

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. lékařská fakulta



Aktivační sekvence při poruchách komorového vedení a různých typech komorové stimulace

MUDr. Petr Peichl

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program v oboru: Fyziologie a patologická
fyziologie člověka

Praha 2005

Disertační práce byla vypracována v rámci doktorského studijního programu v oboru Fyziologie a patologická fyziologie člověka na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze.

Uchazeč: MUDr. Petr Peichl
Školitel: prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.
přednosta Kliniky kardiologie, IKEM, Praha
Adresa: Klinika kardiologie, IKEM
Videňská 1958/9, Praha 4, 140 21

Předseda OR: Prof. MUDr. Stanislav Trojan, DrSc.
Fyziologický ústav 1. LF UK

Oponenti: prof. MUDr. Jan Lukl, CSc.
přednosta I. Interní kliniky LF UP a FN, Olomouc
prof. MUDr. Jan Janoušek, PhD.
Kardiocentrum Motol, Praha
MUDr. M. Táborský, CSc.
Nemocnice Na Homolce, Praha

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne vhodin před komisí pro obhajoby
kandidátských disertačních prací.

S disertací je možno se seznámit na děkanátu 1. lékařské fakulty UK, Kateřinská 32, Praha 2.

Obsah

	Strana
1. Úvod	4
2. Cíle disertační práce	8
3. Metodika	8
4. Výsledky	9
5. Diskuse	14
6. Závěry	15
7. Summary	16
8. Literatura	17
9. Seznam vlastních prací	19

1. Úvod

Chronické srdeční selhání vzniká na podkladě poruchy systolické a/nebo diastolické funkce srdečních oddílů, kterou doprovází reakce celého organismu zprostředkovanou především neurohumorálními mechanizmy. Toto porušení funkce je obvykle spojeno s dilatací srdce a poruchami síňového a komorového vedení vzruchu. Dlouho byly tyto změny považovány pouze za epifenomén srdečního selhání, v poslední době však řada studií dokumentovala nepříznivé hemodynamické následky ztráty synchronní kontrakce, které přispívají k dalšímu zhoršování srdeční funkce. V uplynulém desetiletí došlo k rozvoji nové nefarmakologické léčebné metody, tzv. srdeční resynchronizační terapii, která má za cíl obnovení synchronizované srdeční kontrakce.

V současné době existuje již řada důkazů, že resynchronizační terapie u pacientů se srdečním selháním a poruchami nitrokomorového vedení vede k úpravě subjektivních příznaků (zlepšení symptomů a kvality života) i objektivních parametrů (zlepšení systolické funkce levé komory). Přes tyto příznivé výsledky u části pacientů ke zlepšení nedojde a některé otázky týkající se resynchronizační terapie zůstávají otevřeny. Jde především o indikační kritéria pro výběr vhodných kandidátů, stanovení role různých stimulačních režimů (biventrikulární, levokomorová či pravokomorová bifokální stimulace) v rámci resynchronizace, určení „optimální“ polohy levokomorové elektrody a patofyziologických mechanismů odpovídajících za hemodynamické zlepšení.

Rozvoj resynchronizační terapie proto vedl k obnovení zájmu o studium poruch komorového vedení u pacientů se srdečním selháním. Předložená disertační práce sestává ze souboru publikací, které se zabývají poruchami vedení, změnami aktivační sekvence při různých stimulačních režimech a hemodynamickým efektem resynchronizační léčby.

1.1 Poruchy nitrokomorového vedení - historický a současný pohled

Metody popisující elektrickou aktivační sekvenci

K mapování šíření srdeční elektrické aktivační sekvence byla použita celá řada technik. Nejjednodušší metodou je tradiční elektrokardiografie (EKG), ze které vychází další metody využívající k rekonstrukci propagace aktivační vlny matematické algoritmy: např. sledování průběhu srdeční osy - vektorografie¹ nebo záznam potenciálů z celého hrudníku ve formě „body surface mapping“². Obecně jsou však neinvazivní mapovací techniky limitovány jejich prostorovou rozlišovací schopností v určení místa vzniku elektrické informace. Detailní popis průběhu aktivační sekvence v lidském modelu umožnily až invazivní metody záznam signálů přímo z endokardu či epikardu.

Mezi první pionýrské práce popisující šíření aktivační sekvence přímo na lidském srdci patří studie Durrera a spol. z počátku 70.let³, který popsal šíření aktivační sekvence na preparátech perfundovaných srdcí u obětí neštěstí. V 80.letech přineslo další poznatky intraoperační mapování v průběhu kardiologických výkonů. Pomocí speciální sítě s elektrodami, která se převlékla přes srdce, bylo studováno šíření epikardiální aktivační sekvence⁴⁻⁶. Rozvoj katetrizačních technik a endokardiální mapování přinesly další znalosti o poruchách nitrokomorového vedení⁷⁻¹⁰ a současné mapovací systémy umožňují rekonstrukci trojrozměrných modelů srdečních dutin se zobrazením propagace aktivační sekvence^{11,12}.

Faktory ovlivňující rychlost šíření vzruchu v srdečních komorách

1. Srdeční svalovina tvoří trojrozměrnou strukturu, která má odlišné vlastnosti vedení jak napříč srdeční stěnou (mezi endokardem a epikardem), tak v jednotlivých srdečních segmentech. Vedení vzruchu je proto i za normálních okolností anisotropní a rychlost šíření aktivační vlny ovlivňují 4 hlavní faktory:
2. Zatímco vedení buňkami převodního systému je rychlé (3-4m/s)¹³, vedení ve vlastním pracovním myokardu je pomalejší (0,3-1m/s)¹⁴. Při poškození Purkyňových buněk dochází k šíření aktivační vlny především vlastním myokardem, a tedy nejméně čtyřikrát pomaleji.
3. Rozložení buněk převodního systému je v srdečních komorách nerovnoměrné, např. v inferobasální oblasti levé komory je jejich hustota relativně nízká, což může vysvětlovat obvykle pouze malou poruchu nitrokomorového vedení u pacientů po spodním infarktu myokardu⁵.
4. Vedení vzruchu je zhruba dvakrát rychlejší ve směru svalových vláken než napříč¹⁴. Architektura srdečních vláken v lidském srdci je přitom komplexní. Longitudinální vlákna

jsou uložena subendokardiálně a subepikardiálně; cirkulárně orientována vlákna pak především ve střední části srdeční stěny a basálních segmentech¹⁵.

5. Vedení v subendokardiálních svalových vláknech je rychlejší než ve zbytku svaloviny srdečních komor, a to i v případě, že nejsou součástí převodního systému¹⁶. Rozdíly v rychlosti šíření vzruchu mohou podmiňovat pomalejší aktivaci levé komory při epikardiální stimulaci v porovnání se stimulací endokardiální¹⁷.

Normální sekvence aktivace srdečních komor a anatomie převodního systému

Normální aktivací sekvence srdečních komor začíná převedením elektrického impulsu z atrioventrikulárního (AV) uzlu na Hisův svazek. Ten se dále rozděluje na pravé a levé Tawarovo raménko, které se dále větví na jednotlivé fascikly. Ty se nakonec rozbíhají do sítě subendokardiálně umístěných Purkyňových vláken. Porucha kterékoliv části tohoto systému (AV uzlu, Hisova svazku, fascikulů a distální sítě Purkyňových buněk) vede k specifickým změnám v aktivací sekvenci a k prodloužení nitrokomorového vedení.

Tradičně se u normálních jedinců popisují tři hlavní svazky komorového převodního systému (pravý, levý přední a zadní fascikl). Část levého fasciklu ale může samostatně aktivovat mezikomorové septum a někteří autoři proto uvádí fascikl čtvrtý¹⁸. Pravé Tawarovo raménko je anatomicky velmi dobře definovaná struktura probíhající z nitrokomorového septa svalovým snopcem „moderator band“ na přední stěnu pravé komory. Levostranná raménka, zvláště levý zadní svazek, mají spíše vějířovitý průběh^{19,20}.

Během normálního stahu dochází k synchronní a rychlé aktivaci obou srdečních komor, přičemž aktivace levé komory předchází pravou (asi o 10ms) a elektrický impuls se šíří od endokardu k epikardu. V levé komoře se začíná aktivací vlna šířit ze tří míst (spodní část středního septa, midseptum a přední stěna v blízkosti úponu papilárního svaly), které odpovídají terminálním zakončením větví levého raménka Tawarova. Z těchto míst se poté aktivací vlna šíří radiálně a srdeční hrot a laterální stěna levé komory jsou aktivovány nejpozději (jejich aktivace koinciduje s terminální částí QRS komplexu⁷). V pravé komoře dochází k radiálnímu šíření z mezikomorového septa a přední stěny (místa úponu moderator band). Aktivace srdečního septa probíhá z levého raménka Tawarova, což na EKG odpovídá negativní deflexi iniciální části QRS komplexu ve svodech I a aVL (septální q).

