

UNIVERZITA OBRANY BRNO
FAKULTA VOJENSKÉHO ZDRAVOTNICTVÍ
HRADEC KRÁLOVÉ



AUTOREFERÁT DIZERTAČNÍ PRÁCE

Intraventrikulární dyssynchronie při kardiostimulaci z pravé komory

MUDr. Libor Kameník

Doktorský studijní program Vojenské vnitřní lékařství

Hradec Králové
2011

UNIVERZITA OBRANY BRNO
FAKULTA VOJENSKÉHO ZDRAVOTNICTVÍ
HRADEC KRÁLOVÉ

Intraventrikulární dyssynchronie při kardiostimulaci z pravé komory

MUDr. Libor Kameník

Školitel : doc. MUDr. Luděk Haman, Ph.D.
Odborný školitel: doc. MUDr. Miloš Táborský Ph.D., FESC, MBA

Doktorský studijní program Vojenské vnitřní lékařství

Hradec Králové
2011

Seznam zkratek

CRT	srdeční resynchronizační terapie
CT	počítačová tomografie
EF	ejekční frakce
EKG	elektrokardiografie
IS	dolní septum
LAO	levá šikmá projekce
LBB	levé raménko Tawarovo
LBBB	blokáda levého raménka Tawarova
RBBB	blokáda pravého raménka Tawarova
MRI	magnetická rezonance
MS	midseptum
ms	milisekunda
RAO	pravá šikmá projekce
RAAS	systém renin-angiotensin-aldosteron
RVA	hrot pravé komory
RVOT	výtokový trakt pravé komory
RVOT-HS	septum horního výtokového traktu pravé komory
RVOT-LS	septum dolního výtokového traktu pravé komory
sQRS	stimulovaný QRS
SNS	sympatický nervový systém

1. Úvod do problematiky

Fyziologie synchronní komorové kontrakce

Místo vzniku a způsob šíření elektrické depolarizace jsou určující pro průběh kontrakce komorového myokardu. Fyziologická aktivace komorového myokardu je rychlá a homogenní.

Za fyziologického stavu jsou místem zahájení elektrické aktivace koncové části Purkyňových vláken. Přenos vzruchu do Purkyňových vláken je zabezpečen vodivými strukturami Hisova svazku, Tawarových ramének. Převodní systém je od okolní myokardiální tkáně relativně elektricky izolován a během vedení vzruchu nedochází k šíření vzruchu do sousedního myokardu. V koncových částech Purkyňových vláken jsou elektrické impulsy multifokálně předávány buňkám myokardu. Místa spojení Purkyňových vláken s buňkami myokardu se nacházejí v subendokardiálním prostoru: v levé komoře v oblasti mezi střední a dolní třetinou septa, dále v oblasti inferoseptální a inferolaterální, v pravé komoře v části anterolaterální (1). V této lokalitě dochází k nejčasnější aktivaci komorového myokardu. Rychlost depolarizace je zde zrealizována během 10 ms. Koordinovanou kontrakci myokardu zajišťuje plošné rozložení zakončení Purkyňových vláken v různých oblastech komorového myokardu (2). Výsledná aktivace se odehrává současně ve dvou směrech: subendokardiální a transmurální. Rychlejší subendokardiální aktivace komor probíhá ve subendokardiálním myokardu, pomalejší transmurální aktivace se šíří v myokardu od vláken His Purkyňova systému k epikardu (3). V levé komoře je časový průběh aktivace kontrakce myokardu levé komory směřován z oblasti septa, inferoseptální a inferolaterální na přední a boční stěnu a terminuje v bazálních septálních a posteroseptálních segmentech. Subepikardiální myokard je aktivován o 30 ms později. Celková doba aktivace levé komory je 60-70 ms. V pravé komoře je s časovým zpožděním 10 ms od počátku aktivace komory levé nejprve aktivován endokard septa v části anterolaterální, dále se aktivace šíří na laterální část a nejpozději jsou aktivovány pulmonální konus a posterobazální část. Doba aktivace pravé komory je 60-70 ms (1).

Narušená fyziologie aktivace kontrakce komorové myokardu – dyssynchronie

Komorovou interventrikulární dyssynchronii můžeme charakterizovat jako patofyziologický stav narušeného směru a prodloužení doby elektrické aktivace komorového myokardu. Důsledkem je hemodynamicky nevýhodná kontraktilní sekvence myokardu s nehomogenní kontrakcí. Pro levou komoru má konkrétní podobu časné aktivace septa s pozdní aktivací boční stěny levé komory. Patologické reciproční rozpínání regionálního myokardu zvyšuje energetickou náročnost kontrakce (7, 8).

Dyssynchronie stahu levé komory vede k poklesu celkové kontraktility, ejekční frakce a dále k narušení relaxace. Narušení mechaniky srdeční práce přináší s sebou další negativní důsledky dyssynchronie (11). Je to nadměrná neurohumorální aktivace, způsobující řadu patofyziologických dějů od histochemických změn myokardiální tkáně a cévního řečiště vedoucí k makroskopickým a funkčním změnám srdečního svalu.

Klinickými projevy jsou remodelace myokardu se zvýšenou četností srdečního selhání, vznik funkční mitrální regurgitace, zvýšený výskyt fibrilace síní a myokardiální ischémie. Jejich následkem je vznik srdečního selhání. Progresivní pokles kontraktility v souvislosti se přítomností dyssynchronie byl nejčastěji zjišťován u pacientů s již přítomným srdečním onemocněním, zvláště při existující systolické dysfunkci levé komory. Vývoj mechanické remodelace může být po odstranění dyssynchronie komorového stahu reverzibilní (11).

Kromě anatomické remodelace levé komory byla dokumentována i remodelace elektrofyzilogická. Je definována jako přetrvávání elektrofyzilogických změn navozených abnormálním průběhem depolarizace. Je plně reverzibilní.

Délka QRS komplexu jako parametr dyssynchronie komorové kontrakce

Délka QRS komplexu je zástupným ukazatelem míry dyssynchronie srdečního stahu. Jeho prodloužení odráží prodloužení doby elektrické aktivace myokardu, která předurčuje mechanickou dyssynchronii. Úzký QRS komplex přítomnost mechanické dyssynchronie nepotvrzuje.

Prodloužení intervalu QRS je vždy způsobeno nefyziologickou elektrickou aktivací komorového myokardu. Různá doba transeptálního vedení i různá doba endokardiální aktivace svědčí pro časovou heterogenitu levokomorové i pravokomorové aktivace (29). Přítomnost dyssynchronie komorového stahu je při úzkém QRS komplexu teoreticky vysvětlitelná jen zpožděním elektromechanickým. Dle experimentálních prací je však toto zpoždění u stimulovaných srdcí minimální, dle různé lokalizace činí 10-20 ms, a nedovede vysvětlit přítomnost významné dyssynchronie při pozitivním echokardiografickém nálezu a úzkém QRS komplexu (30).

Názory zpochybňující význam délky QRS komplexu v predikci mechanické komorové dyssynchronie byly vybudovány na základě pozitivního průkazu dyssynchronie dle echokardiografického nálezu a současně přítomnosti úzkého QRS komplexu (31,32). Echokardiografické hodnocení komorové dyssynchronie se však ukázalo jako nespolehlivé. (34,35, 36). Validitu echokardiografie dokumentují indikační kritéria pro resynchronizační terapii, kde je jediným paraklinickým kritériem pouze délka intervalu QRS. Echokardiografické parametry mechanické dyssynchronie nebyly do indikačních kritérií zařazeny (33).

Prognostický význam prodloužení QRS komplexu

V klinické situaci se dyssynchronie stahu levé komory vyskytuje při porušení vodivosti His-Purkyňova systému nebo při pravokomorové kardiostimulaci. Morfologie QRS komplexu má v obou případech tvar kompletní blokády LBB. Abnormální intraventrikulární dyssynchronie doprovázená LBBB se ukázala vzhledem k prognóze jedince jako nevýhodná. V současné době jsou k dispozici rozsáhlá data hodnotící význam rozšířeného QRS komplexu v různých klinických situacích. Nejvyšší evidence negativního prognostického ukazatele je u srdečního selhání. Prodloužený QRS s morfologií LBBB je ukazatelem nižší třídy funkční výkonnosti NYHA (38) i horší prognózy, nezávisle od přítomnosti ICHS předurčuje snížení ejekční frakce levé komory (39). Podobně jako délka nativního QRS komplexu vykazuje prognostický potenciál i délka sQRS. Jako nepřímý ukazatel míry dyssynchronie komorového stahu souvisí interval sQRS s vývojem dilatace levé komory i s ovlivněním funkce i remodelace levé komory. Prodloužený interval sQRS komplexu při pravokomorové kardiostimulaci představuje riziko vyšší morbiditity i mortality, ale po adjustaci na původní délku nestimulovaného QRS komplexu předikuje pouze trend k vyšší mortalitě (52,53,54).

Modifikace průběhu aktivace komorového myokardu dle místa stimulace

Při kardiostimulaci začíná aktivace myokardu unifokálně v místě implantované stimulační elektrody a elektrický impuls se šíří komorovým myokardem pomaleji. Kardiostimulace tak způsobuje narušení fyziologické sekvence elektrické aktivace myokardu s okamžitým následkem zhoršením kontrakce a relaxace při inter i intraventrikulární dyssynchronii. Stimulační místo ovlivňuje způsob aktivace pravé i levé komory. Nejblíže k fyziologické aktivaci má endokardiální levokomorová stimulace. Poté následuje epikardiální levokomorová stimulace s drobnou nevýhodou opačné transmuralní aktivace myokardu.

