÁŘ R. Nové trendy v léčbě srdečního selhání. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2004, roč .3, č 1, s. 22-25. ISSN -1803-5302.
12. ŠVÁB P, ŠIMON J. Resynchronizační terapie chronického srdečního selhání - souhrn dosavadních poznatků . *Intervenční a akutní kardiologie*. 2002, roč. 1, č. 2, s. 96-99. ISSN -1803-5302.
13. VOKURKA M, et al. *Patofyziologie pro nelékařské směry*. 1. vyd. Praha : Karolinum, 2007. 217 s. ISBN 978-80-246-08-96-9.
14. PETR P, RIEDLBAUCHOVÁ L. Patofyziologie srdečního selhání a mechanismus srdeční resynchronizační terapie. *Kardiologická revue*. 2004, č. 0, s. 7-11. Dostupný také z WWW: <http://www.kardiologickarevue.cz/pdf/kr_04_00_02.pdf>. ISSN 1801-8653.
15. KAUTZNER J. Biventrikulární stimulace: Nová terapeutická alternativa v léčbě chronického srdečního selhání. *Interní medicína pro praxi*. 2002, č. 6, s. 273-278. ISSN 1212-7299.
16. AL-AHMAD A, et al. *Pacemakers and Implantable Cardioverter Defibrillators : An Expert manual*. [s.l.] : Cardiotext Publishing, 2010. 464 s. ISBN-13: 978-0-9790164-6-2.
17. Zásady pro implantace kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů–defibrilátorů a systémů pro srdeční resynchronizační léčbu. Pracovní doporučení skupiny arytmie a trvalá kardiostimulace České kardiologické společnosti. *Cor et Vasa*. 2009, č. 9, s. 602-614. ISSN 0010-8650.
18. TÁBORSKÝ M, NEUŽIL P. Máme v roce 2009 dostatek důkazů o tom, zda nemocným indikovaným k srdeční resynchronizační léčbě implantovat biventrikulární kardiostimulátor nebo kardioverter-defibrilátor?. *Kardiologická revue*. 2009, č.1, s. 16-19. ISSN 1212-4540.
19. MALLELA VS, ILANKUMARAN V, SRINIVASA RAO N. Trends in Cardiac Pacemaker Batteries. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2004, vol. 4, n. 4, s. 201-212. Dostupný také z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1502062/>>. ISSN 0972-6292.
20. BAROLD S, STROOBANDT RX, SINNAEVE AF. *Cardiac Pacemakers and Resynchronization Step by Step : An Illustrated Guide*. 2nd ed. [s.l.] : Wiley-Blackwell, 2010. 468 s. ISBN 978-1-405-18636-0.

21. TEJKL J. *Kardiostimulátory* [online]. [2005] [cit. 2011-02-23]. Mikrosenzory a mikrosystémy v medicíně. Dostupné z WWW: <<http://jaromir.tejkl.sweb.cz/kardiostim/clanek.pdf>>.
22. LOJKOVÁ L. *Kardiostimulátory a zdroje rušení*. Brno, 2009. 86 s. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií.
23. MOSES HW, MULLIN JC. *A practical guide to cardiac pacing*. 6th ed. [s.l.] : Lippincott Williams and Wilkins, 2007. 217 s. ISBN-13: 978-0-7817-8881-6.
24. CURTIS AB. *Fundamentals of Cardiac Pacing*. [s.l.] : Jones and Bartlett Publishers, 2010. 245 s. ISBN -13:978-0-7637-5630-7.
25. ZVÁROVÁ J. *Základy statistiky pro biomedicínské obory*. Praha : Karolinum, 2004. 218 s. ISBN 80-7184-786-0.
26. HENDL J. *Přehled statistických metod : Analýza a metaanalýza dat*. 3. přeprac. vyd. Praha : Portál, 2009. 696 s. ISBN 978-80-7367-482-3.
27. LOMAX RG. *An introduction to statistical concepts for education and behavioral sciences*. USA : Lawrence Erlbaum Associates, 2001. 521 s. ISBN 0-8058-2749-8.
28. HEDEKER DR; GIBBONS RD. *Longitudinal data analysis*. USA : John Wiley & sons, 2006. 337 s. ISBN -13:978-0-471-42027-9.
29. ROZMAN J, et al. *Elektronické přístroje v lékařství*. 1. vyd. Praha : Academia, 2006. 408 s. ISBN 80-200-1308-3.
30. *Příručka k systému Cognis 100-D CRT-D*. St. Paul USA: Boston Scientific, 2009, 306 s.