Poruchy nitrokomorového vedení

K rozšíření QRS komplexu u poruch nitrokomorového vedení dochází ze dvou základních důvodů. Jednak může poškození specializovaných buněk převodního systému na úrovni srdečních komor vést ke zpomalení vedení uvnitř vlastní srdeční dutiny, druhým důvodem může být porušená synchronie aktivace obou komor (aktivace jedné komory je opožděna oproti druhé o časový interval odpovídající převedení vzruchu mezikomorovým septem)²¹.

Poruchy vedení tvoří typické změny morfologie komplexu QRS na 12-svodovém EKG, které umožnily vytvoření kritérií charakterizujících „blokádou“ vedení jednotlivými fascikly²². Přestože termín „blokádou“ patří ke standardní terminologii, ve skutečnosti může jít jen o relativní poruchu. Vedení poškozeným fasciklem může být pouze zpomalené, a proto se na aktivací sekvenci uplatní jen částečně. Zvláště u komplexních poruch vedení dochází k fúzi aktivace z různých částí převodního systému, takže výsledkem mohou být často až bizarní morfologie QRS komplexů na povrchovém EKG. Vedle poruch vedení proximálním převodním systémem je výsledná aktivací sekvence významně ovlivněna charakterem postižení myokardu.

Rozdělení poruch nitrokomorového vedení

Poruchy vedení pravého raménka Tawarova je možné rozdělit podle místa bloku vedení na tři typy: proximální, distální a terminální. V prvním případě je blokádou na úrovni Hisova svazku. Jde o nejčastější typ blokady pravého raménka (BPRT), který vytváří charakteristický obraz na povrchovém EKG²³. Při endokardiálním mapování chybí časná aktivace volné stěny pravé komory, pravostranná část mezikomorového septa a zbytek komory jsou aktivovány opožděně z levého raménka. U distální BPRT je zachována časná aktivace pravostranné části mezikomorového septa a je porušeno pouze vedení přes „moderator band“ na volnou stěnu pravé komory. Tento typ poruchy byl zatím popsán jen u pacientů, u kterých byl tento svalový snopec přerušen během chirurgického výkonu (např. při korekci vrožené srdeční vady). Terminální BPRT je druhým nejčastějším typem poruchy. Vedení proximálním převodním systémem je zachováno včetně časné aktivace septa a volné stěny pravé

komory a porucha je lokalizována distálněji uvnitř pravé komory. Příkladem může být jizva po ventrikulotomii u pacientů po korekci Fallotovy tetralogie²⁴, která představuje linii bloku pro šíření aktivace, nebo izolované prodloužení šíře QRS v pravostranných hrudních svodech (někdy až ve formě samostatného kmitu - tzv. epsilon vlny) u pacientů s arytmogenní dysplazií pravé komory, které je způsobeno pomalým šířením vzruchu v myopaticky změněné pravé komoře.

Poruchy vedení v levé komoře nejsou tak přesně definovány a termín blokádou levého raménka Tawarova (BLRT) zahrnuje široký soubor poruch, které mají společně zpomalené vedení mezikomorovým septem (mezikomorové zpoždění). U kompletní BLRT je mezikomorové septum aktivováno z pravé komory (na EKG absence septálního q ve svodech I a aVL) a aktivace levé komory je zpožděna o 52±17ms⁸. Rychlost a charakter další aktivace je potom závislá na typu postižení myokardu. U pacientů s BLRT bez organického postižení nebo s dilatační kardiomyopatií je šíření aktivací vlny homogenní, naproti tomu u pacientů po infarktu myokardu je šíření aktivací vlny heterogenní a závisí na velikosti a lokalizaci jizvy^{9,25}.

BLRT se tradičně rozděluje podle směru srdeční osy na EKG²⁶. U nekomplikované blokady je osa v rozmezí -30° až + 105°, větší rotace srdeční osy doleva obvykle svědčí pro závažnější postižení levé komory. BLRT s rotací srdeční osy doprava je velmi vzácná, většinou se objevuje pouze intermitentně a může souviset s přetížením pravé komory²⁷. Při podrobnějším mapování byla však nalezena pouze malá korelace mezi sklonem srdeční osy a aktivací sekvencí⁸, což je pravděpodobně způsobeno nízkou rozlišovací schopností klasického EKG a řadou faktorů, které mohou ovlivňovat výsledný vektor srdeční osy. Obdobně nebyla nalezena souvislost mezi směrem srdeční osy u BLRT a systolickou funkcí levé komory²⁸.

Vliv typu základního postižení myokardu na charakter aktivací sekvence

Ischemická choroba srdeční (ICHS) a především jizvy po infarktu myokardu vedou k lokalizovanému zpomalení šíření aktivací vlny. Hatala a spol.²⁹ popisují ve své práci tři různé typy aktivací sekvence v závislosti na poloze infarktu myokardu. U pacientů s infarktem myokardu spodní stěny bylo zjištěno „radiální šíření vzruchu“, kdy aktivací vlna vynechává pouze spodní stěnu a jinak je její průběh velmi podobný jako při normální aktivací sekvenci. Šíření „proti směru hodinových ručiček“ bylo typické pro pacienty s předním infarktem myokardu. Přední stěna díky přítomnosti jizevnaté tkáně fungovala jako blok vedení vzruchu a levá komora byla aktivována nejprve přes spodní stěnu proti směru hodinových ručiček k laterální stěně a laterální straně jizvy. U pacientů po vícečetných infarktech myokardu se pak aktivace šířila přes oblasti pomalého vedení a nejpozdější aktivace byla lokalizována variabilně, nejčastěji na laterální stěně.

Pacienti s dilatační kardiomyopatií (DKMP) představují naproti tomu typ difúzního poškození, kde je porucha vedení homogenní a výsledný charakter aktivace je ovlivněn především mírou myogenního poškození a dilatací srdečních oddílů.

Vztah poruch nitrokomorového vedení a mechanické funkce levé komory

Dlouhou dobu byly považovány poruchy nitrokomorového vedení za epifenomén dilatace srdce. V současné době však již existuje řada důkazů, že porušení synchronní aktivace nepříznivě ovlivňuje srdeční výkon a tím dále přispívá k progresi srdečního postižení³⁰. Šíře komplexu QRS, která odráží celkovou míru nitrokomorového vedení, je významný rizikový faktor nepříznivě ovlivňující mortalitu u pacientů s chronickým srdečním selháním³¹.

Nekoordinovaná srdeční kontrakce má za následek abnormální regionální napětí ve stěně. V okamžiku kontrakce časné aktivovaných srdečních segmentů je v komoře minimální napětí a rychlé systolické zkrácení v dané oblasti není následováno vzestupem tlaku, protože ostatní oblasti komory jsou inaktivní. Pozdě aktivované okřsky jsou tak vystaveny pasivní distenzi a při kontrakci pracují s větším předtížením. V pozdní systolické fázi dochází naopak k distenzi časné aktivovaných segmentů. Ty pak slouží jako nitrokomorový rezervoár pro krev, která by byla jinak vypuzena z levé komory. Výsledkem je tedy vlastně přelévání kontrakce z jedné části komory do druhé.

Porušená synchronie srdeční kontrakce má však i důležité důsledky pro metabolismus a energetickou spotřebu myokardu. Předčasně aktivované segmenty mají sice menší spotřebu energie, tu však využívají neefektivně, protože jejich kontrakce nevede k vzestupu nitrokomorového tlaku. Pozdě aktivované segmenty vykonávají naopak větší práci s vyšší energetickou spotřebou, což vede ke kompenzatorní asymetrické hypertrofii. Alterace geometrie levé komory a opožděná aktivace

laterálního papilárního svalu navíc zhoršují mitrální regurgitaci a nehomogenní depolarizace a repolarizace může působit proarytmicky.

Vedle poruch vedení lokalizovaných na úrovni srdečních komor však může hrát významnou roli i porušení mezikomorové synchronie (především časnější aktivace pravé komory před levou). To vede k předčasnému vzestupu tlaku v pravostranných oddílech a přesunu mezikomorového septa do levé komory (*paradoxní pohyb septa*) a tím dále ke zhoršení plnění komor, především u pacientů s vyjádřenou diastolickou dysfunkcí levé komory³².

Abnormální aktivace tak vede k významnému snížení ejekční frakce, zvýšení objemu na konci diastoly, zvýšení energetické spotřeby a zhoršení stupně mitrální regurgitace^{33,34}.