Při pravokomorové stimulaci souvisí míra dyssynchronie se stimulačním místem v pravé komoře. Teoreticky výhodná stimulační pozice je v blízkosti Hisova svazku, vzhledem k napodobení fyziologické aktivace a na středním septu pravé komory, vzhledem k zahájení fyziologické aktivace levé komory v oblasti mezi střední a dolní třetinou septa. Ostatní stimulační místa v endokardu pravé komory jsou vzhledem ke komorové dyssynchronii méně výhodná. S narůstající vzdáleností od středního septa a septa dolního RVOT se aktivace levé komory opoždí za aktivací komory pravé, narůstá míra dyssynchronie a prodlužuje se sQRS komplex.

2. Cíl práce

Primárním cílem práce bylo prospektivní vyhodnocení optimálního alternativního místa na septu pravé komory pro umístění komorové stimulační elektrody vzhledem k rozsahu interventrikulární dyssynchronie, hodnocené nepřímo dle délky stimulovaného QRS komplexu. Určení septální pozice elektrody bylo stanoveno na základě skiagrafičtých kritérií a vektoru QRS komplexu.

Sekundárním cílem práce bylo u podsouboru pacientů retrospektivní vyhodnocení vývoje délky stimulovaného QRS komplexu v závislosti na faktorech ovlivňujících stimulační remodelaci levé komory.

3. Současný stav řešení problematiky

Omezení rizika nežádoucích účinků pravokomorové stimulace

K omezení dyssynchronie při pravokomorové stimulaci jsou využívány pozice na septu a ve výtokovém traktu pravé komory (RVOT). Výjimečně jsou prováděny ostatní typy stimulace: z Hisova svazku nebo parahisálně, pravokomorová bifokální stimulace. Snadným a základním postupem v omezení komorové dyssynchronie u všech stimulačních míst v pravé komoře je minimalizace četnosti komorové stimulace adekvátním programováním kardiostimulátoru.

Výběr pozice elektrody pro pravokomorovou stimulaci

Lokalizace pozice elektrody je definována dle skiagrafičtých kritérií. Nejvíce je citována klasifikace RVOT dle Liebermana (82), přínosná pro odlišení pozice mezi septem a volnou stěnou pravé komory. Midseptální pozice je specifikována dle jiné definice jako střední část septa při projekci v RAO (83). Komplementární k diferenciaci pozice na septu v kranio-kaudálním směru je diferenciace ve směru antero-posteriorním. Umístění stimulační elektrody na přední části septa oproti stimulační pozici v zadní bazální části septa vytváří jiný směr komorové aktivace. Teoreticky stimulace ze zadní části septa by vzhledem k průběhu Hisova svazku měla více minimalizovat komorovou dyssynchronii, naopak oblast přední části septa se jeví spíše suboptimální.

Pro současnou nejednotu definic anatomických pozic elektrody a obtížnou aplikací anatomie do standardní skiografie, i pro nespolehlivé umístění elektrody na septum pravé komory jsou dosavadní publikované výsledky septální stimulace nekonsistentní (87). Při souhrnné analýze 9 prospektivních studií bylo zjištěno při stimulaci z RVOT oproti stimulaci z RVA sumární zlepšení hemodynamických ukazatelů. Midseptální pozice, s teoretickou výhodou nižší dyssynchronie vzhledem k zrcadlové midseptální lokalizaci počátku elektrické aktivace v myokardu levé komory, prokázala oproti RVA superioritu při hodnocení subjektivních a klinických ukazatelů (99,100,101). Mortalitní data u obou septálních lokalit zatím chybějí. Nebylo provedeno přímé srovnání septální pozice v RVOT a pozice midseptální.

Oproti skiaskopickému hledání pozice existuje druhá cesta dosažení optimální septální pozice. Spočívá v navigaci pozice elektrody podle morfologie sQRS komplexu. Kritériem pro finální výběr septálního umístění se stává délka sQRS spolu s jeho vektorem. Oprávněnost výběru místa implantace elektrody na septu RVOT dle morfologie sQRS potvrdily výsledky klinických studií (91,97,102), ve kterých bylo provedeno finální rozhodnutí o výběru pozice pravokomorové elektrody dle délky sQRS komplexu. Optimalizace pozice elektrody na septu pravé komory byla prováděna dle dosaženého maximálního zkrácení sQRS oproti původní délce při stimulaci z RVA. Ve srovnání se standardní pozicí elektrody v RVA byla při optimalizaci pozice na septu dle délky sQRS dosažena vyšší ejekční frakce a vyšší homogenizaci kontrakce myokardu levé komory (91). Míra pozitivního efektu korelovala s mírou zkrácení sQRS komplexu v pozici septální versus apikální (102).

Klinický výzkum pravokomorové stimulace z alternativních septálních pozic není zdaleka ukončen. Chybí přímé srovnání septální pozice v RVOT a mimo RVOT nejen ke komorové dyssynchronii, ale i klinickým datům při dlouhodobém sledování. Není dořešeno, zda existuje identická standardní optimální septální pozice všeobecně aplikovatelná, zda je výhodné pozici modifikovat dle typu převodní poruchy, nebo zda je nutné pro každého jedince optimální pozici individuálně hledat. Není

dosud známo, zda mají rozdílné anatomické septální lokality různý potenciál redukce dyssynchronie, nebo zda je přínosná navigace elektrody na septu pouze dle morfologie sQRS komplexu. Nebyl studován vývoj délky sQRS komplexu v závislosti na jeho intervalu po implantaci.

4. Metodika

Charakteristika souboru

V období let 2007-2010 na Interní klinice 1. LF UK a ÚVN Praha byl z celkového počtu ± 800 pacientů v průběhu 2 týdnů od primoimplantace komorové elektrody vytvořen hlavní soubor 609 pacientů, charakteristika viz tab.1.

Indikací k primoimplantaci jedno nebo dvoudutinového kardiostimulátoru byla symptomatická bradykardie: sick sinus syndrom (n=243), atrioventrikulární blok II. nebo III. stupně nebo v kombinaci se sick sinus syndromem (binodální choroba) (n=222), vysoký stupeň AV blokády při fibrilaci síní (n=144).

Soubor byl tříděn dle skiagrafické pozice komorové elektrody na septu pravé komory a dle vektoru sQRS komplexu ve frontální rovině. Jednotlivé třídy byly porovnávány dle šíře sQRS komplexu.

Tab. 1. Základní charakteristika souboru

		N = 609	age
Pohlaví			
	Muži	337 (55.3%)	76.1 \pm 8.4
	Ženy	272 (44.7%)	78.1 \pm 8.2
1. stanovení pozice elektrody			
	True-septální	463 (76.0%)	76.7 \pm 8.4
	Anteroseptální	146 (24.0%)	77.7 \pm 8.2
2. stanovení pozice elektrody			
	RVOT-HS	125 (20.5%)	76.6 \pm 8.4
	RVOT-LS	219 (36.0%)	76.6 \pm 8.5
	MS	228 (37.4%)	76.7 \pm 8.3
	IS	37 (6.1%)	81.9 \pm 6.1
Agregace skupin dle 2. stanovení pozice elektrody			
	RVOT-septum	344 (56.5%)	76.6 \pm 8.4
	Extra RVOT-septum	265 (43.5%)	77.4 \pm 8.2
Skupiny dle stimul. QRS vektoru ve svodech I,III			
	Negativní nebo izoelektrický v I. and pozitivní v III.	275 (45.2%)	76.5 \pm 8.7
	Izoelektrický nebo negativní v III.	285 (46.8%)	77.4 \pm 7.9
	Positivní v I. and pozitivní v III.	49 (8.0%)	77.3 \pm 7.6

Tab. 2. Základní charakteristika podsouboru

		N = 297	věk
Pohlaví			
	Muži	175 (58.9%)	75.7±8.8
	Ženy	122 (41.1%)	77.4±8.6
1. stanovení pozice elektrody			
	True-septální	245 (82.5%)	76.1±8.7
	Anteroseptální	52 (17.5%)	77.6±8.7
2. stanovení pozice elektrody			
	RVOT-HS	75 (25.3%)	77,1±8.6
	RVOT-LS	134 (45.1%)	76.7±8.3
	MS	80 (26,9%)	74,7±9.4
	IS	8 (2.7%)	81.6±4.8
Agregace skupin dle 2. stanovení pozice elektrody			
	RVOT-septum	209 (70.4%)	76.9±8.4
	Extra RVOT-septum	88 (29.6%)	75.3±9.4
Skupiny dle stimul. QRS vektoru ve svodech I,III			
	Negativní nebo izoelektrický v I. and pozitivní v III.	146 (49.2%)	76.4±9.0
	Izoelektrický nebo negativní v III.	129 (43.4%)	76.2±8.3
	Positivní v I. and pozitivní v III.	22 (7.4%)	77.7±9.5

Z hlavního souboru bylo v roce 2010 do podstudie hodnotící vývoj sQRS komplexu retrospektivně zařazeno 297 pacientů, průměrného věku v době primoimplantace komorové elektrody 76,4±8,7. Podrobnější charakteristika souboru je uvedena v tab. 2.

Kritéria výběru souboru

Hlavní soubor - zařazovací kritéria:

1. verifikace pozice elektrody dle skiaskopické dokumentace během implantace v levé šikmé projekci projekci 40°
2. dokumentace dvou snímků v zadopřední a bočné projekci
3. EKG záznam stimulovaného QRS komplexu v době do 2 týdnů od primoimplantace

Hlavní soubor - vylučovací kritéria:

1. evidence systolické dysfunkce levé komory nebo výskyt srdečního selhání v minulosti
2. komorová frekvence ≤ 90 /min v době vyhotovení EKG záznamu

Podstudie hodnotící vývoj stimulovaného QRS komplexu - zařazovací kritéria:

1. zařazení do hlavního souboru
2. EKG záznam sQRS minimálně 12 měsíců od primoimplantace
3. dokumentace četnosti komorové stimulace minimálně 12 měsíců od primoimplantace

Podstudie hodnotící vývoj stimulovaného QRS komplexu - vylučovací kritéria:

1. komorová frekvence ≤ 90 /min v době vyhotovení EKG záznamu

Skiaskopická kritéria pozice elektrody

Před zařazením byla pozice elektrody na septu pravé komory potvrzena v levé šikmé projekci.

