



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

Detekce a analýza disperze aktivace v srdci

Detection and analysis of activation dispersion in heart

Bakalářská práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika
Studijní obor: Biomedicínský technik

Autor bakalářské práce: Dmitrii Veselov
Vedoucí bakalářské práce: Mgr. Ksenia Sedova, Ph.D.
Konzultant bakalářské práce: Ing. Jan Hejda, Ph.D.

Kladno 2019

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Veselov** Jméno: **Dmitrii** Osobní číslo: **437867**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**
Studijní obor: **Biomedicínský technik**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Detekce a analýza disperze aktivace v srdci

Název bakalářské práce anglicky:

Detection and analysis of activation dispersion in heart

Pokyny pro vypracování:

Analyzujte dostupné unipolární elektrogramy zaznamenané z povrchu pravé a levé komory srdce pomocí matice 64 elektrod. Určete lokální čas aktivace v každém elektrogramu matice a spočítejte lokální a globální disperzi depolarizace v srdci. Navržený algoritmus implementujte ve vhodném vývojovém prostředí. Analyzujte roli disperze depolarizace ve vzniku komorových arytmií při reperfučním poškození myokardu.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Proakis J.G., Monalakis D.G., Digital Signal Processing: Principles, Algorithms and Applications, ed. 4th, Education India, 2007, ISBN 978-0131873742
- [2] Sornmo L., Laguna P., Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications, ed. 1, Elsevier Academic Press, 2005, ISBN 0-12-437552-9

Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:


Mgr. Ksenia Sedova, Ph.D.

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

Ing. Jan Hejda, Ph.D.

Datum zadání bakalářské práce: **18.02.2019**

Platnost zadání bakalářské práce: **20.09.2020**



prof. Ing. Peter Kneppo, DrSc.
podpis vedoucí(ho) katedry



prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.
podpis děkana(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem „Detekce a analýza disperze aktivace v srdci“ vypracoval samostatně a použil k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k bakalářské práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon).

V Kladně 15. 5. 2019

.....

Dmitrii Veselov

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval Mgr. Ksenii Sedové, Ph.D. za pravidelné konzultace, cenné připomínky a vědeckou podporu zejména v oblasti elektrofyziologie a statistiky. Také bych chtěl poděkovat konzultantovi mé bakalářské práce Ing. Janu Hejdovi, Ph.D. za cenné připomínky.

Formální poděkování je vyjádřeno také Kardiologickému oddělení Fyziologického Ústavu Ruské Akademie Věd (Laboratory of Cardiac Physiology, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences. Syktyvkar, Russia) za poskytnutí experimentálních dat.

ABSTRAKT

Detekce a analýza disperze aktivace v srdci

Analýza lokální a globální aktivace srdečních komor otevírá velké možnosti pro výzkum elektrofyziologických procesů v srdci. Změny depolarizace při ischemii a reperfuzi přispívají k formování myokardiálního arytmogenního substrátu a vzniku maligních komorových arytmií. Elektrické vlastnosti myokardu komor lze detekovat pomocí unipolárních elektrogramů.

Cílem této práce je návrh vhodného algoritmu pro zpracování elektrogramů a jeho aplikace ve vývojovém prostředí LabView. Pomocí vytvořeného programu zpracovat dostupné elektrogramy změřené pomocí matice 64 elektrod na povrchu srdečních komor potkanů a navrhnout parametry, které by mohly být spojené s procesem arytmogeneze.

Klíčová slova

Aktivace, depolarizace, komorové arytmie, LabView, ischemie, reperfuze.

ABSTRACT

Detection and analysis of activation dispersion in heart

Analysis of local and global ventricular activation opens the great opportunities for research of electrophysiological processes in the heart. Changes in depolarization due to ischemia and reperfusion contribute to myocardial arrhythmogenic substrate development and malignant ventricular arrhythmias incidence. Electrical characteristics of ventricular myocardium can be detected by unipolar electrograms.

The purpose of this work is to design an appropriate algorithm for electrogram processing and to applicate this algorithm in the development environment LabView. Using the created program to process available electrograms, which were measured by matrix of 64-electrodes on the surfaces of the ventricles and to suggest parameters that could be associated with the arrhythmogenesis.

Keywords

Activation, depolarization, ventricular arrhythmia, LabView, ischemia, reperfusion.

OBSAH

Seznam symbolů a zkratk	8
Seznam obrázků a tabulek	9
1 Úvod	10
1.1 Přehled současného stavu.....	10
1.2 Cíle práce	11
1.3 Fyziologie srdce.....	11
1.3.1 Převodní systém srdeční.....	11
1.3.2 Elektrofyziologická činnost myokardu	13
1.4 Unipolární elektrogramy	15
1.5 Ischemické a reperfuční poškození.....	16
1.6 Prediktory ventrikulárních arytmií.....	17
2 Metody	19
2.1 Experiment a signály	19
2.1.1 Průběh experimentu	19
2.1.2 Snímání signálů.....	19
2.1.3 Soubory elektrogramů	21
2.2 Program.....	21
2.2.1 Načtení unipolárních elektrogramů.....	22
2.2.2 Zpracování unipolárních elektrogramů	23
2.3 Analýza hodnot.....	24
2.4 Statistické vyhodnocení	25
3 Výsledky	26
3.1 Software	26
3.2 Vliv ischemicko-reperfučního poškození na parametry disperze aktivace...28	
3.3 Analýza disperze aktivace při život ohrožující arytmií	30
4 Diskuse	35
5 Závěr	37
Seznam použité literatury	38
Příloha A: Obsah příloženého CD	41

Seznam symbolů a zkratk

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
AT	ms	Čas aktivace
R, L, F	mV	Končetinové potenciály
W	mV	Elektrický potenciál na Wilsonové svorce
σ	ms	Směrodatná odchylka času aktivace na jedné matici 64 elektrod