Seznam zkratek

A...ampér

Ah...ampérhodina

CRT...*cardiac resynchronization therapy* – srdeční resynchronizační léčba

CRT-P...kardiostimulátor používající se k srdeční resynchronizační terapii

CRT-D...kardioverter-defibrilátor používající se k srdeční resynchronizační terapii

ČKS...Česká kardiologická společnost

EKG...elektrokardiograf

Hz...hertz

I...jód

ICD...implantabilní kardioverter-defibrilátor

J...joule

k Ω ...kiloohm

LBBB...*Left bundle branch block* – blokáda levého raménka Tawarova

Li...lithium

LV...*left ventricle* – levá komora

mA...miliampér

mm...milimetr

ms...milisekunda

mV...milivolt

μ A...mikroampér

μ J...mikrojoule

NYHA...*New York Heart Association*

P2VP... poly-2-vinylpiridin

RV...*right ventricle* – pravá komora

V...volt

Seznam obrázků, tabulek a grafů

Obr. 1: Průběhy akčních potenciálů v různých částech srdeční svaloviny.	11
Obr. 2: Zobrazení převodního systému srdečního. Zelenými obdélníky jsou vyznačeny oblasti častých poruch vzruchu nebo blokády.....	12
Obr. 3: Rentgenový snímek implantovaného CRT přístroje se třemi elektrodami.	16
Obr. 4: Schéma rozebraného kardiostimulátoru.	20
Obr. 5: Graf závislosti elektromotorického napětí a vnitřního odporu zdroje na čase v měsících.....	22
Obr. 6: Schématické uspořádání lithium-iodinové baterie.....	23
Obr. 7: Základní blokové schéma kardiostimulátoru.....	24
Obr. 8: Blokové schéma moderního kardiostimulátoru.....	25
Obr. 9: Nahoře typy pasivních elektrod. Dole aktivní elektroda. Upraveno.....	26
Obr. 10: Typický průběh stimulačního prahu v prvních týdnech po implantaci.....	27
Obr. 11: Závislost amplitudy pulsu na délce pulsu při měření stimulačního prahu.	28
Obr. 12: Stimulační puls.	29
Obr. 13: Konfigurace při biventrikulární stimulaci.	31
Tab 1: Schématické uspořádání dat pro analýzu rozptylu pro opakovaná měření	35
Obr. 13: Schéma postupu při statistickém zpracování dat.	37
Tab. 2: Výsledky Lillieforsova testu pro stimulační konfigurace a jednotlivé veličiny, které se při stimulační konfiguraci měří.	39
Tab. 3: Výsledky Lillieforsova testu pro snímací konfigurace. S použitím této konfigurace byla měřena amplituda snímané R vlny.....	39
Tab. 4: Výsledky Brown-Forsytheova testu pro jednotlivé měřené veličiny.....	40
Tab. 5: Tabulka výsledků analýzy rozptylu pro impedanci s faktorem konfigurace.....	42
Tab. 6: Test sféricity pro impedanci (s faktorem konfigurace).	42
Tab. 7: Greenhousova-Geisserova korekce a Huynhova-Feldtova korekce při porušení sféricity dat.....	42
Graf 1: Časový vývoj průměrů impedancí jednotlivých konfigurací.	43
Tab. 8: Fisherův LSD test: hlavní efekt skupiny pro proměnnou impedance s faktorem konfigurace.....	43
Tab. 9: Fisherův LSD test: hlavní efekt času u impedance s faktorem konfigurace.	43