Skiaskopické 1. třídění v bočné projekci rozlišilo dle průběhu konce elektrody 2 pozice na septu pravé komory:

- a) pozici true-septální při směru konce elektrody: dorzálním, kolmém, horizontálním
- b) pozici anteroseptální při směru konce elektrody ventrálním

Pro 2. skiaskopické třídění v zadopřední projekci byla použita modifikovaná metodika dle Liebermana (82) s nově definovanou dolní hranicí RVOT, kterou tvořila arbitrážní linie probíhající ve 2/5 vzdálenosti mezi horní a dolní komorovou siluetou od srdeční baze k hrotu.

Oblast septa RVOT byla dělena na horní část (RVOT-HS) a dolní část (RVOT-LS) (82). Oblast septa pod RVOT byla nazvána extra RVOT septum a byla rozdělena na dvě identické horizontálně paralelní části: midseptum (MS) a dolní septum (IS). MS tvořila horní polovina extra RVOT septa, IS představuje dolní polovinu extra RVOT septa, kterou představuje diafragmatická část septa PK od zadního cípu trikuspidální chlopně k septální části hrotu PK. Septum pravé komory bylo tedy rozděleno na čtyři oblasti: RVOT-HS, RVOT-LS, MS, IS.

Stanovení morfologie stimulovaného QRS komplexu

Vyhodnocení délky a vektoru sQRS komplexu bylo prováděno off-line jedním vyšetřujícím ze záznamu při rychlosti 25 mm/s ve svodech I, II, III. při vynucené komorové stimulaci v režimu V00 90/min, A00 90/min a u pacientů s jednodutinovou kardiostimulací během potlačení stimulace. Rozdíl mezi délkou sQRS a nestimulovaného QRS komplexu byl nazván relativní délkou sQRS. Energie stimulační amplitudy pro měření sQRS byla shodná jako naprogramovaná hodnota pro trvalou kardiostimulaci, obvykle 2,5x násobek prahové hodnoty. EKG záznamy byly archivovány. Měření časového intervalu QRS komplexu bylo prováděno přímým odečtem u 3 různých QRS komplexů, každý komplex ve svodech I, II, III. Délku QRS komplexu určoval nejdelší ze 3 odečtených intervalů. Za interval QRS byla považována vzdálenost od počátku prvního kmitu QRS komplexu ke konci posledního kmitu QRS v jakémkoli ze svodů I, II, III. Měření bylo prováděno s přesností na desítky milisekund.

Hodnocení vektoru sQRS komplexu bylo zjednodušeno na stanovení poměru voltáže R/S pouze ve svodech I, III. Byly stanoveny tři kategorie: pozitivní, izoelektrický, negativní s identickými kritérii pro oba svody: I, III. Pozitivní vektor byl definován: $R-S > \frac{1}{2} R$. Izoelektrický vektor byl definován: $R-S \leq \frac{1}{2} R$ nebo $S-R \leq \frac{1}{2} S$. Negativní vektor byl definován $S-R > \frac{1}{2} S$. Voltáže kmitů S byly kalkulovány v pozitivních hodnotách. Dle výsledné kategorie vektoru ve svodech I, III. byl soubor rozříděn do třech skupin:

1. ve svodě I negativní nebo izoelektrický a zároveň ve svodě III. pozitivní
2. ve svodě III. izoelektrický nebo negativní
3. ve svodu I. pozitivní a zároveň ve svodu III. pozitivní

Ověření přesnosti metody stanovené délky stimulovaného QRS

Přesnost navržené metody vizuálního odečtení sQRS ze záznamu 25 mm/s ve svodech I, II, III., používané jako základní pro určení délky sQRS byla ověřena srovnáním s výsledky dle jiných metod:

Metoda A: počítačové vyhodnocení ve 12-ti svodovém záznamu při rychlosti 25 mm/s, metoda B: vizuální odečtení délky QRS komplexu ve 12-ti svodovém záznamu při rychlosti 25 mm/s, metoda C: vizuální odečtení délky QRS komplexu při záznamu 50 mm/s ve svodech I, II, III. Všechny metody byly testovány na stejném souboru 37 pacientů.

Tab. 3. Porovnání metodiky standardní s alternativními A, B, C u 37 pacientů

metodika měření sQRS intervalu	základní odečet I, II, III. 25 mm/s	metoda A počítač 12-ti svod 25 mm/s	metoda B odečet 12-ti svod 25 mm/s	metoda C odečet I, II, III. 50 mm/s
interval sQRS	134±11	137±16	136±13	135±12
párový T-test	kontrolní	p<0,01	NS	NS

Při párovém testování rozdílů průměrů byla významná diference pouze mezi navrženou základní metodou a metodou počítačové vyhodnocování intervalu sQRS (tab.3.). Hodnoty intervalu sQRS dle počítačového zpracování se lišily i od ostatních metod a vykazovaly oboustrannou variabilitu přesahující 20 ms.

Četnost komorové stimulace

Četnost komorové stimulace byla zjišťována ze statistických výpisů kardiostimulátoru, prováděných v době záznamu druhého záznamu EKG křivky. Pro tuto studii byla četnost komorové stimulace byla rozdělena dle procentuálních čísel do 3 kategorií : 1. kategorie : 0- 34% , 2. kategorie 35-74%, 3. kategorie 75-100%. Statistické výpisy z kardiostimulátoru byly archivovány.

Statistické zpracování

Principem statistického zpracování dat bylo porovnání nezávislých výběrů, které tvoří skupiny pacientů tříděných dle pozice, vektoru QRS. Kalkulována velikost celkového souboru byla 450-900 pacientů při předpokladu minimální četnosti 5-10% pacientů v nejméně zastoupených skupinách dle výše uvedených třídění. Pro analýzu hlavního i vedlejšího souboru byla použita standardní popisná statistika. Rozdíly mezi parametry trvání sQRS komplexu a rozdíly mezi délkou nativního a sQRS komplexu byla zhodnoceny dle metodiky ANOVA dle faktorů a jejich kombinací. Homogenní skupiny byly specifikovány dle testu Tukey's HSD. Ve vedlejším souboru byl k testování rozdílnosti středních hodnot dvou výběrů byl použit párový T-test.

5. Výsledky

Výsledky i statistické analýzy hlavního souboru jsou zpracovány v tabulkách 4.-6., výsledky statistického zpracování podsouboru v tabulkách 7.-11.

Dle prvního třídění vykazovala skupina s pozicí elektrody true-septální oproti pozici anteroseptální statisticky významně kratší interval. Rozdíl pozice septální a anteroseptální dosáhl statistické významnosti i po adjustaci dle pohlaví. Při pozici true-septální byla relativní délka stimulovaného QRS komplexu rovněž kratší, rozdíl byl statisticky významný (tab. 4.).

Tab. 4. Porovnání intervalu QRS a rozdílu intervalu QRS dle: stimulačního místa, pohlaví, kombinace pohlaví a stimulačního místa

	Interval stimulovaného QRS (ms)		Rozdíl v délce intervalu mezi stimulovaným a nestimulovaným QRS	
	N	Průměr ± SD	N	Průměr ± SD
Celkem	609	144 ± 16	597	41 ± 27
Stimulační místo dle 1. třídění				
true-septální	463	140 ± 15	457	37 ± 23
anteroseptální	146	156 ± 16	140	52 ± 33
	p^I	<0.001*		<0.001*
Pohlaví				
muži	337	148 ± 17	331	40 ± 28
ženy	272	139 ± 15	266	42 ± 25
	p	<0.001*		0,242
Kombinace pohlaví a stimulačního místa dle 1. třídění				
muži & true-septální	243	144 ± 15 ^a	240	36 ± 25 ^a
ženy & true-septální	220	137 ± 14 ^b	217	39 ± 21 ^a
muži & anteroseptální	94	159 ± 17 ^c	91	51 ± 33 ^b
ženy & anteroseptální	52	149 ± 13 ^d	49	54 ± 32 ^b
	P	<0.001*		<0.001*

Tab. 5. Porovnání intervalu QRS a rozdílu intervalu QRS dle: stimulačního místa, kombinace stimulačních míst, kombinace stimulačního místa a pohlaví

	Interval stimulovaného QRS (ms)		Rozdíl v délce intervalu mezi stimulovaným a nestimulovaným QRS (ms)	
	N	Průměr ± SD	N	Průměr ± SD
Agregovaná stimulační místa dle 2. třídění				
RVOT-HS, RVOT-LS	344	141 ± 15	335	41 ± 27
MS, IS	265	148 ± 17	262	40 ± 26
		p^1		0.643
Kombinace stimulační pozice dle 1. a 2. třídění				
RVOT-HS, RVOT-LS & true-septální	297	139 ± 14 ^b	292	39 ± 23 ^a
MS, IS & true-septální	166	143 ± 16 ^b	165	35 ± 23 ^a
RVOT-HS, RVOT-LS & anteroseptální	47	154 ± 17 ^a	43	58 ± 39 ^b
MS, IS & anteroseptální	99	156 ± 16 ^a	97	50 ± 29 ^b
		p		<0.001*
Kombinace stimulačního místa dle 2. třídění a pohlaví				
RVOT-HS, RVOT-LS & muži	181	146 ± 16 ^{b,c}	177	40 ± 30
MS, IS & muži	156	150 ± 18 ^c	154	40 ± 26
RVOT-HS, RVOT-LS & ženy	163	136 ± 12 ^a	158	43 ± 22
MS, IS & ženy	109	145 ± 16 ^b	108	41 ± 28
		p		<0.001*

Při 2. třídění byl rozdíl v délce sQRS statisticky pouze nevýznamný. Až po sloučení skupin do dvojic: RVOT-HS s RVOT-LS a MS s IS a vytvoření kumulovaných skupin: septální v RVOT, septální extra RVOT byl potvrzen statisticky významný rozdíl. Ve skupině septální RVOT byla zjištěna statisticky významná kratší absolutní délka sQRS komplexu. Při adjustaci na první pozici true-septální a anteroseptální se síla rozdílu mezi RVOT a extra RVOT ztrácela. Relativní délka sQRS komplexu se při různé septální pozici nelišila (tab 5.).