1.2 Srdeční resynchronizační terapie a teoretická východiska disertační práce

Srdeční resynchronizační terapie má za cíl úpravu zmíněných nitro- a mezikomorových poruch vedení a obnovu synchronní srdeční kontrakce. Principem resynchronizační terapie je vytvoření „elektrického bypassu“ stimulací pozdně aktivovaného segmentu (nejčastěji laterální stěny levé komory). Srdeče pak aktivováno ze dvou samostatných aktivacích vln (jedna vychází z převodního systému a druhá z místa uložení stimulační elektrody), které poté v levé komoře fúzí.

První zprávy popisující příznivý hemodynamický efekt levokomorové stimulace jsou již z roku 1983³⁵, trvalo však dalších 13 let než se objevily první práce popisující tento jev systematicky³⁶. Od té doby prokázala řada hemodynamických studií, že resynchronizační terapie významně zvyšuje srdeční výdej, systolický tlak a snižuje tlak v zaklínění. Tento efekt vede navíc k současnému snížení energetické spotřeby myokardu³⁷ a sympatické aktivity³⁸.

Tyto hemodynamické studie byly následovány studii klinickými. Do současné doby byla dokončena řada randomizovaných, placebem kontrolovaných studií posuzující efekt resynchronizace u pacientů se srdečním selháním: PATH-CHF trial³⁹, MUSTIC⁴⁰, MIRACLE⁴¹ a COMPANION⁴². Tyto prokázaly dlouhodobě přetrvávající příznivý efekt na symptomatologii, toleranci zátěže a kvalitu života. Studie COMPANION navíc naznačila, že resynchronizační léčba může významně snížit mortalitu u pacientů se srdečním selháním. Tato hypotéza byla pak potvrzena v nedávno publikované studii CARE-HF⁴³, která randomizovala 813 pacientů k optimální farmakoterapii nebo resynchronizační léčbě. Druhá skupina měla statisticky významně lepší přežití a důležité je, že příznivý efekt resynchronizace se projevil i přes optimální farmakologickou terapii v obou skupinách.

V současné době je standardem resynchronizační léčby tzv. biventrikulární stimulace – simultánní aktivace obou srdečních komor (nejčastěji pomocí jedné elektrody zavedené do pravé komory a druhé do větve koronární žíly na laterální stěnu levé komory). Vedle tohoto „zlatého“ standardu může být korekce komorové dyssynchronie dosaženo i jinými typy kardiostimulace. Akutní hemodynamické studie popisující vliv různých stimulačních režimů na srdeční výdej ukázaly, že téměř podobného akutního hemodynamického zlepšení lze dosáhnout pomocí stimulace pouze levé komory^{44,45}. Jiní autoři naopak navrhli tzv. pravokomorovou bifokální stimulaci⁴⁶ (tj. simultánní stimulace ze dvou elektrod - v hrotu a ve výtokovém traktu pravé komory), která je technicky jednodušší ale zřejmě méně účinnější alternativou biventrikulární stimulace.

Klíčovou otázkou resynchronizace zůstávají kritéria volby vhodných kandidátů. Jedním z nejčastěji používaných parametrů v klinických studiích je šíře komplexu QRS na 12-svodovém EKG (QRS > 120 až 150ms)⁴⁰⁻⁴². Současná praxe však ukazuje, že při použití pouze tohoto kritéria nedojde u 20-30% pacientů po zavedení resynchronizace k požadovanému zlepšení⁴¹. Jasná není ani role alternativních stimulačních režimů (levokomorové či pravokomorové bifokální) nebo „optimální“ polohy stimulačních elektrod. Proto se v současné době rozvíjí řada metod ke kvantifikaci mechanické dyssynchronie. Mezi nejdůležitější patří především hodnocení echokardiografických parametrů a tzv. TDI (tissue doppler imaging), který umožňuje přesnou kvantifikaci časování a rychlosti kontrakce jednotlivých srdečních segmentů⁴⁷⁻⁴⁹. Mezi další metody patří magnetická rezonance⁵⁰ či radionuklidové techniky⁵¹.

Dosud řada studií popisovala změny elektrické aktivací sekvence u zvířat či v lidském modelu, avšak souhrnná práce charakterizující poruchy nitrokomorového vedení a změny aktivací sekvence při různých typech stimulace, které potenciálně představují základ k pochopení mechanismů podmiňující efekt resynchronizační léčby, prozatím chybí.

2. Cíle disertační práce

Disertační práce vychází ze 4 samostatných prací a má za cíl popsat faktory ovlivňující aktivací sekvence srdečních komor při poruchách vedení a různých stimulačních režimech. Tato data by měla přispět k stanovení kritérií pro výběr kandidátů resynchronizační terapie.

Základní cíle jednotlivých prací:

- popsat princip a možnosti použití elektroanatomického mapovacího systému
- charakterizovat pomocí elektroanatomického mapovacího systému spektrum poruch komorového vedení u pacientů potencionálně vhodných k resynchronizační terapii, a to s ohledem na etiologii srdečního selhání a morfologii QRS na EKG
- analyzovat změny aktivací sekvence při různých typech komorové stimulace
- ověřit pomocí zátěžové echokardiografie, zda odlišný charakter aktivace u pacientů s ICHS a DKMP má vliv na efekt resynchronizační terapie

3. Metodika

Koncept elektroanatomického mapování

První publikací¹¹ uvedenou v disertační práci je přehledný článek o principech a možnostech klinického využití elektroanatomického mapovacího systému CARTO (firma Biosense-Webster)⁵². Ačkoliv koncept CARTO systému vychází z konvenčních invazivních katetizačních technik, jeho hlavní výhoda spočívá v tom, že dokáže provést trojrozměrnou anatomickou rekonstrukci srdečního oddílu spolu se zobrazením šíření aktivací sekvence. Na rozdíl od klasického elektrofyziologického mapování navíc nevyužívá k vizualizaci polohy katetru skioskopii. Při výkonu jsou pod pacientem umístěny cívky, které vytváří nízkoe energetická magnetická pole. V hrotu mapovacího katetru je umístěn miniaturní senzor, který snímá tato magnetická pole a z jejich charakteristik dokáže systém vypočítat přesnou polohu hrotu katetru v prostoru. Přesnost v určení polohy katetru je přitom 1 mm.

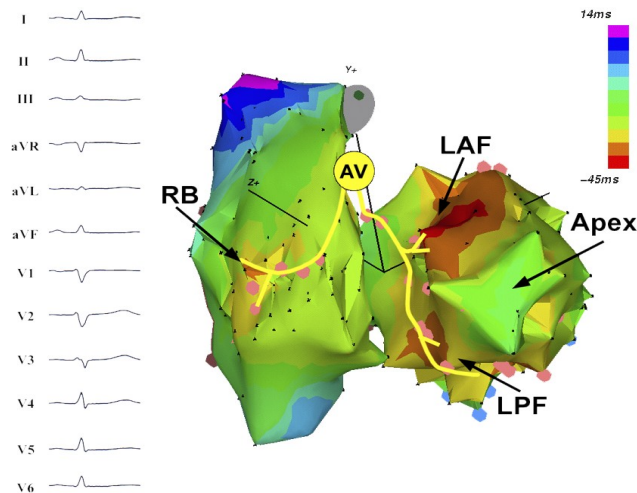
V průběhu mapování (např. při mapování levé komory je katetr zaveden retrogradně přes femorální tepnu do levé komory) se hrot katetru dotýká postupně různých oblastí srdeční dutiny a systém zaznamenává s polohou každého bodu také lokální elektrogram. Získáním každého dalšího bodu se postupně vytváří v reálném čase trojrozměrná anatomická mapa. Každému bodu přitom přináší specifická hodnota tzv. lokálního aktivací času (tj. intervalu mezi počátkem lokálního elektrogramu v daném bodě a zvolenou časovou referencí – např. začátek komplexu QRS).

Geometrická rekonstrukce mapované dutiny probíhá v reálném čase a získanou mapu lze v průběhu mapování libovolně otáčet v prostoru. Systém přitom dovoluje získaná data průběžně editovat a upravovat. Lokální aktivací časy jsou barevně kódovány a superpozicí příslušných barev na anatomickou mapu vzniká elektroanatomická *aktivační mapa* (Obrázek 1). Po dokončení mapy lze animovat šíření elektrické aktivace v podobě dvoubarevné *propagační mapy* (Obrázek 2), přitom lze sledovat elektrickou aktivaci v podobě pohybující se červené vlny v čase. Elektroanatomická mapa dovoluje zobrazit též amplitudy jednotlivých lokálních elektrogramů, a tak konstrukci *voltážové mapy* (Obrázek 3). Kombinace uvedených map tedy dovoluje určení přesné aktivací sekvence (průběhu depolarizace) srdečních komor a zároveň rozlišení mezi normálním myokardem (vysoká voltáž) a jizevnatou tkání (nízká nebo chybějící voltáž).

Obrázek č. 1.