Seznam zkratk

Zkratka	Význam
AT	Čas aktivace (activation time)
ATP	Adenosin trifosfát
AUC	Plocha pod křivkou (Area Under Curve)
AV	Atrioventrikulární
EKG	Elektrokardiogram
i.m.	Intramuskulární
LAD	Sestupná koronární tepna (left anterior descending)
Rep.	Reperfuze
SA	Sinoatriální
v.s.	Výchozí stav
VF	Komorová fibrilace (ventricular fibrillation)
VT	Komorová tachykardie (ventricular tachycardia)

Seznam obrázků a tabulek

Seznam obrázků

Obr. 1.1: Převodní systém srdeční [6]	12
Obr. 1.2: Průběh akčního potenciálu kardiomyocytu [9]	14
Obr. 1.3: Bipolární končetinové svody označeny římskými čísly [14]	15
Obr. 1.4: Ukázka času aktivace	16
Obr. 1.5: Změny v metabolismu ischemického kardiomyocytu [20]	17
Obr. 1.6: Elektrofyzilogické projevy myokardiální ischemie	18
Obr. 2.1: Schematický nákres matice obsahující 64 elektrody	20
Obr. 2.2: Schéma umístění matic obsahujících 64 elektrody [23]	20
Obr. 2.3: Doplněný MatLab skript nacházející se ve dvou „for“ cyklech pro další zpracování signálů	22
Obr. 2.4: Element blokového diagramu odpovídající za derivaci signálů	23
Obr. 2.5: Elementy blokového diagramu odpovídající za hledání minima derivace v požadovaném intervalu	23
Obr. 2.6: Elementy blokového diagramu odpovídající za odstranění vadných elektrod a nastavení čísla elektrody	24
Obr. 2.7: Elementy blokového diagramu odpovídající za výpočet parametrů	24
Obr. 3.1: Uživatelské prostředí softwaru (Front Panel)	26
Obr. 3.2: Nastavení kurzorů a výpočtu AT pro jednotlivé unipolární elektrody	27
Obr. 3.3: Ovládací matice – odpojené elektrody neodpovídají fyziologickým normám	27
Obr. 3.4: Změna středního času aktivace po reperfuzi pro levou a pravou komoru	29
Obr. 3.5: Změna lokální disperze aktivace po reperfuzi pro levou a pravou komoru	29
Obr. 3.6: Porovnání změn středního času aktivace u dvou skupin pro levou komoru	31
Obr. 3.7: Porovnání změn středního času aktivace u dvou skupin pro pravou komoru	31
Obr. 3.8: Porovnání změn lokální disperze AT u dvou skupin pro levou komoru	32
Obr. 3.9: Porovnání změn lokální disperze AT u dvou skupin pro pravou komoru	32
Obr. 3.10: Porovnání změn globální disperze AT u dvou skupin	33
Obr. 3.11: ROC analýza parametru středního času aktivace ve stavu reperfuze	34

Seznam tabulek

Tab. 2.1: Seznam zpracovaných souborů	21
Tab. 3.1: Hodnoty statistik charakterizujících disperze depolarizace komor	28
Tab. 3.2: Parametry, charakterizujících depolarizaci komor pro dvě skupiny potkanů (non-VT/VF) a (VT/VF)	30
Tab. 3.3: Asociace vzniku arytmie (VT/VF) během reperfuze s parametry depolarizace ...	33

1 Úvod

Biomedicína je dnes velmi široký pojem, propojující stále více různých, někdy neslučitelných, oborů. Jednou z oblastí, kde velmi rychle narůstá její význam, je zpracování a analýza biosignálu. Ve spojení se zlepšujícím se technickým zázemím narůstá objem informací, které je potřeba vyhodnocovat. Tato práce se zabývá možností zpracování pořízených unipolárních elektrogramů, zaznačených ze srdečních komor potkanů pomocí matice 64 elektrod.

Elektrofyzilogické vyšetření je základní metodou pro určení stavu srdeční aktivity. Posouzení, zda je aktivita srdce fyziologicky normální, či zda dochází k poruchám, se provádí na základě analýzy elektrogramu. Jedná se o křivku, která vznikla záznamem časové změny elektrického potenciálu, způsobené aktivitou kardiomyocytů v určitém lokálním bodě. Klíčovými informacemi pro vyhodnocení srdeční elektrické aktivity, které se zkoumáním zaznamenaného unipolárního signálu získají, jsou doba trvání depolarizace a repolarizace. Tyto poznatky mohou následně pomoci detekovat potenciální proarytmogenní stav srdce.

1.1 Přehled současného stavu

Naléhavým úkolem zůstává nalezení spolehlivých prediktorů fatálních komorových arytmií a náhlé smrti spojené s těmito arytmiemi. Jedním z takových prediktorů nežádoucích účinků je zvýšená délka trvání QRS-komplexu [1] [2].

Velice často fatální komorové arytmie vznikají během ischemického a reperfučního poškození myokardu [3]. Do náhlých, život ohrazujících arytmií, patří takové srdeční stavy jako komorová tachykardie, značí se (VT), a komorová fibrilace, značí se (VF). Tyto stavy často vznikají důsledkem ischemické reperfuze srdeční tkáně. Komorová tachykardie je porucha srdečního rytmu, při které dochází k rychlým stahům srdečních komor. Je definovaná podle elektrokardiografického záznamu jako rychlý sled čtyř a více komorových extrasystol po sobě [3]. Komorová tachykardie odkazuje na rytmus rychlejší než 100 (nebo 120) stahů/min. Komorová fibrilace je závažná srdeční arytmie, při které dochází k poruše fungování převodního systému myokardu a srdce přestane synchronizovat, elektrické impulsy ztrácí pravidelnost a myokard se začne nekoordinovaně stahovat, čímž srdce přestane fungovat jako pravidelná pumpa. Setrvalá arytmie může vést ke vzniku akutního srdečního selhání, a kvůli tomu, že srdce není schopné zajistit dostatečný srdeční výdej, také dochází k poklesu krevního tlaku, ztrátě vědomí a dalšímu zhoršení okysličení myokardu.