Při třídění souboru do skupin dle výše definovaného vektoru sQRS nejkratší délku vykazovala skupina s vektorem: negativní nebo izoelektrický ve svodě I. plus pozitivní ve svodě III, střední délku skupina s vektorem: izoelektrický nebo negativní ve svodě III, nejdelší délku měla skupina s vektorem: pozitivní ve svodě I. plus pozitivní ve svodě III. Rozdíly intervalu sQRS byly statisticky významné i po adjustaci na pozici true-septální. Relativní šíře stimulovaného QRS komplexu odlišovala jen dvě skupiny: negativní nebo izoelektrický vektor ve svodu I. plus pozitivní vektor ve svodu III oproti pozitivnímu vektoru ve svodu I. a pozitivnímu vektoru ve svodu III. (tab. 6.)

Tab. 6. Porovnání intervalu QRS a rozdílu intervalu QRS dle: vektoru stimulovaného QRS, kombinace vektoru a stimulačního místa, vektoru a pohlaví

	Interval stimulovaného QRS (ms)		Rozdíl v délce intervalu mezi stimulovaným a nestimulovaným QRS (ms)	
	N	Průměr ± SD	N	Průměr ± SD
Vektor s QRS v: I., III.				
Negativní nebo izoelektrický v I. a pozitivní v III.	275	138 ± 14 ^a	270	38 ± 24 ^a
Izoelektrický nebo negativní v III.	285	148 ± 17 ^b	280	41 ± 27 ^a
Pozitivní v I. and pozitivní v III.	49	157 ± 14 ^c	47	60 ± 32 ^b
	p ¹	<0.001*		<0.001*
Kombinace stimulačního místa a vektoru s QRS				
True-septální & negativní nebo izoelektrický v I. a pozitivní v III.	251	137 ± 13 ^a	248	37 ± 23 ^a
True-septální & izoelektrický nebo negativní v III.	183	143 ± 16 ^{a,b}	180	36 ± 24 ^a
True-septální & pozitivní v I. a pozitivní v III.	29	153 ± 11 ^c	29	49 ± 22 ^a
Anteroseptální & negativní nebo izoelektrický v I. and pozitivní v III.	24	148 ± 16 ^{b,c}	22	47 ± 35 ^a
Anteroseptální & izoelektrický nebo negativní v III.	101	156 ± 16 ^{c,d}	99	49 ± 29 ^a
Anteroseptální & pozitivní v I. a pozitivní v III..	21	162 ± 15 ^d	19	73 ± 40 ^b
	p	<0.001*		<0.001*
Kombinace pohlaví a vektoru s QRS				
Muži & negativní nebo izoelektrický v I. a pozitivní v III.	131	143 ± 15 ^b	129	35 ± 28 ^a
Muži & izoelektrický nebo negativní v III.	168	150 ± 18 ^{b,c}	165	40 ± 27 ^a
Muži & pozitivní v I. and pozitivní v III.	38	158 ± 15 ^c	37	56 ± 31 ^b
Ženy & negativní nebo izoelektrický v I. a pozitivní v III.	144	134 ± 11 ^a	141	40 ± 20 ^a
Ženy & izoelektrický nebo negativní v III.	116	145 ± 16 ^b	114	42 ± 27 ^a
Ženy & pozitivní v I. and pozitivní v III.	12	154 ± 11 ^c	11	68 ± 39 ^b
	p	<0.001*		<0.001*

¹ Statistická významnost dle ANOVA; * statisticky významné

² Homogenní skupiny byly specifikovány dle testu Tukey's HSD

Výsledky sledování vývoje intervalu sQRS komplexu v průběhu 1-3 let u podsouboru 297 pacientů jsou zpracovány do tabulek 7.-11.

Tab. 7. Vývoj délky stimulovaného QRS komplexu dle pohlaví

	N	časový interval (roky)	četnost stimulace (%)	sQRS (ms) 1. čtení průměr ± SD	sQRS (ms) 2. čtení průměr ± SD	T-test
Celkem	297	1,98	61	142±16	150±18	p<0,01
Muži	122	1,94	67	145±17	154±18	p<0,01
Ženy	175	2,05	52	137±15	145±17	p<0,01

Tab. 8. Vývoj délky stimulovaného QRS komplexu dle četnosti stimulace

Kategorie četnosti stimulace (%)	N	časový interval (roky)	sQRS (ms) 1. čtení průměr ± SD	sQRS (ms) 2. čtení průměr ± SD	T-test
0-34	85	1,9	140±14	145±16	p<0,01
35-74	58	2,1	139±15	148±18	p<0,01
75-100	154	0,9	144±16	153±18	p<0,01

Tab. 9. Vývoj délky stimulovaného QRS komplexu dle doby od primoimplantace

Doba od implantace (roky)	N	četnost stimulace (%)	sQRS (ms) 1. čtení průměr ± SD	sQRS (ms) 2. čtení průměr ± SD	T-test
1	97	61	143±15	149±16	p<0,01
2	107	58	141±15	149±18	p<0,01
3	93	63	141±18	152±18	p<0,01

Tab. 10. Vývoj délky stimulovaného QRS komplexu dle doby od primoimplantace

Pozice elektrody	N	časový interval (roky)	sQRS (ms) 1. čtení průměr ± SD	sQRS (ms) 2. čtení průměr ± SD	T-test
True-septální	245	2,0	139±15	147±16	p<0,01
anteroseptální	52	1,9	156±15	165±18	p<0,01
septum RVOT	209	2,1	140±15	148±17	p<0,01
Septum extraRVOT	88	1,6	146±17	154±17	p<0,01

Tab. 11. Vývoj délky stimulovaného sQRS komplexu dle vektoru

vektor sQRS	N	sQRS (ms) 1. čtení průměr ± SD	sQRS (ms) 2. čtení průměr ± SD	T-test
negativní nebo izoelektrický v I. a pozitivní v III	146	137±14	145±15	p<0,01
izoelektrický nebo negativní v III.	129	144±17	152±18	p<0,01
pzitivní v I. and pozitivní v III.	22	158±13	166±16	p<0,01

U obou pohlaví dochází ke stejnému prodlužování délky sQRS, v průběhu 2 let v průměru 7-8 ms. Progrese intervalu QRS byla statisticky významná, klinicky nevýznamná (tab. 7.). Četnost komorové stimulace ovlivňovala progresi délky sQRS komplexu. Při nejnižší četnosti stimulace bylo zjištěno průměrné prodloužení sQRS o 5 ms, při střední a vysoké četnosti stimulace o 9 ms (tab. 8.). Pokud progresi intervalu sQRS adjustujeme na dobu kardiostimulace, zjišťujeme nejvyšší míru prodloužení QRS komplexu ve skupině s vysokou četností stimulace. Celková doba komorové stimulace souvisela s vývojem průměrné délky QRS intervalu, který se progresivně zvětšoval s narůstajícími roky od primoimplantace. Za první rok byl nárůst nejvyšší 6 ms, za 2 roky 8 ms, za 3 roky 11 ms (tab. 9.). Změna délky sQRS komplexu nezávisela na pozici elektrody určované dle skiagrafických kritérií (tab. 10.), nebyl shledán rozdílný výsledek ve vývoji QRS intervalu v závislosti na vektoru QRS komplexu (tab.11).

6. Diskuse

Zdůvodnění klinické studie

Protože v literatuře zatím nebyly publikovány studie přímo srovnávající dyssynchronní potenciál různých septálních pozic elektrody, pokusili jsme se na našem pracovišti v rámci prospektivní studie přispět do metodiky optimalizace selekce stimulačního místa v regionu septa pravé komory. V r. 2007 jsem vytvořil protokol k určení skiagrafické pozice elektrody a metodiku pro měření intervalu a stanovení vektoru QRS komplexu. Dlouhodobě prováděná prospektivní archivace dat o dyssynchronním potenciálu při různých septálních stimulačních místech vytvořila dostatečný rozsah

informací a umožňovala statistické vyhodnocení, které bylo provedeno r. 2011. Výsledky studie vydefinovaly konkrétní septální pozici, která disponuje maximálním přínosem z hlediska omezení komorové dyssynchronie, hodnocené nepřímo dle délky sQRS komplexu. Byl stanoven přínos hodnocení vektoru sQRS.

Optimální septální stimulační pozice, která minimalizuje iatrogenní komorovou dyssynchronii, by měla snížit riziko vývoje remodelace levé komory. Dosavadní provedená klinická pozorování vývoje komorové dysfunkce při septální pozici byla zaměřena pouze na srovnání se stimulací v RVA. Srovnání různých septálních stimulačních míst z hlediska dlouhodobé progresse dyssynchronie nebylo publikováno. Z tohoto důvodu v rámci sekundárního cíle studie byl v podsouboru retrospektivně vyhodnocen vývoj délky sQRS komplexu v kontextu parametrů potenciálně ovlivňujících jeho progresi: četnost stimulace, doba od implantace elektrody, lokalizace elektrody na septu, vektor sQRS komplexu.

Metodika tvorby souboru

Dle statistického výpočtu velikosti souboru, mělo být do hlavní studie zařazeno 450-900 pacientů (viz statistické zpracování). Celkový počet pacientů měl umožňovat provedení validní statistické analýzy u méně početných podskupin septálních pozic. V letech 2007- 2010 byl z celkového počtu ± 800 pacientů s implantovanou elektrodou na septum pravé komory vytvořen soubor 609 pacientů. Úbytek pacientů byl důsledkem nesplnění zařazovacích nebo přítomností vylučovacích kritérií studie.