Normální aktivace

Endokardiální aktivační mapa obou srdečních komor zobrazující průběh depolarizace u pacienta bez poruchy vedení. Lokální aktivační čas je barevně kódován podle barev světelného spektra, místa s nejčasnější aktivací jsou znázorněna červenou, s nejpozdější fialovou barvou. Za normálních podmínek je srdce aktivováno ze tří míst (laterální stěna pravé komory, septální endokard), která odpovídají zakončení fasciкул, nejpozději je aktivována laterální stěna levé komory a výtokový trakt pravé komory. Zkratky: RB–pravý fasciкул; LAF–levý přední fasciкул; LPF–levý zadní fasciкул.



4. Výsledky

4.1 Spektrum poruch nitrokomorového vedení u pacientů vhodných k resynchronizační terapii

Jedním z prvních kritérií pro výběr kandidátů vhodných k resynchronizační terapii byla šíře komplexu QRS na 12-svodovém EKG. Novější data však naznačují, že tento parametr má v predikci responderů resynchronizační terapie pouze omezenou předpovědní hodnotu⁵³. Protože je rozlišovací schopnost standardního EKG v popisu komplexních poruch vedení omezená, bylo cílem druhé práce⁵⁴ detailně analyzovat spektrum poruch nitrokomorového vedení u pacientů vhodných k resynchronizační terapii pomocí elektroanatomického mapovacího systému.

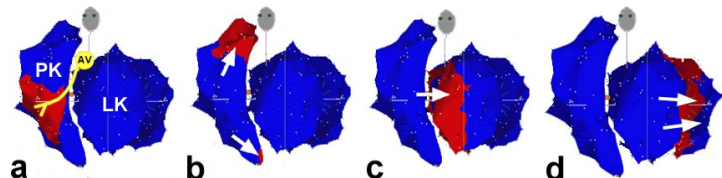
Práce zahrnovala 26 pacientů (průměrný věk 62±9 let) s chronickým srdečním selháním a QRS komplexem širším než 130ms. U 12 pacientů byla etiologií srdečního selhání dilatační kardiomyopatie, u zbývajících 14 ischemická choroba srdeční. U všech pacientů bylo provedeno elektroanatomické mapování obou srdečních komor a na základě získaných dat byly popsány charakteristické endokardiální aktivační sekvence pro jednotlivé typy poruch nitrokomorového vedení:

A) Typická BLRT

Endokardiální aktivační sekvence odpovídající typické blokádě levého raménka Tawarova (BLRT) byla přítomna u 9 pacientů. U BLRT začíná depolarizace srdce na pravé straně mezikomorového septa a přilehlé přední stěně pravé komory a následně se šíří pomalu přes septum na levou komoru, jejíž aktivace byla významně opožděna (o 64±12ms). Trvání aktivace levé komory byla potom variabilní v závislosti na její velikosti a míře poškození.

Obrázek č. 2. BLRT

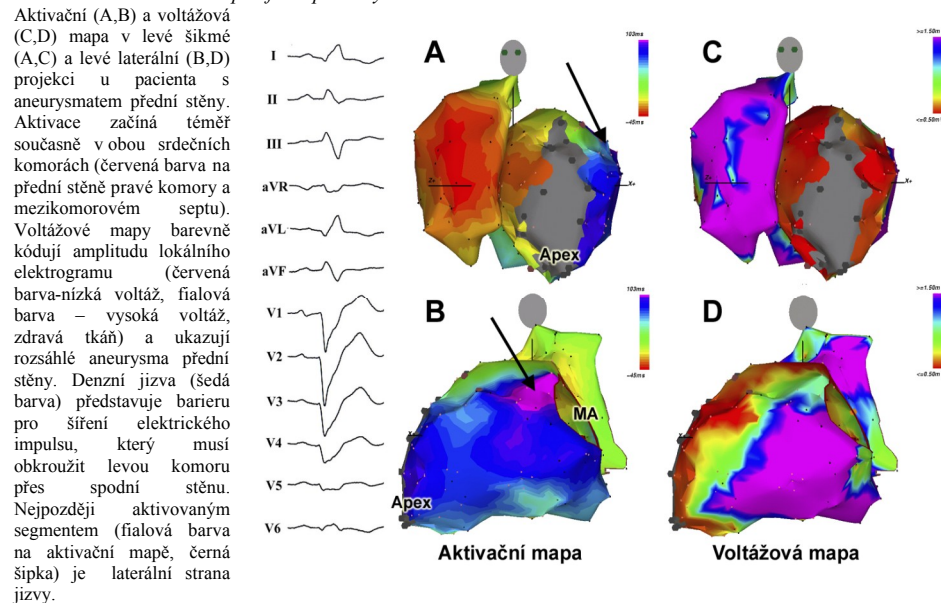
Propagační endokardiální mapy srdečních komor v levé šikmé projekci při BLRT (a-d).



B) Nespecifická porucha nitrokomorového vedení

U pacientů s ICHS odpovídala morfologie QRS na EKG nejčastěji nespecifické poruše nitrokomorového vedení a endokardiální aktivace probíhala u těchto pacientů velmi variabilně (Obrázek 3). Na rozdíl od typické BLRT byla levá komora aktivována často současně s pravou komorou (nebylo přítomno mezikomorové zpoždění) a dominující poruchou bylo zpomalení vedení v levé komoře. I přes uvedenou endokardiální aktivační sekvenci s minimálním mezikomorovým zpožděním, odpovídala u 3 pacientů morfologie QRS na 12-svodovém EKG kritériím typické BLRT.

Obrázek č. 3 Příklad nespecifické poruchy nitrokomorového vedení



C) Bifascikulární blokáda

Aktivační sekvence odpovídající BPRT byla přítomna u 7 pacientů a u všech byla kombinována s levým předním hemiblokem. Aktivační sekvence začínala na spodní stěně levé komory, endokard pravé komory byl aktivován se zpožděním 46±17ms. Nejpozději byla aktivována v pravé komoře oblast při trikuspidálním anulu či ve výtokovém traktu, v levé komoře byla nejpozději aktivována přední stěna. U většiny pacientů jsme vedle poruchy BPRT pozorovali i významnou poruchu vedení levou komorou, její přítomnost však byla „maskována“ na EKG opožděnou aktivací pravé komory při BPRT (Obrázek 4).

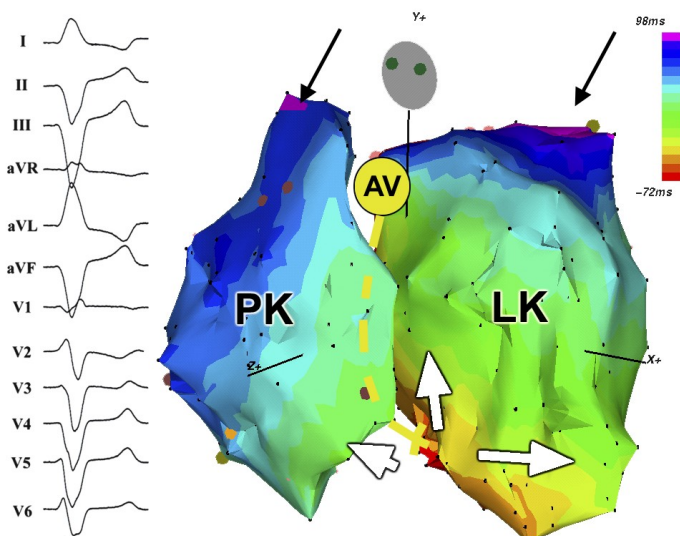
Endokardiální mapování prokázalo významný vliv etiologie srdečního selhání na charakter šíření aktivační sekvence. U pacientů s DKMP byl průběh endokardiální aktivační sekvence homogenní a její průběh bylo možno většinou předpovídat z EKG. Naproti tomu u pacientů s ICHS bylo šíření elektrické aktivace heterogenní, podle velikosti a uložení jizev po infarktu myokardu. Morfologie komplexu QRS na EKG většinou nedovolovala přesnější charakteristiku a odpovídala nejčastěji nespecifické poruše nitrokomorového vedení. Významnější poruše vedení v levé komoře u pacientů s ICHS také odpovídalo celkově delší trvání aktivace levé komory v této skupině v porovnání s DKMP (115±21ms vs 134±23ms, p<0.05). Obdobně byla nalezena korelace mezi objemem levé komory a dobou trvání endokardiální aktivace pouze u pacientů s DKMP (r²=0.567, p<0.05).

Práce dále ukázala variabilitu místa uložení nejpozději aktivovaného segmentu v levé komoře, který představuje místo největší dyssynchronie a tedy teoreticky “optimální” pozici pro umístění stimulační elektrody. Nejpozději aktivovaným segmentem byla nejčastěji laterální stěna levé komory u BLRT, přední stěna u bifascikulární blokády. U pacientů s ICHS však bylo místo nejpozději aktivace dále modifikováno umístěním jizev po infarktu myokardu.