Z tohoto důvodu je hluboké a komplexní pochopení mechanismů arytmogeneze klíčové pro diagnostiku, prevenci a terapii život ohrožujících arytmií. Hlavním cílem je

analýza srdeční aktivity před a po začátku arytmie a hledání významných proarytmogenních prediktorů.

1.2 Cíle práce

Cílem práce je navrhnout postup při analýze dostupných unipolárních elektrogramů, naměřených na apexu srdečních komor potkanů pomocí matice 64 elektrod, vedoucí k detekci změny disperze aktivace v srdečních komorách při ischemické reperfuzi. Pomocí navrhnutého postupu zpracovat unipolární záznamy z povrchu epikardu pravé a levé komory srdce potkanů. Na základě detekovaného lokálního času aktivace pro jednotlivé elektrody analyzovat parametry lokální a globální disperze aktivace. Součástí práce bude i vytvoření programu ve vhodném vývojovém prostředí pro analýzu dostupných záznamů, která zpracuje soubory s naměřenými elektrogramy a zobrazí výsledky analýzy.

1.3 Fyziologie srdce

Srdce je dutý svalový autonomní orgán, uložený ve vazivovém vaku (osrdečníku). Srdeční sval připomíná tvarem nepravidelný kužel a nachází se v hrudním koši za hrudní kostí mezi plícemi. Funguje jako kontinuálně pracující pumpa, která pohání krev v cévách, a tím udržuje funkční krevní oběh [3]. Srdce je anatomicky i funkčně rozděleno na čtyři oddíly, kterými jsou: pravá síň, pravá komora, levá síň a levá komora.

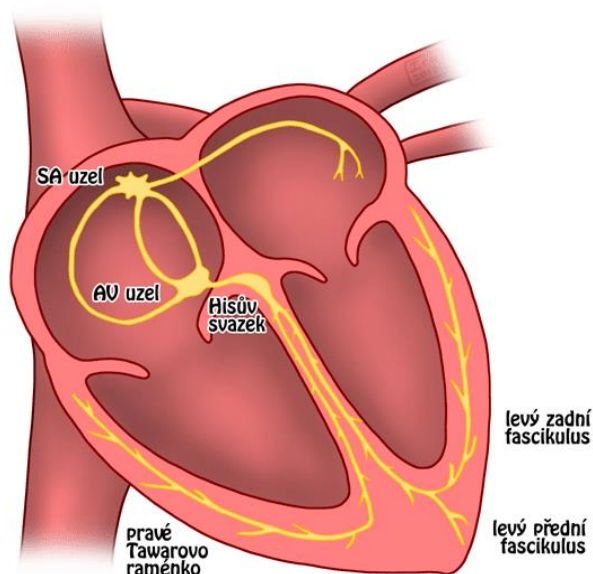
Pravá síň ústí do pravé komory a levá síň ústí do levé komory. Svalovina komor je podstatně silnější než svalovina síní, svalovina levé komory je nejmohutnější. Síně slouží jako rezervoár pro krev přitékající do srdce a komory slouží k vypuzení krve ze srdce [4].

Práce srdce probíhá podle srdečního cyklu. Je to pojem, který označují posloupnost procesů probíhajících během jedné kontrakce srdce a jeho následné relaxace. Každý cyklus zahrnuje tři hlavní stupně: atriální systolu, ventrikulární systolu a diastolu. Opakování srdečního cyklu se řídí převodním systémem srdečním.

1.3.1 Převodní systém srdeční

Převodní systém srdeční je komplex anatomických útvarů srdce (uzlů, svazků a vláken) (obr. 1.1), který se skládá z atypických svalových vláken (srdečně vodivá svalová vlákna) a zajišťuje koordinovanou práci různých částí srdce (síně a komor). Cílem tohoto systému je zajistit normální srdeční činnost. Atypická svalová vlákna srdce jsou specializované vodivé kardiomyocyty, které jsou bohatě inervované, s malým počtem

myofibril a hojností sarkoplazmat [5]. Převodní systém srdeční se skládá s následující základních částí:



Obr. 1.1: Převodní systém srdeční [5]

- Sinoatriální uzel (SA uzel) – je hlavním zdrojem vzniku vzruchů (pacemakerem). Průměrné rozměry SA uzlu jsou: délka uzlu je 15 mm, šířka je 5 mm a tloušťka je 2 mm. U 65 % populace vychází tepna uzlu z pravé koronární tepny, u ostatních z cirkulární větve levé koronární tepny. SA uzel je bohatě inervován sympatickými a parasympatickými nervy srdce, které způsobují pozitivní a negativní chronotropní účinky [6]. Funkčně sinoatriální uzel je pacemakerem prvního řádu. V klidu normálně generuje 60–90 impulsů za minutu.
- Atrioventrikulární uzel (AV uzel) – zajišťuje převod srdečního vzruchu ze srdečních předsíní dále na komory. Jeho délka je 5–6 mm, šířka 2–3 mm. Ve vzrušovací vlně dochází k významnému zpoždění. Rychlost srdečního vzrušení zpomaluje na 2–5 cm/s [7]. Takové zpoždění vzrušení v AV uzlu zajišťuje stahování komor pouze po skončení úplné kontrakce síně.
- Hisův svazek – navazuje na AV uzel a spojuje síňový myokard s komorovým myokardem.
- Tawarova raménka – se dělí na pravé a levé Tawarovo raménko. Vznikají dělením Hisova svazku. Pravé raménko jde do pravé komory a levé doleva, kde se dělí do přední a zadní větve. Zajišťuje rozvod vzruchu dále na svalovinu srdečních komor.