Do souboru nebyli zařazeni pacienti s evidencí systolické dysfunkce levé komory nebo s výskytem srdečního selhání. Vylučovací kritérium je opodstatněné vzhledem ke kontroverzní indikaci konvenční kardiostimulace u pacientů s dysfunkcí levé komory nebo se srdečním selháním. Pravokomorová stimulace má riziko následného zhoršování systolické funkce levé komory s negativním ovlivněním stavu pacienta. Přítomnost systolické dysfunkce před implantací kardiostimulátoru upřednostňuje ve volbě kardiostimulačního režimu biventrikulární stimulaci, zvláště pokud je ejekční frakce minimálně středně snižená (108). Kombinace nízké ejekční frakce a stimulace z RVA predikují vysoké riziko srdečního selhání (18). Výskyt srdečního selhání též posunuje kardiostimulaci k zavedení biventrikulárního stimulačního režimu (105).

Metodika třídění pozice elektrody

Na základě bočné skiografie bylo provedeno první třídění septální pozice elektrody. Pacienti souboru byli rozděleni do 2 skupin dle primární pozice: true-septální, anteroseptální.

Pro rozlišení pozice používá naše metodika, kromě standardního dorzálního a ventrální průběhu konce elektrody, navíc i průběh kolmý a horizontální.

Termín true-septální byl vytvořen k vyjádření jistoty pozice elektrody na septu pravé komory.

Dosažení této pozice na konvexní septální ploše hodnotíme jako optimální výsledek implantace elektrody. Anteroseptální pozici považujeme za výsledek suboptimální.

Druhé třídění pozice elektrody bylo prováděno dle zadopředního snímku. Původní definice dle Liebermana byla upravena a rozšířena tak, aby při standardním provedení implantace komorové elektrody umožňovala aplikaci definované topografie.

Přesnost měření délky stimulovaného QRS

U počítačového vyhodnocení křivky byly překvapivě zjištěny významné odchylky hodnot sQRS intervalů ve směru plus i minus oproti identickým výsledkům všech ostatních 3 metod. Stimulační impulz zřejmě narušuje přesnost počítačového měření. Pro stanovení sQRS intervalu nelze tedy počítačové vyhodnocení doporučovat.

Záznam EKG křivky při rychlosti 50 mm/s neposkytoval přesnější hodnoty s QRS intervalu oproti záznamu 25 mm/s. Tento zdánlivý paradox neefektivního rychlejšího záznamu lze vysvětlit oploštěním kmitů, které prodlužuje oblast bodového přechodu izoelektrické linie a začátku prvního kmitu QRS, obdobně v konečné části posledního kmitu a izoelektrické linie. Hypoteticky může být

výhoda rozšířeného záznamu v 50 mm/s vyvážena nevýhodou absencí ostrých kmitů, které zpřesňují měření.

Při hodnocení významu přesnosti intervalu s QRS komplexu v našem sledování je třeba vzít v úvahu dvě skutečnosti:

- délka sQRS intervalu je pouze nepřímý a relativní ukazatel cílového parametru studie: stupně komorové dyssynchronie. Pro detekci rozdílu dyssynchronie je podstatný pouze rozdíl v délce sQRS komplexu, který vykazují jednotlivé skupiny tříděné dle stimulační pozice elektrody. Absolutní hodnota intervalu je ve své podstatě pro naše hodnocení nevýznamná. Měřený QRS interval je relativní veličinou. Metodiku lze pro naši studii zhodnotit a přijmout jako spolehlivou s excelentní přesností výsledků i při existující odchylce v absolutní hodnotě, která je však při všech provedených měřeních konstantní, t.j. vykazuje nulovou relativní chybu měření. Na základě testování přesností se ukázala metoda počítačového vyhodnocení 12-ti svodového záznamu vzhledem k oboustranným odchylkám jako nevyhovující, ostatní testované metodiky při jen nevýznamných odchylkách nároky na přesnost splňují.
- Přesnost měření by měla odpovídat očekávané klinické významnosti parametru. Klinicky významná změna v délce sQRS komplexu odpovídá klinicky významné změně dyssynchronie levé komory. Minimální významný interval pro sQRS komplex byl odvozen z publikovaných klinických sledování. K zachycení změny hemodynamických nebo klinických parametrů byly sledovány rozdíly délky nativního nebo sQRS komplexu zpravidla v desítkách milisekund (52,53,109). Při menším rozdílu intervalu QRS nebyl efekt patrný. Za klinicky minimální významnou změnu QRS intervalu pro našem sledování byla hypoteticky stanovena hodnota 10 ms.

Absolutní a relativní délka stimulovaného QRS

Absolutní délka sQRS je konečným produktem součtu různých patofyziologických příčin. Kromě dyssynchronie navozené kardiostimulací závisí nejvíce na kvalitě vedení vzruchu His-Purkyňovým systémem, na velikosti a funkci komor, na šíři komorové stěny. Tyto důvody ovlivňují i délku nativního QRS. V méně početných skupinách může teoreticky dojít k asymetrické kumulaci patologických stavů prodlužujících nativní a tím i sQRS komplex. Průměrná absolutní délka sQRS komplexu jedné skupiny oproti druhé skupině může být prodloužena přítomností faktorů nesouvisejících se stimulační dyssynchronií. Relativní délka sQRS je rozdílem mezi intervalem sQRS a nativním QRS. Má význam pro odfiltrování ostatních faktorů ovlivňujících délku sQRS komplexu.

Stanovení vektoru stimulovaného QRS komplexu

Stanovená metodika hodnocení vektoru sQRS je oproti přesnému měření vektoru prakticky použitelná. Přináší výhody:

- minimální ovlivnění výsledku respiračními variacemi voltáže
- rychlé a poměrně jednoznačného třídění

Časové schéma EKG záznamů

Stanovený časový diagram respektuje plán pravidelných kontrol pacientů po implantaci kardiostimulátoru. Doba do 2 týdnů odpovídá úvodním kontrolám. Druhý zápis prováděný s odstupem 1-3 let za účelem hodnocení vývoje délky sQRS by měl být adekvátní k tempu předpokládaného vývoje remodelace. Ve studiích nebyly zjišťovány rozdíly při kratším časové horizontu než 6 měsíců (95). Vzhledem k době sběru dat disertační práce nebylo možné sledovat vývoj délky QRS za delší časové období než 3 roky. U selektivního způsobu komorové stimulace je oproti stimulaci z RVA předpoklad zpomalení remodelace levé komory vzhledem ke snížení komorové dyssynchronie.

Četnost stimulace

Negativní efekt komorové stimulace v souvislosti s četností komorové stimulace byl vyhodnocován jen u RVA stimulace. Riziko vývoje srdečního selhání bylo nejnižší u kumulativní stimulace < 10%, dále se zvyšovalo lineárně do 60% četnosti stimulace a poté dosáhlo plateau (25). Při předpokladu nižší míry komorové dyssynchronie při stimulaci ze septální pozice oproti RVA byly k zachycení progresu intervalu sQRS komplexu posunuty intervaly hodnocení četnosti do vyšších procent.

Výsledky třídění souboru

Dle prvního třídění septální pozice měla většina pacientů elektrodu v pozici true-septální 463 (76%), menší počet pacientů v pozici anteroseptální 146 (24%). Většinové zastoupení true-septální pozice odpovídá preferenci operátora pro finální destinaci elektrody.

Ve srovnání s publikovanými výsledky (85,86) je v našem souboru true-septální pozice zastoupena častěji. Za povšimnutí stojí rozdílná úspěšnost dosažení pozice true-septální u RVOT a mimo RVOT. Implantace elektrody na true septum byla v oblasti RVOT čtenější (84%) oproti regionu mid-septa nebo inferior septa (40%). Rozdíl je zřejmě důsledkem většího rozměru dutiny pravé komory ve střední a dolní části než v oblasti RVOT a tím technicky obtížnějšího dosažení true-septa.

Ve druhém třídění pozice elektrody na septu byli pacienti rozděleni početně zhruba stejně mezi RVOT 344 pacientů (57%), extra RVOT 265 pacientů (43%). Do extra RVOT pozice v midseptální části byla na našem pracovišti implantována elektroda zvláště při výskytu raménkové blokády pro teoretický předpoklad výhodnějšího místa stimulace distálně od Hisova svazku pro nastartování aktivace ve střední části septa. Minimální počet pacientů s elektrodou umístěnou na dolním septu 37 (6%) byl projevem všeobecné nižší důvěry přínosu této pozice pro minimalizaci komorové dyssynchronie.

V podstudii 297 pacientů hodnotící vývoj sQRS byla nejvíce zastoupena skupina s nejvyšším procentem komorové stimulace. Při třídění dle pozice elektrody byla v převaze skupina true-septální oproti anteroseptální a skupina septální RVOT oproti septální extraRVOT. V třídění dle typu vektoru měla nízké zastoupení pozitivita v I. plus pozitivita v III.

Rozdíly v délce stimulovaného QRS komplexu

Úvodním zjištěním byl statisticky významně delší interval sQRS komplexu u mužů, s rozdílem oproti ženskému pohlaví dosahujícím 10 ms. Zjištěné rozdíly délky sQRS dle pohlaví v našem souboru odpovídají publikovaným epidemiologickým datům. Diference délky QRS byly již v minulosti referovány u nativního komplexu (110). Delší sQRS komplex v mužské populaci zřejmě souvisí, podobně jako delší nativní QRS, s většími rozměry srdečních komor, zvláště s větším enddiastolickým rozměrem levé komory (50). Mezi oběma pohlavími se relativní délky sQRS komplexu, tj. rozdíly mezi nativním a stimulovaným intervalem QRS, významně neodlišovaly. Různý stupeň stimulační dyssynchronie v závislosti na pohlaví lze vyloučit.