Obrázek č. 4.

Bifascikulární blokáda

Obrázek ukazuje aktivační mapu srdečních komor při BPRT a levé přední hemiblokádě. Aktivace vychází ze spodní stěny levé komory ze zakončení levého zadní fasciklu. Vedle BPRT je přítomna významná porucha vedení v levé komoře, protože nejpozději aktivovanou oblastí (fialová barva – černé šipky) není jen výtokový trakt pravé komory, ale i přední stěna levé komory.



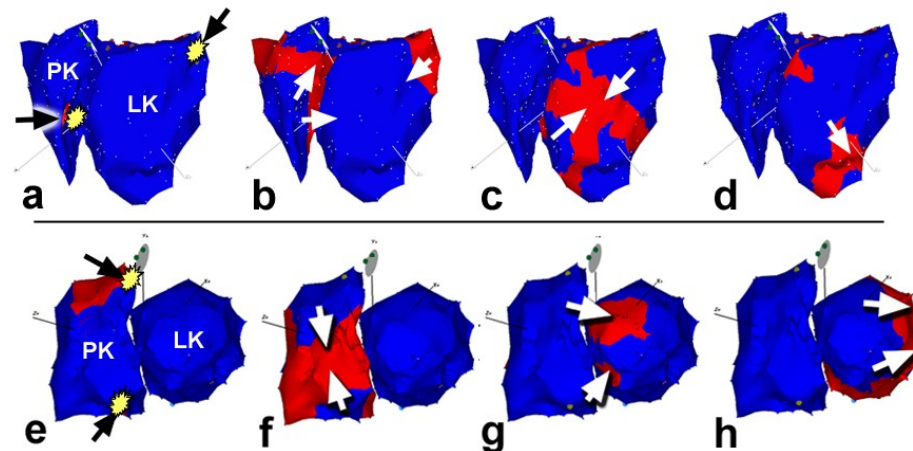
4.2 Aktivační sekvence srdečních komor během rozdílných stimulačních režimů

Cílem třetí práce⁵⁵ bylo popsat charakteristické aktivační sekvence a kvantifikovat míru mezikomorové a nitrokomorové elektrické dyssynchronie při různých stimulačních režimech. Práce zahrnovala 20 pacientů (průměrný věk $59,6 \pm 8$ let) se srdečním selháním, kteří byli randomizováni k jednomu z následujících stimulačních režimů: biventrikulární, levokomorové či pravokomorové bifokální stimulaci. Pomocí mapovacího systému pak byla získána endokardiální aktivační mapa obou srdečních komor při spontánním rytmu (poruše nitrokomorového vedení či stimulaci z hrotu pravé komory v případě kompletní AV blokády) a při studovaném stimulačním režimu. Při biventrikulární stimulaci byly elektrody endovasálně zavedeny do hrotu pravé komory a retrográdně do větve koronární žíly na laterální stěnu levé komory. Při levokomorové stimulaci byla aktivována pouze elektroda na laterální stěně levé komory. Při bifokální pravokomorové stimulaci byly elektrody umístěny v hrotu a ve výtokovém traktu pravé komory. Mapování bylo dále provedeno u 4 pacientů bez organického srdečního onemocnění s normální šíří QRS komplexu.

Mapování prokázalo, že pouze biventrikulární stimulace je spojena s komplexní změnou aktivační sekvence (Obrázek 5), významným zkrácením doby aktivace levé komory a zkrácením mezikomorového zpoždění (interval mezi začátkem endokardiální aktivace levé a pravé komory). Levokomorová stimulace vedla k obdobným změnám pouze v přítomnosti fúze se spontánní aktivací mezikomorového septa (Obrázek 6). Naproti tomu pravokomorová bifokální stimulace vedla výlučně k částečnému zkrácení intervalu aktivace levé komory, který byl vyvážen prodloužením mezikomorového zpoždění a výsledná aktivační sekvence připomínala blokádu levého raménka Tawarova (aktivace levé komory ve směru septum – laterální stěna, Obrázek 5). Studie dále potvrdila, že stimulace z hrotu pravé komory vede k největší míře mezi- a nitrokomorové dyssynchronie. Souhrn průměrných intervalů pro jednotlivé stimulační režimy je zobrazen na Obrázku 7.

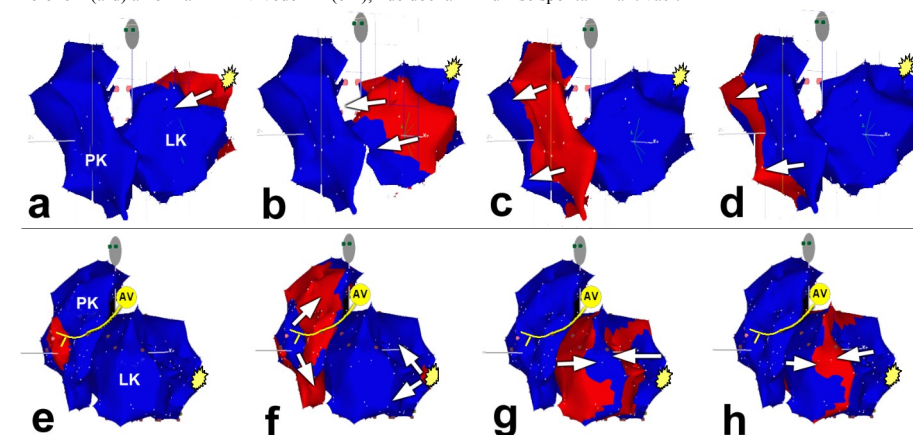
Obrázek č.5. Pravokomorová bifokální a biventrikulární stimulace

Propagační endokardiální mapa obou srdečních komor při biventrikulární (a-d) a pravokomorové bifokální stimulaci (e-h). Černé šipky ukazují umístění stimulačních elektrod.



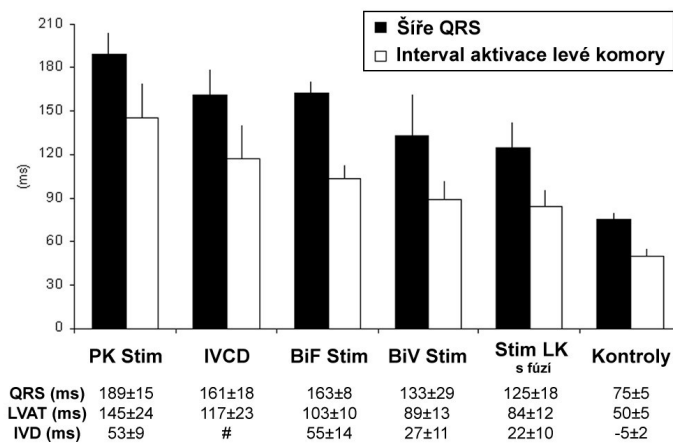
Obrázek č. 6. Levokomorová stimulace s fúzí a bez fúze

Propagační mapa obou srdečních komor při levokomorové stimulaci u pacienta s kompletním AV blokem (a-d) a normálním AV vedením (e-h), kde dochází k fúzi se spontánní aktivací.



Obrázek č. 7. Souhrn parametrů elektrické dyssynchronie

Vztah mezi šíří QRS komplexu a trváním aktivace levé komory (LVAT) při různých stimulačních režimech a při poruchách nitrokomorového vedení (IVCD). Zkratky: PK Stim - stimulace hrotu pravé komory; BiF Stim - pravokomorová bifokální stimulace; BiV Stim - biventrikulární stimulace; LK Stim - levokomorová stimulace; IVD - mezikomorové zpoždění.

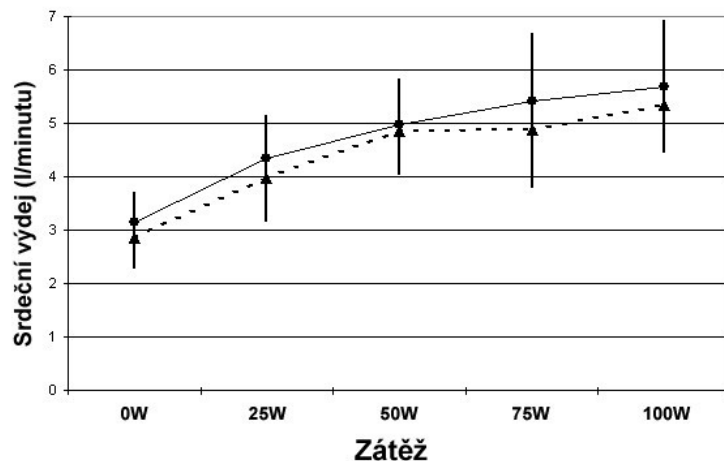


4.3 Hemodynamický efekt biventrikulární a levokomorové stimulace u pacientů se srdečním selháním posuzovaný pomocí zátěžové echokardiografie

Poslední studie⁵⁶ srovnávala hemodynamický efekt biventrikulární a levokomorové stimulace pomocí zátěžové echokardiografie. Studie zahrnovala 26 pacientů (průměrný věk 60.9±8 let) se srdečním selháním, u kterých byl implantován kardiostimulátor s možností biventrikulární i levokomorové stimulace. Pacienti byli randomizováni k zátěžovému vyšetření při jednom ze stimulačních režimů a opačnému režimu následující den. Srdeční výdej byl měřen dvourozměrnou Dopplerovskou echokardiografií pomocí tzv. VTI (velocity time integral – integrál průtokové křivky z výtokového traktu levé komory).