- Purkyňova vlákna – navazují na Tawarova raménka a slouží k vlastnímu převodu vzruchu k buňkám pracovního myokardu.

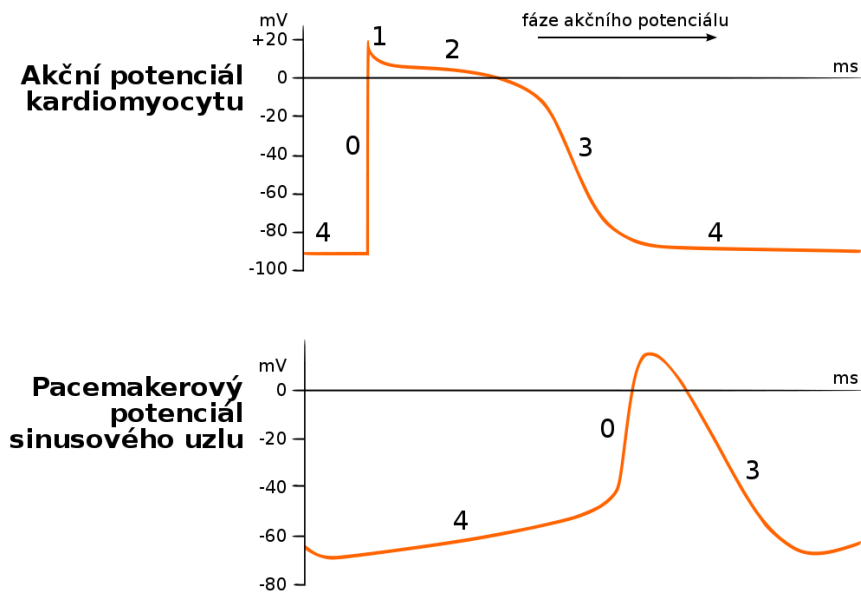
Celkem převodní systém srdeční slouží pro zajištění synchronické depolarizace komor myokardu během 110 ms, což je nezbytná podmínka pro optimální stahování srdce.

1.3.2 Elektrofyziologická činnost myokardu

Napětí membrány živé buňky je způsobeno rozdílem v iontovém složení na její vnitřní a vnější straně. Když je buňka v klidném stavu, ionty na různých stranách membrány vytvářejí relativně stabilní rozdíl potenciálů, nazývaný klidový potenciál. Pokud tento potenciál změříme pomocí elektrody, vloženou do živé buňky, dostaneme membránový potenciál v klidu od -50 až do -90 mV. Je to způsobeno tím, že celkový náboj na vnitřní straně membrány je podstatně menší než na vnější straně, i když na obou stranách jsou kationty a anionty. Venku – řádově více iontů sodíku, vápníku a chloru, uvnitř – draslíkové ionty a záporně nabitě molekuly bílkovin, aminokyselin, organických kyselin, fosfátů, sulfátů [8].

Potenciál membrány se může měnit působením různých podnětů. Může k tomu sloužit umělý podnět jako například elektrický proud dodávaný na vnější nebo vnitřní stranu membrány elektrodou. In vivo je podnětem často chemický signál ze sousedních buněk, kterými prochází synapse nebo difúzním přenosem přes extracelulární prostředí. Posun membránového potenciálu může nastat do negativního směru (hyperpolarizace) nebo do pozitivního směru (depolarizace).

Klidový membránový potenciál kardiomyocytu je kolem -90 mV. Akční potenciál pracovního kardiomyocytu vzniká v reakci na elektrickou stimulaci (obvykle ze sousedních buněk). Depolarizace se rozvíjí rychle, stejně jako u kosterních svalů, ale před návratem potenciálu na původní úroveň, na rozdíl od akčního potenciálu svalu, následuje plató fáze. Průběh akčního potenciálu kardiomyocytu se skládá z pěti kroků (obr. 1.2).



Obr. 1.2: Průběh akčního potenciálu kardiomyocytu [9]

- První fáze (Fáze 0) akčního potenciálu pracovního kardiomyocytu je fází rychlé depolarizace. Proud iontů přes nexus vede k depolarizaci membrány pracovního kardiomyocytu na kritickou úroveň depolarizace (přibližně -60 mV) [8]. To způsobuje otevření sodíkových kanálů na membráně kardiomyocytů. Prostřednictvím těchto kanálů procházejí ionty sodíku podél gradientu koncentrace membránou do buňky, což způsobuje další depolarizaci membrány na úroveň +20 až +30 mV [10]. V důsledku depolarizace membrány kardiomyocytů většina sodíkových kanálů přechází do inaktivovaného stavu a tok Na^+ iontů do buňky se zeslabuje [11] [12].
- Fáze rychlé repolarizace (Fáze 1) je způsobena aktivací draslíkových kanálů [8]. Ionty draslíku procházejí těmito kanály z buňky, což vede k membránové repolarizaci.
- Fáze plató (Fáze 2) vzniká jako důsledek vyvážení výstupního proudu draslíkových iontů vstupním proudem iontů vápníku. Vápník vstupuje do buňky přes napětově řízené vápníkové kanály. K jejich aktivaci dochází v důsledku depolarizace membrány během fáze 0. Jelikož jsou vápníkové kanály inaktivovány, narušuje se rovnováha mezi vstupujícím vápníkovým proudem a odcházejícím proudem draslíku, začínají převládat draslíkové ionty a fáze plató končí.
- Během fáze rychlé konečné repolarizace (Fáze 3) se vrací membránový potenciál pracovního kardiomyocytu na úroveň membránového klidového potenciálu. V tomto okamžiku začnou sodíkové kanály přecházet z inaktivovaného do uzavřeného stavu, což umožňuje, aby pracovní

kardiomyocyt byl podrážděn nadprahovými stimuly. Tento stav membrány se nazývá relativní refrakternost [8].