Tab. 10: Tabulka výsledků analýzy rozptylu pro hodnotu minimální stimulační energie s faktorem konfigurace.	44
Tab. 11: Test sféricity pro minimální stimulační energii (s faktorem konfigurace).....	44
Tab. 12: Greenhousova-Geisserova korekce a Huynhova-Feldtova korekce při porušení sféricity dat pro proměnnou minimální stimulační energie a faktor konfigurace.	44
Graf 2: Časový vývoj průměrů minimální stimulační energie jednotlivých konfigurací..	45
Tab. 13: Tabulka výsledků analýzy rozptylu pro amplitudu snímané R vlny s faktorem konfigurace.....	45
Tab. 14: Test sféricity pro amplitudu snímané R vlny (s faktorem konfigurace).....	46
Graf 3: Časový vývoj průměrů amplitudy snímané R vlny jednotlivých konfigurací.....	46
Tab. 15: Fisherův LSD test – hlavní efekt času pro amplitudu snímané R vlny s faktorem konfigurace.....	46
Tab. 16: Tabulka výsledků analýzy rozptylu pro impedanci s faktorem přístroj.	47
Tab. 17: Greenhousova-Geisserova korekce a Huynhova-Feldtova korekce při porušení sféricity dat pro závislou proměnnou impedance a faktor přístroj.	47
Graf 4: Časový vývoj průměrů impedance u jednotlivých přístrojů.	48
Tab. 18: Fisherův LSD test – hlavní efekt času pro impedanci s faktorem přístroj.	48
Tab. 19: Tabulka výsledků analýzy rozptylu pro minimální stimulační energii s faktorem přístroj.....	49
Graf 5: Časový vývoj průměrů minimální stimulační energie u jednotlivých přístrojů.	49
Tab. 20: Tabulka výsledků analýzy rozptylu pro amplitudu snímané R vlny s faktorem přístroj.....	50
Graf 6: Časový vývoj průměrů amplitudy snímané R vlny u jednotlivých přístrojů	50

Přílohy

Tabulka 4.12.1.

1. Srdeční selhání ischemické i neischemické etiologie, funkční třídy NYHA III–IV, s významnou dilatací a systolickou dysfunkcí levé komory srdeční (end-diaastolický rozměr levé komory > 55 mm a ejekční frakce levé komory ≤ 35 %), sinusovým rytmem a šíří komplexu QRS ≥ 120 ms, a to po vyčerpání možností standardní terapie.
2. Srdeční selhání ischemické i neischemické etiologie funkční třídy NYHA III–IV, s významnou dilatací a systolickou dysfunkcí levé komory srdeční (end-diaastolický rozměr levé komory > 55 mm a ejekční frakce levé komory ≤ 35 %) a *současnou indikací k TKS*.
3. Srdeční selhání ischemické i neischemické etiologie funkční třídy NYHA III–IV, s významnou dilatací a systolickou dysfunkcí levé komory srdeční (end-diaastolický rozměr levé komory > 55 mm a ejekční frakce levé komory ≤ 35 %) a *indikací k implantaci ICD (4.14.1.–7.)*.
4. Srdeční selhání ischemické i neischemické etiologie, funkční třídy NYHA III–IV, s významnou dilatací a systolickou dysfunkcí levé komory srdeční (end-diaastolický rozměr levé komory > 55 mm a ejekční frakce levé komory ≤ 35 %) *s permanentní fibrilací síní v případě rozšíření komplexu QRS ≥ 120 ms a vyčerpání možností standardní terapie, nebo při jakékoli šíři komplexu QRS při indikaci k ablací AV junkce*.
5. Indikace k SRL a současnému *kardiochirurgickému výkonu, kdy lze implantovat levokomorovou elektrodu na laterální stěnu levé komory peroperačně*.

Příloha 1: Tabulka indikací k CRT z doporučení ČKS.^[17]