Rozdíl délky sQRS true-septální pozice oproti anteroseptální byl statisticky i klinicky významný i po adjustaci dle pohlaví. Významnou diferencí relativní délky sQRS dle skupin prvního třídění dokumentují identické délky nativního QRS u obou skupin a potvrzují tím validitu výsledků absolutních intervalů sQRS. Pozice true-septální představuje optimum vzhledem k omezení potenciální intraventrikulární dyssynchronie.

Skupiny diferencované dle sekundárního vertikálního třídění pozice elektrody na septu pravé komory nevykazovaly významné rozdíly v délce sQRS komplexu. Skupina pacientů s pozicí elektrody na septu RVOT vykazovala významně kratší interval sQRS komplexu oproti delšímu intervalu v pozici septální mimo RVOT. Na základě výsledků našeho souboru by se mohla jevit pozice elektrody na septu RVOT příznivější oproti pozici extra RVOT. Nicméně po adjustaci na primární pozici true-septální a anteroseptální nebyl již rozdíl v délce stimulovaného QRS významný. Kratší interval sQRS na septu RVOT vysvětluje vyšší četností primární pozice septální oproti vyšší četnosti anteroseptální v pozici mimo RVOT. Relativní interval sQRS

vykazuje naopak ve skupině extra RVOT po adjustaci na 1. třídění trend ke kratšímu trvání. Statisticky nevýznamně menší prodloužení nativně již širokého QRS při stimulaci z midsepta, lze teoreticky zdůvodnit bypaselem narušeného vedení v His-Purkyňově systému při raménkových blokáдах a přímým zahájením aktivace ve střední část septa levé komory.

Na základě našich výsledků lze sumárně doporučit preferovat true-septální pozici RVOT oproti pozici true-septální mimo RVOT a to z důvodu vyšší pravděpodobnosti dosažení pozice true-septum zvláště u pacientů s úzkým QRS. Při nativně rozšířeném QRS není nutné vertikálně selektovat na true septu, obě pozice RVOT a extra RVOT jsou vzhledem ke stupni dyssynchronie adekvátní.

Roztřídění souboru dle vektoru sQRS komplexu vytvořilo skupiny se statisticky rozdílnými délkami intervalu sQRS. Nejkratší sQRS byl zaznamenáván při vektoru: negativní nebo izoelektrický ve svodu I plus pozitivní ve svodu III, nejdelší při vektoru: pozitivní ve svodu I. plus pozitivní ve svodu III. Rozdíly mezi třemi všemi skupinami splňovaly i podmínky klinické významnosti. Protože se však relativní délka sQRS intervalu statisticky i klinicky lišila významně jen mezi dvěma skupinami nejkratšího a nejdelšího absolutního sQRS, lze považovat za významný jen rozdíl mezi vektorem: negativní nebo izoelektrický v svodu I. plus pozitivní ve svodu III. oproti vektoru: pozitivní ve svodu I. plus pozitivní ve svodu III. Po adjustaci dle primární pozice true-septální a anteroseptální si tyto dvě rozdílné morfologie sQRS komplexu stále zachovaly významnou diferenci délky sQRS dosahující 15 ms. Obdobný významný rozdíl mezi dvěma krajními skupinami byl potvrzen i po adjustaci na pohlaví, včetně rozdílu relativní délky sQRS.

Tento výsledek je překvapivý, vzhledem k výše uvedenému nevýznamnému rozdílu mezi skia pozicemi v RVOT a extra RVOT. Rozdílné závěry lze vysvětlit pouze volnou korelací mezi výsledným vektorem stimulovaného QRS a skiagraficky definovanou pozicí.

Výpovědní hodnota uvedených typů vektoru QRS pro optimalizaci septální pozice elektrody byla v našem souboru vyšší než skiaskopická kritéria druhého třídění. Na základě našich výsledků lze doporučit provádění vyhodnocování typu vektoru. Vítaný je vektor: negativní nebo izoelektrický ve svodu I. plus pozitivní ve svodu III. Spolu s true-septální pozicí elektrody jednoznačně dovoluje stimulační místo akceptovat. Naopak při typu vektoru: pozitivní ve svodu I. plus pozitivní ve svodu III. doporučuji přesunout elektrodu do jiné septální pozice.

Vývoj délky stimulovaného QRS komplexu

V longitudinálním sledování souviselo prodlužování intervalu QRS se zhoršenou prognózou pacienta v kontextu vývoje laboratorních i klinických parametrů (39,41,42). Rychlost vývoje délky QRS komplexu se jeví prognostickým ukazatelem nezávislým od jeho délky absolutní. Pacienti s ročním nárůstem délky < 5% mají nižší výskyt závažných kardiovaskulárních příhod oproti pacientům s nárůstem intervalu QRS 5-20%. Nejhorší prognózou jsou zatíženi pacienti se změnou intervalu QRS > 20% (109).

Absolutní délka sQRS komplexu je obecně uznávaným prognostickým ukazatelem. Prognostická data o vývoji délky sQRS komplexu zatím nejsou k dispozici. Obdobně jako u nativního QRS lze též očekávat při prodlužování sQRS komplexu prognosticky nepříznivý dopad na osud pacientů v důsledku vývoje remodelace levé komory. Z těchto důvodů patří do strategie péče o pacienta s kardiostimulátorem snaha o omezení progresu délky sQRS.

Sekundárním cílem naší práce bylo v podsouboru pacientů zhodnotit dlouhodobý vývoj délky sQRS v kontextu faktorů ovlivňujících stimulační remodelaci levé komory. Prováděné retrospektivní vyhodnocení bylo koncipováno na zachycení změny délky sQRS v závislosti na přítomnosti faktorů včetně pozice elektrody, které by teoreticky mohly délku intervalu sQRS ovlivňovat.

Prvotní závěry sledování vývoje intervalu sQRS jsou k dispozici pouze za dobu 1-3 let. Výsledky byly očekávané. Bylo zjištěno, i při relativně vysoké četnosti komorové stimulace, která byla v průměru 67%, pouze malé prodlužování délky sQRS. Progrese intervalu byla identická u obou pohlaví. Ač byl nárůst délky sQRS intervalu zhodnocen jako statisticky významný, průměrná změna 7-8 ms za 2 roky nedosahovala klinické významnosti. Procentuální nárůst intervalu sQRS

byl v 1. roce 4%, ve 2. roce 1% , ve 3. roce 2% . Odpovídal by, dle epidemiologických zkušeností s vývojem nestimulovaného QRS, velmi nízkému riziku.

Vyšší četnost komorové stimulace vedla k vyššímu prodloužení sQRS komplexu. Nejmenší prodloužení bylo patrné ve skupině četnosti komorové stimulace do <35 %. Ve skupině $\geq 75\%$ bylo prodloužení po adjustaci na délku stimulace nejvyšší. Při našem rozdělení do 3 skupin dle četnosti jsme platili negativního efektu RVA stimulace nezaznamenali (25). Rozdíl lze vysvětlit minimalizací negativního efektu komorové dyssynchronie při septální stimulaci oproti RVA a tím potřebné vyšší četnosti komorové stimulace k dosažení identické remodelace.

Rychlost progresu délky sQRS intervalu byla porovnávána s různými stimulačními místy dle prvního i druhého třídění, s vektorem sQRS. Nebyly zjištěny rozdíly v průměrném nárůstu sQRS mezi jednotlivými skupinami. Zřejmou limitací výsledků hodnocení je krátký interval sledování.

Klinický přínos výsledků studie

Výstupem práce jsou výše uvedené informace, které mohou zkvalitnit algoritmus adekvátního vyhledávání stimulačního místa. Výsledky naší práce lze zabudovat do metodiky postupu selekce pozice:

- ověření septální pozice ve skia projekci v LAO 40° včetně detailního zhodnocení možného zkrácení siluety konce elektrody
- skiaskopická bočná projekce, pokud je proveditelná, dovede pojistit true-septální pozici na základě výše uvedených kritérií.
- pokud není jistota dosažení pozice true-septální, upřednostnit volbu septální části RVOT
- individuální optimalizace true-septálního stimulačního místa dle opakovaných měření délky stimulovaného QRS komplexu
- zhodnocení vektoru sQRS a ověřovat true-septální pozici při přítomnosti nežádoucí morfologie: pozitivní ve svodu I. plus pozitivní ve svodu III.

7. Závěr

Negativní důsledky kardiostimulační komorové dyssynchronie lze minimalizovat správně prováděnou selekcí septální pozice během implantace pravokomorové elektrody. Prospektivní vyhodnocení významu různé septální stimulační pozice u 609 pacientů v kontextu šíře sQRS komplexu, nepřímého ukazatele komorové dyssynchronie dokumentovalo přínos dosažení true-septální pozice. Výsledky, ke kterým patří i zjištěný omezený přínos vertikálního třídění pozice elektrody a popsání vhodného a nevhodného vektoru sQRS komplexu, mohou posloužit jako tipy k nalezení optimální stimulační pozice s možným přínosem pro prognózu pacienta.

Literatura

1. Durrer D: Electrical aspects of human cardiac activity: A clinical-physiological approach to excitation and stimulation, *Cardiovasc. Res* 2:1, 1968
2. Myerburg RJ, Nilsson K, Gelband H. Physiology of canine intraventricular conduction and endocardial excitation. *Circ Res.* 1972 Feb;30(2):217–243.
3. Kerckhoffs RCP, Bovendeerd PHM, Kotte JCS, Prinzen FW, Smits K, and Arts T. Homogeneity of cardiac contraction despite physiological asynchrony of depolarization: a model study. *Ann Biomed Eng* 31: 536–547, 2003.
4. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Devine B, Yang TF. Effects of age, sex, and race on ECG interval measurements. *J Electrocardiol.* 1994;27: Suppl:14 –9.