- Obnovení klidového membránového potenciálu (Fáze 4) probíhá za pomoci Na^+/K^+ -ATPázy, která odstraňuje sodíkové ionty z buňky, které prošly uvnitř během fáze 0. Také dochází k obnovení koncentrace iontů vápníku [8].

Pokud je nutné vyhodnotit elektrofyziologické vlastnosti v celém orgánu nebo na úrovni celého organismu, metody intracelulární registrace akčních potenciálů nejsou možné. Proto se využívají extracelulární registrace elektrických potenciálů.

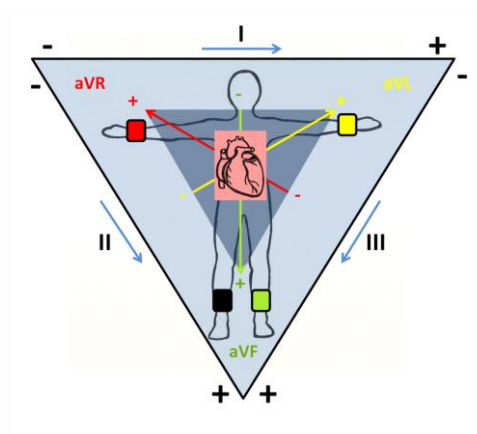
1.4 Unipolární elektrogramy

Na rozdíl od klasického neinvazivního EKG, unipolární elektrogramy použité v této práci zaznamenávají lokální změnu potenciálu přímo z povrchu myokardu a měří ho vůči Wilsonové svorce. Elektrokardiogram se používá jako pomůcka pro zpracování unipolárních záznamů.

Elektrogram je křivka, která ukazuje změnu potenciálu elektrického pole srdce v čase, generované během depolarizace a repolarizace kardiomyocytů, které tvoří transmembránové proudy v extracelulárním prostoru. Tato aktivita se zaznamenává pomocí elektrod umístěných na povrchu srdce nebo v srdeční dutině [13].

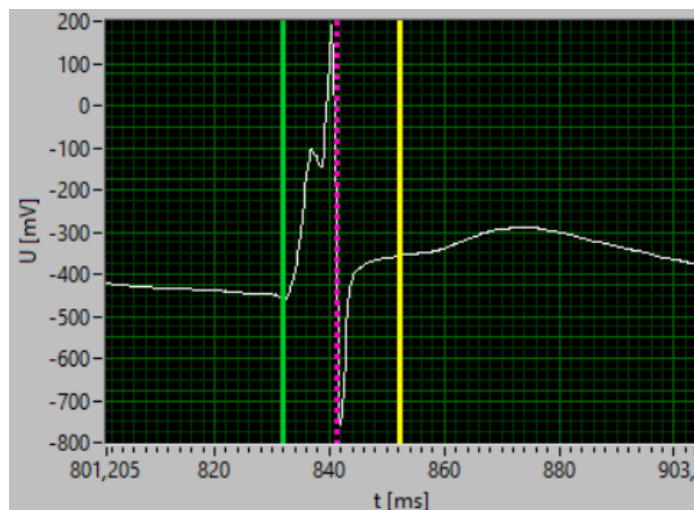
Pro měření lokálního potenciálu unipolární elektrodou se využívá referenční potenciál Wilsonovy svorky, který se počítá na základě EKG záznamu a je vytvořen jako průměrná hodnota potenciálu všech končetinových elektrod. Označíme-li R, L, F potenciály na končetinových elektrodách (obr. 1.3) pro W potenciál Wilsonovy svorky, pak platí:

$$W = \frac{(R+L+F)}{3} \quad (1.1)$$



Obr. 1.3: Bipolární končetinové svody označeny římskými čísly [14]

Pro unipolární elektrogram je významnější hodnota lokální čas aktivace nebo také depolarizace. Čas aktivace (ang. Activation time – AT) je časový rozdíl mezi začátkem depolarizace a minimem první derivace (dU/dt) (obr. 1.4) [13] [15]. Na obrázku je čas aktivace (AT) interval mezi zeleným a růžovým kurzorem.



Obr. 1.4: Ukázka času aktivace

1.5 Ischemické a reperfuční poškození

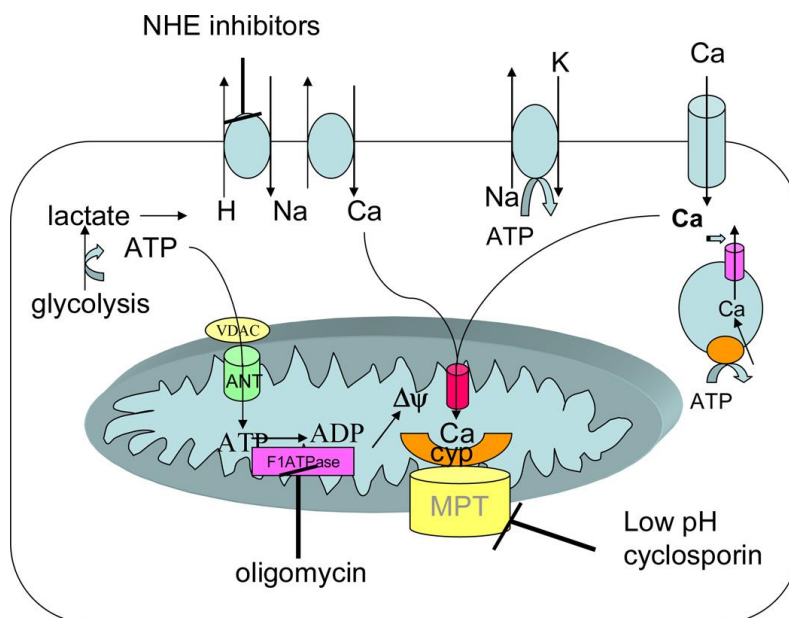
K reperfučnímu poškození dochází náhlým nedostatkem kyslíku (tzv. ischemie) a následným obnovením jeho přísunu (tzv. reperfuze). Reperfuční poškození prohlubuje a rozšiřuje původní ischemické poškození, jeho intenzita je rovněž závislá na trvání ischemie [16].