Obě skupiny se nelišily v srdeční frekvenci, tlaku nebo výši dosažené zátěže. Levokomorová stimulace vedla v klidu (3.2 ± 0.5 vs 2.8 ± 0.6 l/min, $p < 0.01$) a při nízké zátěži (4.4 ± 0.8 vs 3.9 ± 0.8 l/min při 25 W, $p < 0.05$) k vyššímu srdečnímu výdeji a tento efekt byl vyjádřen především u pacientů s DKMP. I na ostatních stupních zátěže byl sklon k vyšším hodnotám při levokomorové stimulaci, avšak tento rozdíl nedosáhl statistické významnosti. Analýza dat nezjistila významnou korelaci mezi srdečním výdejem a šíří QRS komplexu na EKG.

Obrázek č. 8. Hodnoty srdečního výdeje při biventrikulární (▲) a levokomorové stimulaci (●) v klidu a při zátěži.



5. Diskuse

5.1 Spektrum poruch nitrokomorového vedení u pacientů vhodných k resynchronizační terapii

Hlavní přínos práce spočívá v přesné charakteristice jednotlivých typů poruch nitrokomorového vedení. Ty se skládají z individuálně dlouhého mezikomorového (rozdíl mezi začátkem aktivací pravé a levé komory) a nitrokomorového (délka aktivace pouze levé komory) zpoždění. U pacientů s typickým BLRT dominovalo mezikomorové zpoždění vzruchu (pravá komora předcházela levou komoru), naproti tomu u pacientů s nespecifickou poruchou vedení byly obě komory aktivovány současně a dominovala porucha vedení v levé komoře.

Klinický význam uvedeného rozdělení na poruchy vedení s dominantním mezi- nebo nitrokomorovým zpožděním není zcela zřejmý. Řada nepříznivých hemodynamických důsledků BLRT je připisována mezikomorovému zpoždění (opožděné plnění levé komory za pravou), které vede k abnormálnímu tlakovému gradientu mezi levou a pravou komorou, porušenému pohybu mezikomorového septa, snížení ejekční frakce levé komory a zkrácení diastolického plnění^{33,57}. Podobně bývá popisován lepší efekt resynchronizace právě u pacientů s typickou BLRT. Jiní autoři však naopak zdůrazňují význam poruch s dominantním nitrokomorovým zpožděním⁵⁸.

Ačkoliv se charakter endokardiální aktivační sekvence jasně liší podle etiologie srdečního selhání, není uváděn rozdíl v účinnosti resynchronizace u pacientů s ICHS a DKMP⁵⁹. Vysvětlením tohoto zdánlivě překvapivého zjištění může být fakt, že z biventrikulární stimulace mohou profitovat pacienti s mezi- i nitrokomorovým zpožděním, protože dochází k úpravě obou těchto parametrů. Tomu odpovídá i práce Pěničky a spol.⁶⁰, který hodnotil pomocí pulsní tkáňové Dopplerovské echokardiografie mechanické mezi- a nitrokomorového zpoždění u pacientů podstupujících resynchronizační terapii. Důležitým zjištěním přítom bylo, že nejlepším prediktorem zlepšení u těchto pacientů byla kombinace (součet) obou těchto zpoždění a tento parametr přímo koreloval se zvýšením ejekční frakce a příznivým efektem na srdeční remodelaci.

5.2 Aktivační sekvence srdečních komor během rozdílných stimulačních režimů

Studie jasně ukázala, že biventrikulární stimulace (event. levokomorová stimulace s fúzí) vede ke komplexní změně aktivační sekvence a největší míře elektrické synchronie. Naproti tomu pravokomorová bifokální stimulace vede k významnému mezikomorovému zpoždění a proto nemůže být považována za ekvivalentní alternativu biventrikulární stimulace.

Jedním z hlavních originálních příspěvků uvedené studie je popis vlivu fúze spontánního vedení na aktivační sekvence při různých stimulačních režimech. Přítomnost fúze se zdá být klíčová pro levokomorovou stimulaci, nicméně se může na aktivační sekvenci podílet i v rámci biventrikulární stimulace, a to především u pacientů s basálně krátkých PQ intervalem. To může mít klinický význam, protože aktivace mezikomorového septa může být v případě fúze velmi variabilní.

5.3 Hemodynamický efekt biventrikulární a levokomorové stimulace u pacientů se srdečním selháním posuzovaný pomocí zátěžové echokardiografie

Výsledky studie potvrdily pozorování z hemodynamických prací, které prokazovaly lepší efekt levokomorové stimulace v porovnání s biventrikulární stimulací. Tento zdánlivě překvapivý výsledek může být vysvětlen jednak přítomností fúze se spontánním vedením, dále pak příznivým vlivem preexcitace levé komory na její diastolickou funkci (aktivace levé komory před pravou vede k jejímu většímu diastolickému plnění a vyššímu srdečnímu výdeji)⁶¹. Důležitým zjištěním studie je také absence korelace mezi šíří QRS komplexu a srdečním výdejem, který pak ukazuje na komplexní vztah elektrické aktivace a mechanické funkce srdce.

Pozorovaný lepší efekt levokomorové stimulace u pacientů s DKMP by mohl být vysvětlen výše uvedeným rozdílným charakterem poruchy vedení u těchto pacientů. Nemocní s DKMP mají dominantní mezikomorové zpoždění, přičemž vedení v levé komoře bývá relativně zachované a homogenní. V takovém případě může levokomorová stimulace v kombinaci s fúzí vést snadněji k úpravě dyssynchronie. Naproti tomu pacienti s ICHS mají více vyjádřenou poruchu vedení uvnitř levé komory v závislosti na rozložení jizev po infarktu myokardu. U takových pacientů je k úpravě dyssynchronie pravděpodobně zapotřebí stimulace z více míst.

6. Závěry

Disertační práce se skládá ze souboru publikací, které se zabývají studiem aktivační sekvence srdečních komor u pacientů se srdečním selháním a poruchami nitrokomorového vedení. Ačkoliv není možné využít elektroanatomický mapovací systém k výběru kandidátů resynchronizační terapie v každodenní praxi, jeho použití umožnilo mnohem přesnější analýzu elektrické aktivity než dovoluje standardní EKG. Charakter aktivační sekvence se významně liší podle etiologie srdečního selhání. U pacientů s DKMP je přítomno homogenní šíření elektrické aktivity s dominantním mezikomorovým zpožděním, což na EKG odpovídá obrazu blokády levého raménka Tawarova , a nejpozději aktivovaným segmentem bývá posterolaterální stěna levé komory. Naproti tomu pacienti s ICHS mívají poruchu vedení variabilní podle množství a polohy žizev po infarktu myokardu. Nejpozději aktivovaný segment je obvykle na laterální straně žizvy a tomu na EKG odpovídá nespecifická porucha nitrokomorového vedení. Tato variabilita aktivačních sekvencí přítomná především u pacientů s ICHS podporuje koncept resynchronizační terapie individuálně „šité na míru“, kdy poloha stimulační elektrody má být cílena do místa s nejpozdější aktivací a tedy s největší dyssynchronií.

Z různých stimulačních režimů používaných v rámci resynchronizační terapie umožňují pouze biventrikulární stimulace korekci změn aktivační sekvence a vede k největší míře elektrické resynchronizace. Pro přítomnost stejného efektu u levokomorové stimulace je třeba říci se spontánní aktivací. Naproti tomu pravokomorová bifokální stimulace vede k vytvoření významného mezikomorového zpoždění a tento stimulační režim tak nemůže představovat rovnocennou alternativu biventrikulární stimulace. Stimulace z hrotu pravé komory vede k největší mezi- a nitrokomorové elektrické asynchronii a její použití by mělo být u srdečního selhání opuštěno.