5. Burkhoff D, Oikawa RY, Sagawa K. Influence of pacing site on canine left ventricular contraction. *Am J Physiol*. 1986;251:H428-435.
6. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, McVeigh E. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 1735–1742.
7. Baller D, Wolpers HG, Zipfel J, Bretschneider HJ, Hellige G. Comparison of the effects of right atrial, right ventricular apex and atrioventricular sequential pacing on myocardial oxygen consumption and cardiac efficiency: a laboratory investigation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1988 Apr; 11(4):394-403.
8. Johnson L, Simon MA, Pinsky MR, Shroff SG. Insights into the effects of contraction dyssynchrony on global left ventricular mechano-energetic function. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 Feb; 32 (2):224-33.
9. Little WC, Reeves RC, Arciniegas J, Katholi RE, and Rogers EW. Mechanism of abnormal interventricular septal motion during delayed left ventricular activation. *Circulation* 65: 1486–1491, 1982.
10. Zhou Q, Henein M, Coats A, Gibson D. Different effects of abnormal activation and myocardial disease on left ventricular ejection and filling times. *Heart* 2000;84:272– 6.
11. Prinzen FW, Peschar A. Relation Between the Pacing Induced Sequence of Activation and Left Ventricular Pump Function in Animals *Pacing and Clinical Electrophysiology* Volume 25, Issue 4, pages 484–498, April 2002
12. Lee MA, Dae MW, Langberg JL, Griffin JC, Chin MC, Finkbeiner WE, O'Connell JW, Botvinick I, Scheinmann MM, Rosenqvist M. Effects of long-term right ventricular pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am coll Cardiol*. 1994; 24: 225–232.
13. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, Bonow RO, Kadish AH, Goldberger J. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1883–1888.
14. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, Omar R, Yip GW, Hussin A, Fang F, Lam KH, Chan HC, Fung JW. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med*. 2009 Nov 26;361(22):2123-34.
15. Chan JY-S, Fang F, Zhang Q, Fung JW-H, Razali O, Azlan H, Lam K-H, Chan HC-K, Yu C-M, Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2-year results of the PACE trial. *Eur Heart J* doi: 10.1093/eurheartj/ehr 336
16. Stockburger M, Gómez-Doblas JJ, Lamas G, Alzueta J, Fernández-Lozano I, Cobo E, Wiegand U, Concha JF, Navarro X, Navarro-López F, de Teresa E Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multicentre international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail*. 2011 Jun;13(6):633-41
17. Táborský M, Říhová D, Mráz T, Vlašínová J, Kameník L, Novák M, Neužil P, Jarkovský J, Littnerová S. TUGENDHAT: a pilot randomised study on effects of biventricular pacing in patients

- with bradycardia pacing indication and normal systolic function on heart failure, atrial fibrillation and quality of life (Results of 12 month follow-up), Bratislava *Medical Journal* (in press)
18. Sweeney MO, Hellkamp AS. Heart failure during cardiac pacing, *Circulation*, 2006; 113:2082–2088
19. Karpawich PP, Justice CD, Cavitt DK, Chang CH. Developmental sequelae of fixed rate ventricular pacing in the immature canine heart: an electrophysiologic, hemodynamic and histopathologic evaluation. *AmHeart J*. 1990;119:1077–1083.
20. Wecke L, Rubulis A, Lundahl G, Rosen MR, Bergfeldt L. Right ventricular pacing-induced electrophysiologic remodeling in the human heart and its relationship to cardiac memory. *Heart Rhythm*. 2007 Dec; 4: 1477-86. Epub 2007 Aug
21. Chen L, Hodge D, Jahangir A, Ozcan C, Trusty J, Friedman P, Rea R, Bradley B, Brady P, Hammill S, Hayes D, Shen W-K. Preserved left ventricular ejection fraction following atrioventricular junction ablation and pacing for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19: 19–27.
22. Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, Dohi K, Sade LE, Gorcsan J. Reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy insights from mechanical activation strain mapping. *JACC Vol. 44*, No. 8, 2004
23. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, Bidaoui N, Markus KU, Franke A, Stellbrink C. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 203: 765–770.
24. Otsuji Y, Gilon D, Jiang L, He D, Leavitt M, Roy MJ, Birmingham MJ, Levine RA. Restricted diastolic opening of the mitral leaflets in patients with left ventricular dysfunction: evidence for increased valve tethering. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 398–404
25. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*. 2003;23:2932–2937.
26. Ono S., Nohara R., Kambara H., Okuda K., Kawai C. Regional myocardial perfusion and glucose metabolism in experimental left bundle branch block. *Circulation* 1992;85:1125-1131.
27. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T, et al: Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol* 259, H300-H308, 1990
28. Lee MA, Dae MW, Langberg JL, Griffin JC, Chin MC, Finkbeiner WE, O'Connell JW, Botvinick I, Scheinmann MM, Rosenqvist M. Effects of long-term right ventricular pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am coll Cardiol*. 1994; 24: 225–232.
29. Prinzen FW, Auricchio A. Is echocardiographic assesment of dyssynchrony useful to select candidates for cardiac resynchronization therapy ? *Circ Cardiovasc Imaging*, 2008;13:70-77.
30. Prinzen FW, Augustijn CH, Allessie MA, Arts T, Delhaas T, Reneman RS. The time sequence of electrical and mechanical activation during spontaneous beating and ectopic stimulation. *Eur Heart J*, 1992;13:535-543.

31. Turner MS, Bleasdale RA, Vinereanu D, Mumford CE, Paul V, Fraser AG, Frenneaux MP. Electrical and mechanical components of dyssynchrony in heart failure patients with normal QRS duration and left bundle-branch block: impact of left and biventricular pacing. *Circulation*. 2004; 109: 2544–2549.
32. Yu CM, Lin H, Zhang Q, et al. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart*. 2003; 89: 54–60.
33. Task Force Members: Vardas PE, Auricchio A, Blanc J-J, Daubert J-C, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007; 9(10), 959-998
34. Marcus GM, Rose E, Vioria EM, Schafer J, De Marco T, Saxon LA, Foster E: VENTAK CHF/CONTAK-CD Biventricular Pacing Study Investigators. Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45:2208-2216.
35. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH, Beau SL, Greenberg SM et al. Cardiac resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *New England Journal of Medicine*, 357 (24): 2461 -71, 2007.
36. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J III, St John SM, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608–2616.
37. Seo Y, Ito H, Nakatani S, et al., for the J-CRT investigators. The role of echocardiography in predicting responders to cardiac resynchronization therapy: Results from the Japan Cardiac Resynchronization therapy registry Trial (J-CRT). *Circ J* 2011; 75: 1156 – 1163
38. Stellbrink C, Auricchio A, Diem B, et al. Potential benefit of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and ventricular tachyarrhythmia *Am J Cardiol* 1999;83:143D-150D
39. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:248-256
40. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz, Sandberg KR, McCullough PA, Congestive heart failure and QRS duration: Establishing Prognosis Study, *Chest* 2002, 122, 528-534
41. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure *Am Heart J* 2002;143:1085-1091.
42. Champagne de Labriolle A, Leclercq C, Daubert JC. Influence of conduction time intervals on symptoms and exercise tolerance in patients with heart failure with left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2005 Sep;91(9):1211-2.
43. Olshansky B. Wide QRS, narrow QRS. What's the difference? *J Am Coll Cardiol*, 2005;

44. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure *Am Heart J* 2002;143:1085-1091
45. Gottipaty VK, Krelis S, Lu F, et al. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in chronic congestive heart failure(abstr) *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:145.
46. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5,517 outpatients with congestive heart failure a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:398-405.
47. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 1996 Feb;53(2):163-70.
48. Hesse B, Diaz LA, Snader CE, Blackstone EH, Lauer MS. Complete bundle branch block as an independent predictor of all-cause mortality report of 7,073 patients referred for nuclear exercise testing. *Am J Med*, 2001;110:253-259.
49. Sweeney MO, Hellkamp AS, Lee KL, Lamas GA; Mode Selection Trial (MOST) Investigators. Association of prolonged QRS duration with death in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*, 2005 May 17;111(19):2418-23
50. Su Y, Pan W, Gong X, Cui J, Shu X, Ge J. Relationships between paced QRS duration and left cardiac structures and function. *Acta Cardiol.* 2009; 64: 231-8.
51. Pan W, Su Y, Sun A, Gong X, Ge J. J Native and paced QRS duration in right ventricular apex paced patients. *Card Fail* 2010 Mar; 16(3):239-43
52. Miyoshi F, Kobayashi Y, Itou H, Onuki T, Matsuyama T, Watanabe N, Liu C, Kawamura M, Asano T, Miyata A, Nakagawa H, Tanno K, Baba T, Katagiri T. Prolonged paced QRS duration as a predictor for congestive heart failure in patients with right ventricular apical pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:1182-1188.
53. Shukla HH, Hellkamp AS, James EA, Flaker GC, Lee KL, Sweeney MO, Lamas GA; Mode Selection Trial (MOST) Investigators. Heart failure hospitalization is more common in pacemaker patients with sinus node dysfunction and a prolonged paced QRS duration. *Heart Rhythm.* 2005 Mar;2(3):245-51.
54. Desai AD, Yaw TS, Yamazaki T, Kaykha A, Chun S, Froelicher VF. Prognostic Significance of Quantitative QRS Duration. *Am J Med.* 2006 Jul;119(7):600-6.
55. Morgan JM, Scott PA, Turner NG, Yue AM, Roberts PR. Targeted left ventricular endocardial pacing using a steerable introducing guide catheter and active fixation pacing lead. *Europace.* 2009 Apr;11(4):502-6
56. Occhetta E, Bortnik M, Marino P. Permanent parahisian pacing. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2007; 7 (2): 110-25.
57. Zhang X-H, Chen H, Kai-Hang Y, Chan W-S, Lee KL, Chan H-W, Lee SW, Fu G-S, Lau C-P, Tse H-F. New-onset heart failure after permanent right ventricular apical pacing in patients with acquired high-grade atrioventricular block and normal left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:136-141.