Příčinou ischemie typicky bývá narušení krevního oběhu, často jde o důsledek akutního tepenného uzávěru [17]. Tkáně jsou akutně poškozeny nedostatkem kyslíku, pro záchranu pacienta je třeba obnovit krevní oběh a zachránit tak ischemickou tkáň, to však vede ke zmíněnému reperfučnímu poškození. Reperfuční poškození také bývá komplikací transplantačních operací, během nichž je transplantovaný orgán dočasně bez kyslíku a po obnovení krevního oběhu příjemce se může objevit reperfuční poškození.

Je-li problém vyřešen a do poškozené tkáně je navracena krev s kyslíkem, tkáň to sice z dlouhodobého hlediska zachrání, ale z krátkodobého hlediska hrozí další poškození vznikem zánětu a změnou propustnosti krevních cév. Hlavním mechanismem poškození je oxidační stres. Během oxidačního stresu jsou buněčné struktury poškozeny kyslíkovými radikály, ke kterým je tkáň, narušená předchozí ischemií, náchylná.

Během ischemie dochází k metabolickým změnám (složení iontů a buněčných metabolitů). Při nedostatku kyslíku převládá anaerobní metabolismus, probíhá tvorba laktátu a H^+ iontů. Celková produkce energie ve formě adenosintrifosfátu (ATP) poklesne, jelikož bez kyslíku nefunguje řetězec transportu elektronů v mitochondriích. Nadbytečné H^+ ionty z anaerobní glykolýzy odčerpává Na^+-H^+ výměník a Na^+-Ca^{2+}

výměník, což ale způsobí zvýšení koncentrace v cytosolu (obr. 1.5). Každá srdeční systola začíná vstupem vápenatými iontovými kanály L-typu do buňky a uvolněním dalších vápenatých iontů ze sarkoplazmatického retikula, tím dojde k přetížení buňky a vzniku ischemických arytmií. Pokud by byl nárůst vápenatých iontů během ischemie blokován, snížilo by se množství odumírání srdečních buněk [18] [19].



Obr. 1.5: Změny v metabolismu ischemického kardiomyocytu [20]

Důsledkem nedostatečného okysličení myokardu může být rozvoj mnoha patologických změn závislých na délce trvání ischemie. Tři nejzávažnější projevy ischemie srdce jsou ischemické a reperfuční arytmie, postischemická kontraktlní dysfunkce a infarkt myokardu.

Poruchami srdečního rytmu jsou změny tvorby nebo vedení vzruchu, vedoucí k odlišnému postupu elektrické aktivace síní nebo komor nebo jejich vzájemného spojení. Může se jednat o změny tepové frekvence, pravidelnosti srdečního rytmu nebo místa vzniku vzruchu. Ischemické arytmie jsou hlavní příčinou úmrtí v důsledku akutního infarktu myokardu. Srdeční arytmie mohou vznikat důsledkem nedostatečného okysličení během ischemie-reperfuze, přičemž závisí na lokalizaci a rozsahu infarktu myokardu.

Ischemické reperfuční poškození ovlivňují elektrickou aktivitu srdce, a proto existuje řada prediktorů ventrikulárních arytmií, které je možné zaznamenat během snímání elektrokardiogramu anebo unipolárních elektrogramů [19].

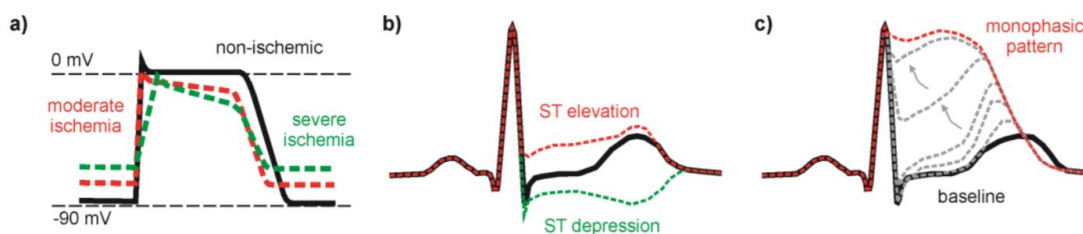
1.6 Prediktory ventrikulárních arytmie

Pro předčasné zjištění možnosti vzniku komorové arytmie se hledají takzvané prediktory VT/VF. Za spolehlivé prediktory považujeme určité změny elektrické

aktivity myokardů. Tyto změny mohou být znázorněny pomocí EKG nebo unipolárních elektrogramů. K nejvíce známým a prozkoumaným prediktorům patří:

- Nárůst délky trvání QRS-komplexu [2].
- Elevace ST-segmentu [21].
- Vznik J-vlny, neboli časnou repolarizaci [1].
- Prodloužení QT-intervalu [2].

Pro unipolární záznam mohou hlavním prediktorem komorových arytmií být jak změny depolarizace, tak i repolarizace (obr. 1.6), nicméně přesné elektrofyziologické mechanismy vzniku komorových arytmií v podmínkách ischemie/reperfuze nejsou jasné.



Obr. 1.6: Elektrofyziologické projevy myokardiální ischemie

Poznámka: Změny AP v ischemii (a); Odchytky ST (b); stupně ischemie v EKG (c) [22]

2 Metody

2.1 Experiment a signály

K vyřešení zadání bakalářské práce byly použity unipolární elektrogramy připravené z Fyziologického ústavu Ruské akademie věd (Syktyvkar, Rusko).