Korelace mezi mírou elektrické synchronie a hemodynamickým efektem není přímá, protože elektrická aktivace představuje pouze jeden z faktorů ovlivňující výsledný mechanický efekt srdeční kontrakce. Použití šíře QRS jako jediného kritéria srdeční dyssynchronie je proto nedostačující a v současné době se k výběru pontencionálních kandidátů resynchronizační léčby stále více využívají echokardiografické metody, které umožňují neinvazivní popis mechanické dyssynchronie. Přesto pokládá studium aktivity srdečních komor základ pro správnou interpretaci výsledků těchto vyšetření a pochopení mechanismů, které odpovídají za zlepšení u pacientů podstupujících resynchronizační terapii.

Závěrem lze konstatovat, že poruchy komorového vedení, stejně jako různé stimulační režimy vedou k charakteristickým obrazům aktivity srdečních komor. Výsledná aktivační sekvence a hemodynamický efekt je však ovlivněna celou řadou faktorů, které se mohou podílet na účinnosti resynchronizační terapie a demonstrují složitost uvedené problematiky.

7. Summary

7.1 Introduction

Congestive heart failure is a progressive disease caused by left ventricular (LV) dysfunction that leads to impaired exercise tolerance, worsening of quality of life and shortened life expectancy. Despite substantial advances in pharmacological therapy, heart failure remains disabling disease with high morbidity and mortality rates. Ventricular dysfunction is often linked to ventricular dilatation, which in turn may cause ventricular conduction delays and further worsening of cardiac function. Recent decade has witnessed the advent of cardiac resynchronization therapy (CRT), a therapeutic modality based on premise that preexcitation of late activating regions by cardiac pacing may restore the left ventricular synchrony.

7.2 The aim of the dissertation

The goals of the publications included in the dissertation were: (1) to analyze the ventricular activation patterns in patients eligible for CRT with respect to the underlying heart disease and/or QRS morphology on the surface electrocardiogram (ECG), (2) to quantify changes in ventricular activation patterns during different pacing modes and (3) to compare the hemodynamic performance of different pacing modes.

7.3 Results

1. Compared to normal subjects, patients with heart failure and conduction abnormalities represent a broad spectrum of underlying conduction disturbances with variable inter- and intraventricular delays. Those with coronary artery disease (CAD) displayed on the ECG predominantly nonspecific conduction disturbance pattern and had heterogeneous endocardial activation with predominant intraventricular conduction delay. Late activated regions were localized on the lateral aspect of the post-infarction scar. In contrast, patients with dilated cardiomyopathy (DCM) presented mostly with left bundle branch block (LBBB) or bifascicular block pattern. Those with LBBB had more pronounced interventricular conduction delay with the latest LV activation posterolaterally, patients with bifascicular block showed a significant intraventricular delay with the latest activation located anteriorly. As those differences were not apparent from the ECG, this method is of limited value in the description of complex conduction abnormalities and thus for the selection of CRT candidates.

2. When considering pacing, different modes of CRT led to characteristic patterns of the LV activation. Biventricular pacing shortened the LV activation, minimized the interventricular delay and modified the LV activation pattern in a complex way. Single-site LV pacing was associated with similar characteristics in presence of fusion of pacing wavefront with spontaneous septal activation. Right ventricular bifocal pacing resulted in a decrease in LV activation time at the expense of an increase in interventricular delay. Right ventricular apical pacing caused reversed LV activation and led to a high degree of inter- and intraventricular asynchrony.

3. The comparison of hemodynamic performance of single-site LV and biventricular pacing as assessed by stress test echocardiography revealed higher benefit of former pacing mode in DCM patients. This may be explained, at least in part, by the different nature of conduction abnormalities of these patients as compared to CAD subjects. The DCM patients often present with predominant interventricular conduction delay, while the conduction within LV is rather preserved and homogeneous. In such case, single-site LV pacing may correct the delay between both ventricles and activate the LV relatively rapidly. On the other hand, CAD patients have more expressed intraventricular delay within the LV that reflects both the presence and location of post-infarction scars. In this situation, it may be more important to activate the LV from more sites.

7.4 Conclusion

In failing heart with conduction abnormalities characteristic ventricular activation patterns can be observed during both spontaneous activation and different pacing modes. Multiple factors affect the resulting activation pattern, and this underscores the complexity of left ventricular dyssynchrony and the array of variables possibly determining the success of CRT.

Although the degree of electrical synchronicity cannot be directly correlated to hemodynamic performance, the quantification of electrical activation patterns forms a solid background for understanding the principles and mechanisms underlying the effect of the resynchronization therapy.

8. Literatura:

1. Kors JA, van Herpen G, Willems JL et al. Improvement of automated electrocardiographic diagnosis by combination of computer interpretations of the electrocardiogram and vectorcardiogram. *Am J Cardiol.* 1992;70:96-99.
2. Huiskamp G, Van Oosterom A. The depolarization sequence of the human heart surface computed from measured body surface potentials. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 1988;35:1047-1058.
3. Durrer D, van Dam RT, Freud GE et al. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation.* 1970;41:899-912.
4. Worley SJ, Ideker RE, Mastrototaro J et al. A new sock electrode for recording epicardial activation from the human heart: one size fits all. *PACE.* 1987;10:21-31.
5. Pieper CF, Pacifico A. Observations on the epicardial activation of the normal human heart. *PACE.* 1992;15:2295-2307.
6. Wyndham CR, Meeran MK, Smith T et al. Epicardial activation in human left anterior fascicular block. *Am J Cardiol.* 1979;44:638-644.
7. Cassidy DM, Vassallo JA, Marchlinski FE et al. Endocardial mapping in humans in sinus rhythm with normal left ventricles: activation patterns and characteristics of electrograms. *Circulation.* 1984;70:37-42.
8. Vassallo JA, Cassidy DM, Marchlinski FE et al. Endocardial activation of left bundle branch block. *Circulation.* 1984;69:914-923.
9. Vassallo JA, Cassidy DM, Miller JM et al. Left ventricular endocardial activation during right ventricular pacing: effect of underlying heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:1228-1233.
10. Vassallo JA, Cassidy DM, Marchlinski FE et al. Abnormalities of endocardial activation pattern in patients with previous healed myocardial infarction and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 1986;58:479-484.
11. Peichl P, Kautzner J. Trojrozměrné elektroanatomické mapování srdce. *Cor Vasa.* 2001;43:304-309.
12. Liu ZW, Jia P, Ershler PR et al. Noncontact endocardial mapping: reconstruction of electrograms and isochrones from intracavitary probe potentials. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1997;8:415-431.
13. Myerburg RJ, Nilsson K, Gelband H. Physiology of canine intraventricular conduction and endocardial excitation. *Circulation Research.* 1972;30:217-243.
14. Spach MS, Barr RC. Ventricular intramural and epicardial potential distributions during ventricular activation and repolarization in the intact dog. *Circulation Research.* 1975;37:243-257.
15. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG et al. Left ventricular fibre architecture in man. *British Heart Journal.* 1981;45:248-263.
16. Myerburg RJ, Gelband H, Nilsson K et al. The role of canine superficial ventricular muscle fibers in endocardial impulse distribution. *Circulation Research.* 1978;42:27-35.
17. Garrigue S, Jais P, Espil G et al. Comparison of chronic biventricular pacing between epicardial and endocardial left ventricular stimulation using Doppler tissue imaging in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2001;88:858-862.
18. Uhley HN. The fascicular blocks. *Cardiovascular Clinics.* 1973;5:87-97.
19. Tawara S. Das reizleitungssystem des saugtierherzens. Jena: Gustav Fischer, 1906.
20. Josephson ME. Intraventricular conduction disturbances. Clinical Cardiac Electrophysiology. Lea & Febiger, 1993: 117.
21. Mehdirdad AA, Nelson SD, Love CJ et al. QRS duration widening: reduced synchronization of endocardial activation or transseptal conduction time? *PACE.* 1998;21:1589-1594.
22. Willems JL, Robles de Medina EO, Bernard R et al. Criteria for intraventricular conduction disturbances and pre-excitation. World Health Organization/International Society and Federation for Cardiology Task Force Ad Hoc. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:1261-1275.
23. Wyndham CR. Epicardial activation in bundle branch block. *PACE.* 1983;6:1201-9.
24. Gelband H, Waldo AL, Kaiser GA et al. Etiology of right bundle-branch block in patients undergoing total correction of tetralogy of Fallot. *Circulation.* 1971;44:1022-1033.
25. Nabar A., Rodriguez L.M., Timmermans C. et al. Biventricular conduction slowing in patients with left bundle branch block electrocardiographic pattern varies according to the aetiology of cardiomyopathy (abstract). *Eur Heart J.* 2001;702.
26. Hurst JW. Ventricular Electrocardiography. Humana Press, 1998.
27. Childers R, Lupovich S, Sochanski M et al. Left bundle branch block and right axis deviation: a report of 36 cases. *J Electrocardiol.* 2000;33:Suppl-102.
28. Das MK, Cheriparambil K, Bedi A et al. Prolonged QRS duration (QRS \geq 170 ms) and left axis deviation in the presence of left bundle branch block: A marker of poor left ventricular systolic function? *Am Heart J.* 2001;142:756-759.
29. Hatala R, Savard P, Tremblay G et al. Three distinct patterns of ventricular activation in infarcted human hearts. An intraoperative cardiac mapping study during sinus rhythm. *Circulation.* 1995;91:1480-1494.
30. Littmann L, Symanski JD. Hemodynamic implications of left bundle branch block. *J Electrocardiol.* 2000;33:Suppl-21.
31. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation.* 1997;95:2660-2667.
32. Little WC, Reeves RC, Arciniegas J et al. Mechanism of abnormal interventricular septal motion during delayed left ventricular activation. *Circulation.* 1982;65:1486-1491.
33. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation.* 1989;79:845-853.
34. Xiao HB, Brecker SJ, Gibson DG. Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1992;68:403-407.
35. De Teresa P, Chamoro J. An even more physiological pacing: changing the sequence of ventricular activation. *Proceedings, VIIth World Symposium of Cardiac Pacing.* 1983;Vienna, Austria:95-100.
36. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *PACE.* 1996;19:1748-57.
37. Nelson GS, Berger RD, Fetich BJ et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation.* 2000;102:3053-3059.
38. Hamdan MH, Zagrodzky JD, Joglekar JA et al. Biventricular pacing decreases sympathetic activity compared with right ventricular pacing in patients with depressed ejection fraction. *Circulation.* 2000;102:1027-1032.
39. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol.* 1999;83:130D-135D.
40. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344:873-880.
41. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 346(24):1845-53. 2002.
42. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 350(21):2140-50. 2004.
43. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539-1549.
44. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation.* 1997;96:3273-3277.