58. Tantengco MVT, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 2093-2010.
59. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S et al., Detrimental ventricular remodelling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation*, 2004;110:3766-72.
60. Ichiki H, Oketani N, Hamasaki S, Ishida S, Kataoka T, Ogawa M, Saihara K, Okui H, Fukudome T, Shinasato T, Kubozono T, Ninomiya Y, Matsushita T, Otsuji Y, Tei C Effect of right ventricular apex pacing on the Tei index and brain natriuretic peptide in patients with a dual-chamber pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006 Sep;29(9):985-90.
61. Rosenqvist M, Isaz K, Botvinick EH, Dae MW, Cockrell J, Abbott JA, Schiller NB, Griffin JC. Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1991 Jan 15;67(2):148-56.
62. Heyndrickx GR, Vantrimpont PJ, Rousseau MF, Pouleur H. Effects of asynchrony on myocardial relaxation at rest and during exercise in conscious dogs. *Am J Physiol*. 1988 May;254(5 Pt 2):H817-22.
63. Karpawich PP, Rabah R, Haas JE, Altered cardiac histology following apical right ventricular pacing in patients with congenital atrioventricular block, *Pacing Clin Electrophysiol*, 1999;22:1372-7.
64. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al, for the DAVID Trial Investigators. *JAMA*. 2002;288:3115-3123.
65. Moss AJ, Findings from MADIT II substudies. *Eur Heart J* 2003;5 (Suppl. I): 134-138
66. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. Danish II. *JACC*. 2003;42(4):614-623
67. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al, for the Mode Selection Trial (MOST) Investigators. *Circulation*. 2003;107:2932-2937.
68. Yu CM, Lin H, Fung WH, et al. Comparison of acute changes in left ventricular volume, systolic and diastolic functions, and intraventricular synchronicity after biventricular and right ventricular pacing for heart failure. *Am Heart J* 2003; 145: E18.
69. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA; PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16 (11):1160-1165.
70. Kindermann M, Hennen B, Jung J, et al. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1927-1937.
71. Hamdan MH, Zagrodzky JD, Joglar JA, et al. Biventricular pacing decreases sympathetic activity compared with right ventricular pacing in patients with depressed ejection fraction. *Circulation* 2000; 102:1027-1032.

72. Nunez A, Alberca MT, Cosio FG, et al. Severe mitral regurgitation with right ventricular pacing, successfully treated with left ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25:226–230
73. Barba Pichardo R, Morin~a Va'zquez P, FernándeZ Go'mez JM, Venegas Gamero J, Herrera-Carranza M. Permanent His-bundle pacing: seeking physiological ventricular pacing. *Europace* (2010) 12, 527–533 doi:10.1093/europace/euq038
74. Deshmukh P, Casavant D, Romanyshyn M, et al. Permanent direct His bundle pacing : a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation* 2000; 101: 869-877.
75. Deshmukh P, Romanyshyn M. Direct His-bundle pacing: present and future. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27:862-870.
76. Zanon F, Baracca E, Aggio S, et al. A feasible approach for direct His-bundle pacing using a new steerable catheter to facilitate precise lead placement. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;
77. Minařík Z, Táborský M. Right ventricular septal pacing. *CorVasa* 2011;53:375-380
78. Rosenqvist M, Bergfeldt L, Haga Y, Ryden J, Ryden L, Owall A. The effect of ventricular activation sequence on cardiac performance during pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996; 19: 1279–1286.
79. Barin ES, Jones SM, Ward DE, Camm AJ, Nathan AW,. 'The right ventricular outflow tract as an alternative permanent pacing site: long-term follow-up. *Pacing & Clinical Electrophysiology*, 1997; Jan:14(1):2-6.
80. Hillock RJ, Stevenson IH , Mond IH, The right ventricular outflow tract: a comparative study of septal, free wall and anterior wall pacing, *PACE* 2007; 30(8) 942–947
81. Vlay SC. Right ventricular outflow tract pacing: Practical and beneficial. A 9-year experience of 460 consecutive implants. *PACE* 2006; 29:1055-1062
82. Leiberman R, Grenz D, Mond HG, Gammage D, Selective site pacing: Defining and reaching then selected site. *PACE*, 2004; 27: 883-886.
83. Kaye G, Stambler BS, Yee R, Search for the optimal right ventricular pacing site: Design and implementation of three randomized multicenter clinical trials. *PACE*, 2009; 32: 426-433
84. Burri H, Sunthorn H, Dorsaz PA, Viera I, Shah D. Thresholds and complications with right ventricular septal pacing compared to apical pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007; 30 (Suppl 1): S75-8.
85. McGavigan AD, Roberts-Thomson KC, Hillock RJ, et al., Right ventricular outflow tract pacing: radiographic and electrocardiographic correlates of lead position. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:1063–8.
86. Balt JC, van Hemel NM, Wellens HJ, de Voogt WG. Radiological and electrocardiographic characterization of right ventricular outflow tract pacing. *Europace*, 2010; 12: 1739-44.

87. Verma AJ, Lemler MS, Zeltser IJ, Scott WA. Relation of right ventricular pacing site to left ventricular mechanical synchrony. *Am J Cardiol*. 2010 Sep 15;106(6):806-9.
88. Giudici MC, Thornburg GA, Buck DL, et al., Comparison of right ventricular outflow tract and apical lead permanent pacing on cardiac output. *Am J Cardiol*, 1997;79:209–12.
89. DeCock CC, Meyer A, Kamp O, et al, Hemodynamic benefits of right ventricular outflow tract pacing: Comparison with right ventricular apex pacing, *PACE* 1998; 21:536-541.
90. Mera F, DeLurgio DB, Patterson RE Merlino JD., Wade ME, León AR. A comparison of ventricular function during high right ventricular septal and apical pacing after His-Bundle ablation for refractory atrial fibrillation. *PACE*, 1999; 22: 1234–1239
91. Schwaab B, Frohlig G, Alexander C, et al., Influence of right ventricular stimulation site on left ventricular function in atrial synchronous ventricular pacing, *J Am Coll Cardiol*, 1999;33: 317–23.
92. Buckingham TA, Candinas R, Attenhofer C, et al. Systolic and diastolic function with alternate and combined site pacing in the right ventricle. *PACE* 1998; 21:1077-1084
93. Victor F, Leclercq C, Mabo P, et al. Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients: Prospective randomized crossover comparison of apical and outflow tract pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33, 311-316.
94. Stambler BS, Ellenbogen KA, Zhang X, et al, Right ventricular out-flow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003; 14:1180–1186.
95. De Cock CC, Giudici MC, Twisk JW. Comparison of the hemodynamic effects of right ventricular outflow tract pacing with right ventricular apex pacing: A quantitative review. *Europace*, 2003; 5: 275-8.
96. Bourke JP, Hawkins T, Keavey P, et al., Evolution of ventricular function during permanent pacing from either right ventricular apex or outflow tract following AV-junctional ablation for atrial fibrillation, *Europace*, 2002;4:218–19.
97. Tse HF, Yu C, Wong KK, et al., Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol*, 2002;40:1451–8.
98. Riedlbauchova L, Kautzner J et al., Is right ventricular outflow tract pacing an alternative to left ventricular/biventricular pacing ? *PACE*, 2004; 27: 871-877
99. Flevari P, Leftheriotis D, Fountoulaki K, et al, Long-term nonoutflow septal versus apical right ventricular pacing : Relation to left ventricular dyssynchrony. *PACE*, 2009; 32: 354-362.
100. Muto C, Ottaviano L. Canciello M, et al. Effect of pacing the right ventricular mid-septum tract in patients with permanent atrial fibrillation and low ejection fraction. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007; 18: 1032-1036.
101. Cano O, Osca J, Sancho-Tello MJ. Et al. Comparison of effectiveness of right ventricular septal pacing versus right ventricular apical pacing. *Am J Cardiol*, 2010; 105(10): 1426-32.
102. Schwaab B, Kindermann M, Frohlig G, et al. Septal lead implantation for the reduction of paced QRS duration using passive-fixation leads. *PACE*, 2001; 24: 28-33.
103. Arkin CF, Wachtel MS. How many patients are necessary to assess test performance? *JAMA* 1990; 263: 275-27

104. Mond GH, Vlay SC. Pacing the right ventricular septum: Time to abandon apical pacing. *PACE*, 2010; 33: 1293-1297
105. Task Force Members: Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert J-C, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure. An update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2010; 31, 2677–2687
106. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, Gras D, Backdach H, Mundler O, Mugica J. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996 Nov;19 (11 Pt 2):1748-57.
107. Kameník L, Hnátek T, Sedloň P, Škvařil J, Černohous M, Krčová E, Zavoral M. The contribution of paced QRS morphology to assessment of right ventricular pacing site ESC Abstracts: Congress 2011 Poster No 87921
108. Maass AH, Yu CM. Biventricular pacing in pacemaker dependency: one size does not fit all. *Eur J Heart Fail* 2011;13:599-601.
109. Shamim W, Yousufuddin M, Cicorcia M, Gibson DG, Coats AJS, Henein MY. Incremental changes in QRS duration in serial ECGs over time identify high risk elderly patients with heart failure. *Heart*. 2002; 88: 47–51.
110. Simonson E, Blackburn H, Puchner TC, Eisenberg P, Ribeiro F, Meja M. Sex differences in the electrocardiogram. *Circulation*. 1960;22:598-601.
111. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Gender Differences and the Electrocardiogram in Left Ventricular Hypertrophy *Hypertension*. 1995;25:242-249.