2.1.1 Průběh experimentu

Elektrogramy byly získány během experimentu, jenž byl proveden na dospělých potkanech, plemeno Vistar. Studie byla realizována v souladu s příručkou pro péči a používání laboratorních zvířat, 8. vydání, vydanou National Academies Press (US) z roku 2011. Experimentální protokol byl schválen místní institucionální etickou komisí.

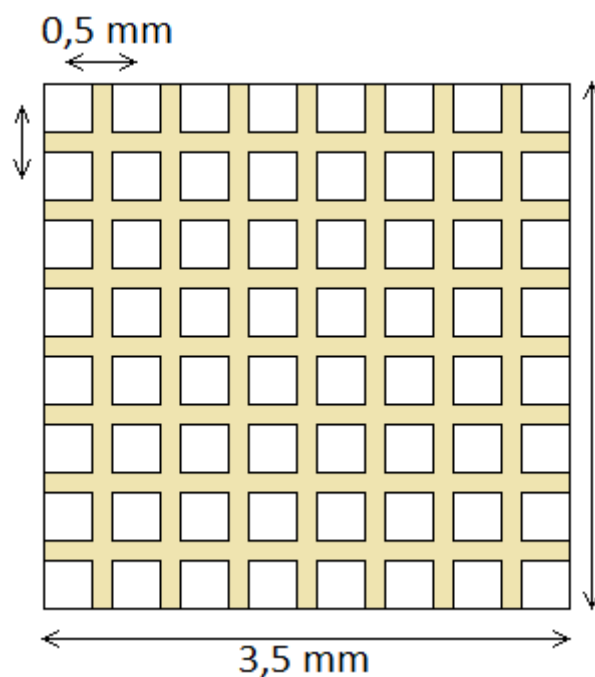
Potkani byli ve věku 15–19 týdnů, hmotnost jedinců byla v intervalu 170–255 g. Během experimentu byla zvířata chována ve skupinách po 2–3 jedincích. Režim dne byl udržován na 12 časových cyklech světlo-tma, teplota se udržovala na 20–24 °C. Všichni potkani měli volný přístup k potravě a vodě.

Před začátkem experimentu byla zvířata anestetizována pomocí tiletamin-zolazepamu (Zoletil 100, virbac S. a., Carros, Francie), 10–20 mg/kg, i.m. a xylazine, 2 mg/kg, i.m.

Potom byla zvířata tracheotomizována a připojena na umělou plicní ventilaci. Srdce bylo otevřeno přes midsternalní přístup a perikard byl vyříznut. Tělesná teplota zvířat byla udržována na 38–38,5 °C. Srdce bylo chráněno proti podchlazení a vysychání 0,85% roztokem chloridu sodného o stálé teplotě 38–39 °C. Pro umělé vytváření akutní myokardiální ischemie byla použita metoda reverzibilního podvázání levé přední sestupné koronární tepny (LAD). Epikardiální mapování srdečních komor bylo provedeno při normálním sinusovém rytmu. Pro snímání dat byly použity 2 elektrodové matice, z nichž každá obsahovala 64 elektrod. Registrace unipolárních elektrogramů probíhala na začátku experimentu, tento stav je označen jako výchozí stav, a po 8 minutách akutní myokardiální ischemie, což je na první minuta reperfuze. Po ukončení experimentu byla potkanům provedena pomocí cervikální dislokace.

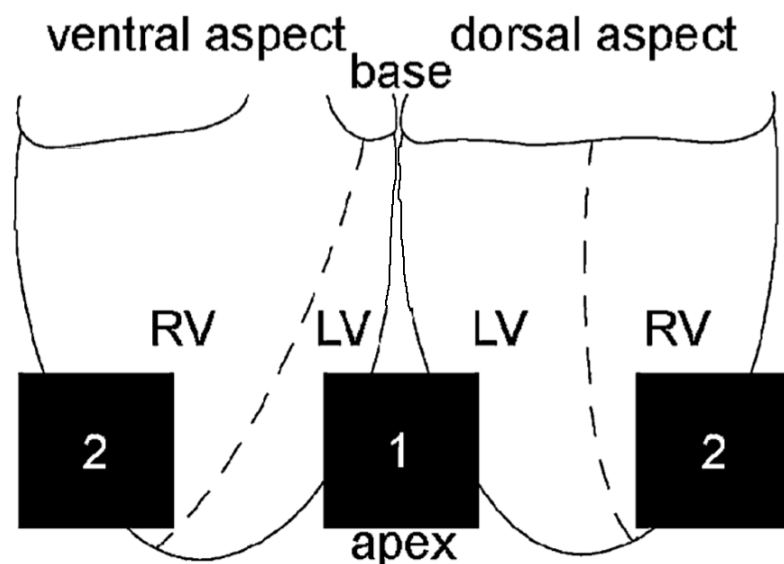
2.1.2 Snímání signálů

Snímání signálů bylo provedeno pomocí čtvercových matic rozměru 3,5 mm x 3,5 mm, obsahujících 64 elektrody. Vzdálenost mezi jednotlivými elektrodami byla 0,5 mm (obr. 2.1).



Obr. 2.1: Schematický náčrt matice obsahující 64 elektrody

Pro záznam dat byly použity celkem 2 matice elektrod. Tyto matice byly rozmístěny na bázi a na apexu levé komory, také na bázi a na apexu pravé komory (viz obr. 2.2 – obrázek je modifikován).



Obr. 2.2: Schéma umístění matic obsahujících 64 elektrody [23]

Načtení unipolárních signálů probíhalo z povrchu srdečních komor pomocí 128 elektrod vůči Wilsonově svorce, ze dvou matic unipolárních elektrod. Standardní bipolární končetinové EKG byly zaznamenány synchronně s použitím podkožních jehlových elektrod.