45. Auricchio A, Stellbrink C, Block M et al. Effect of Pacing Chamber and Atrioventricular Delay on Acute Systolic Function of Paced Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation*. 1999;99:2993.
46. Pachon JC, Pachon EI, Albornoz RN et al. Ventricular endocardial right bifocal stimulation in the treatment of severe dilated cardiomyopathy heart failure with wide QRS. *PACE*. 2001;24:1369-76.
47. Yu CM, Chau E, Sanderson JE et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation*. 2002;105:438-445.
48. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R et al. Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment. *Am Heart J*. 2001;142:881-896.
49. Saxon LA, De Marco T, Schafer J et al. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation*. 2002;105:1304-1310.
50. Knollmann FD, Maurer J, Kucherer H et al. Cardiac activation mapping by MRI. *Magma*. 1996;4:19-25.
51. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1221-1227.
52. Gepstein L, Hayam G, Ben Haim SA. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation*. 1997;95:1611-1622.
53. Molhoek SG, VAN Erven L, Bootsma M et al. QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *PACE*. 2004;27:308-313.
54. Peichl P, Kautzner J, Čihák R et al. The spectrum of inter- and intraventricular conduction abnormalities in patients eligible for cardiac resynchronization therapy. *PACE*. 2004;27:1105-1112.
55. Peichl P, Kautzner J, Čihák R. et al. Activation patterns during different pacing modes. *Polish Heart Journal*. 2005;In edition.
56. Riedlbauchová L, Fridl P, Kautzner J et al. Performance of left ventricular versus biventricular pacing in chronic heart failure assessed by stress echocardiography. *PACE*. 2004;27:626-31.
57. Hultgren HN, Craige E, Fujii J et al. Left bundle branch block and mechanical events of the cardiac cycle. *Am J Cardiol*. 1983;52:755-762.
58. Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2022-30.
59. Mansourati J, Etienne Y, Gilard M et al. Left ventricular-based pacing in patients with chronic heart failure: comparison of acute hemodynamic benefits according to underlying heart disease. *Eur J Heart Fail*. 2000;2:195-199.
60. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation*. 2004;109:978-983.
61. Bleasdale RA, Turner MS, Mumford CE et al. Left ventricular pacing minimizes diastolic ventricular interaction, allowing improved preload-dependent systolic performance. *Circulation*. 2004;110:2395-2400.
2. **Peichl P**, Kautzner J. Variable patterns of septal activation in patients with left bundle branch block and heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(8):900.
3. **Peichl P**, Kautzner J, Čihák R, Bytešník J. The spectrum of inter- and intraventricular conduction abnormalities in patients eligible for cardiac resynchronization therapy. *PACE* 2004;27(8):1105-1112.
4. **Peichl P**, Kautzner J, Čihák R et al. Activation patterns during different pacing modes: insight from electroanatomical mapping. *Polish Heart Journal*, v tisku.
5. **Peichl P**, Riedlbauchová L. Patofyziologie srdečního selhání a mechanismus srdeční resynchronizační terapie. *Kardiologická revue* 2004;0:7-11.
6. Riedlbauchová L, Fridl P, Kautzner J, **Peichl P**. Performance of left ventricular versus biventricular pacing in chronic heart failure assessed by stress echocardiography. *PACE* 2004;27(5):626-31.
7. Kautzner J, **Peichl P**, Riedlbauchová L. Cardiac resynchronization therapy: important practical issues (výukový CD ROM), *REKESH Comp*, Ostrava 2003.
8. Fridl P, Kautzner J, **Peichl P**, et al. Echokardiografické hodnocení změn AV zpoždění u nemocných s biventrikulární stimulací. *Cor Vasa*, 2002;44(10):411-413.

Další publikace (prvních šest bylo publikováno v impaktovaných vědeckých časopisech):

1. **Peichl P**, Kautzner J, Čihák R, et al. Clinical application of electroanatomical mapping in the characterization of „incisional“ atrial tachycardias. *PACE* 2003;26[Part II]:420-5.
2. Kautzner J, Čihák R, **Peichl P** et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia following myocardial infarction using three-dimensional electroanatomical mapping. *PACE* 2003;26[Part II]:342-7.
3. Pirk J, Bytešník J, Kautzner J, **Peichl P**, et al. Surgical ablation of post-infarction ventricular tachycardia guided by mapping in sinus rhythm: long term results. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2004;26(2):323-9.
4. Kautzner J, **Peichl P**, Čihák R, et al. Atrial flutter after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(12):1463-4.
5. Kautzner J, Čihák R, **Peichl P**. Double potentials as a criterion for cavotricuspid isthmus block? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15(5):617-8.
6. Mlčochová H, Tintěra J, Porod V, **Peichl P**, et al. Magnetic resonance angiography of pulmonary veins: implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *PACE* 2005;28:1073-1080.
7. **Peichl P**, Kautzner J, Čihák R, Bytešník J. Typický a atypický flutter síní. *Cor Vasa* 2004;46(3):101.
8. **Peichl P**, Kautzner J, Vojvodičová O, et al. Katetrizační ablace arytmogenního substrátu u pacienta s aneurysmatem levé komory. *Interv Akut Kardiol* 2004;3:76.
9. **Peichl P**, Kautzner J. Arytmie po transplantaci srdce. *Kardiologická revue* (v tisku).
10. Bulava A, **Peichl P**, Castro A, et al. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia: anatomical and electrophysiological consideration. *Ital Heart J* 2003; 4 (3): 163-72.
11. Kautzner J, **Peichl P**, Mlčochová H, et al. Radiofrequency catheter ablation of a concealed accessory pathway after orthotopic heart transplant. *Cor Vasa* 2003;45(5):275-278.
12. Foldesí C., Pandozi C, **Peichl P** et al. Atrial flutter: arrhythmia circuit and basis for radiofrequency catheter ablation. *Ital Heart J* 2003;4(6):395-403.
13. Calo L., **Peichl P.**, Bulava A. Lamberti F et al. Risk stratification for arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a review of the literature and current perspectives. *Ital Heart J* 2003;4(9):580-8.
14. Pandozi C, Gentilucci G, Calo L, Castro A, Lamberti F, Loricchio ML, Santini L, Magris B, Bulava A, **Peichl P**, Santini M. Relations between monophasic action potential duration and refractoriness after cardioversion of persistent atrial fibrillation: results in wash-out and amiodarone-treated patients. *Ital Heart J* 2003;4(4):257-63.
15. Pandozi C., Scianaro MC., Magris B., Santini L., Castro A., Lamberti F., Calo L, Loricchio ML, Bulava A, **Peichl P**, Santini M. Transesophageal low-energy cardioversion of atrial fibrillation without fluoroscopy outside the electrophysiology laboratory. *Ital Heart J* 2003;4(5):335-40.

9. Seznam vlastních prací autora:

Publikační činnost v problematice vztahující se k tématu práce

1. **Peichl P**, Kautzner J. Trojrozměrné elektroanatomické mapování srdce. *Cor Vasa* 2001;43(6):304-309.