Signály byly izolovány, zesíleny a zaznamenávány pomocí 144 kanálového počítačového mapovacího systému s šířkou pásma 0,05–1 000 Hz při vzorkovací frekvenci 4 000 Hz.

2.1.3 Soubory elektrogramů

Pro zpracování dat jsou použity elektrografické záznamy 12 potkanů. Z každého potkana pocházejí 4 soubory obsahující elektrogramy z levého a pravého apexu komory srdeční na začátku experimentu a po první minutě ischemické reperfuze. Z 12 potkanů u 6 jedinců se projeví život ohrožující arytmie, do kterých patří ventrikulární tachykardie a ventrikulární fibrilace. Podle projevení arytmie byli potkani rozděleni do dvou skupin non-VT/VF a VT/VF (tab. 2.1).

Tab. 2.1: Seznam zpracovaných souborů

Non-VT/VF				
Potkan	LV v.s.	RV v.s.	LV Rep.	RV Rep.
RIM007	.002	.003	.009	.010
RIM009	.002	.003	.009	.010
RIM010	.002	.003	.009	.010
RIC016	.002	.003	.009	.010
RIC020	.002	.003	.009	.010
RIM012	.002	.003	.009	.010
VT/VF				
Potkan	LV v.s.	RV v.s.	LV Rep.	RV Rep.
RIM008	.002	.003	.009	.010
RIC019	.002	.003	.009	.010
RIM011	.002	.003	.009	.010
RIL001	.002	.003	.009	.010
RIML001	.002	.003	.009	.010
RIML003	.002	.003	.009	.010

Poznámka: Zkratkou v.s. se označuje výchozí stav, Rep. se označuje stav reperfuze.

Pro každý soubor byly započítány aktivační časy pro jednotlivé elektrody a také parametr, charakterizující disperze aktivace.

2.2 Program

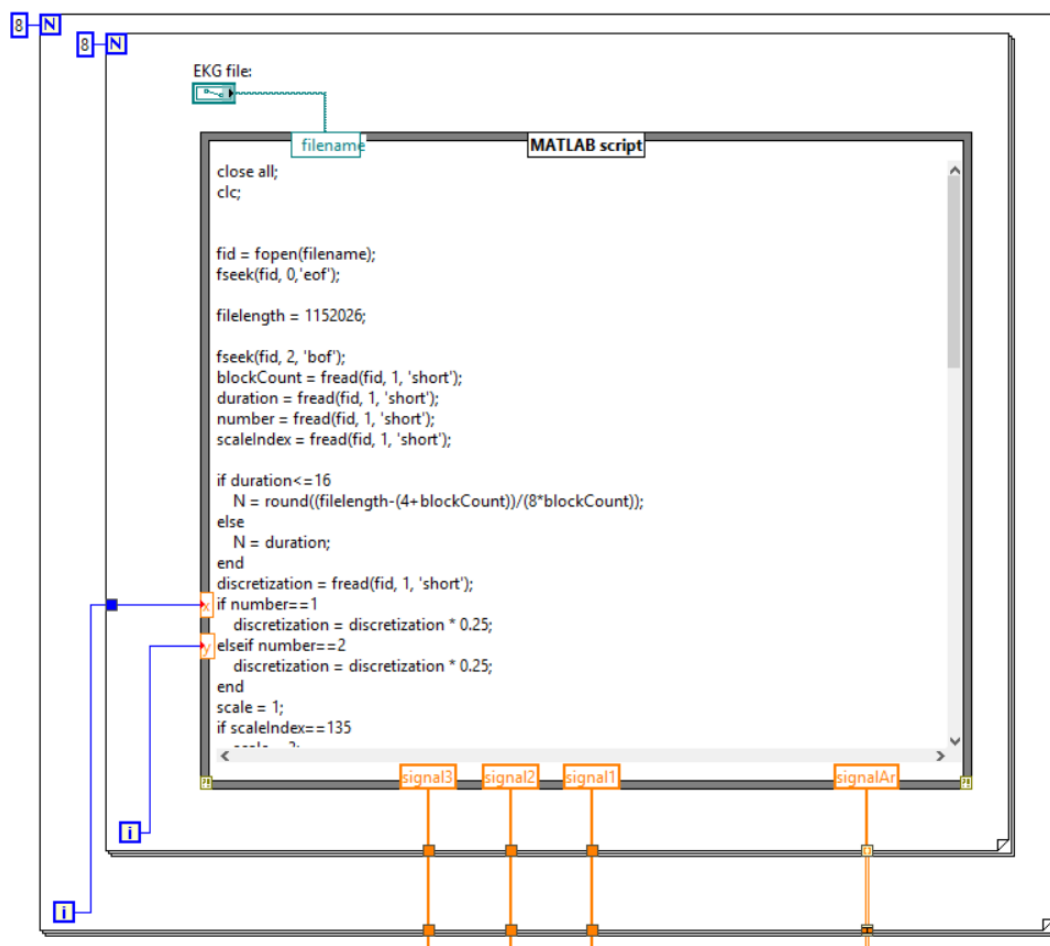
Pro zpracování signálů je vybráno vývojové programovací prostředí LabView (ang. Laboratory Virtual Instrumentation Engineering Workbench). Je to vývojové prostředí, které používá grafický programovací jazyk „G“ od společnosti National Instruments

(USA), který je založen na principu datových toků a jejich diagramů. LabView se používá pro zpracování signálů, dat a také pro řízení technických přístrojů a procesů.

Běžný program ve vývojovém prostředí LabView se nazývá VI (ang. Virtual Instrument) a skládá se ze dvou základních částí. Blokového diagramu, který popisuje logické vazby a procesy, a ovládacího panelu (ang. Front Panel).

2.2.1 Načtení unipolárních elektrogramů

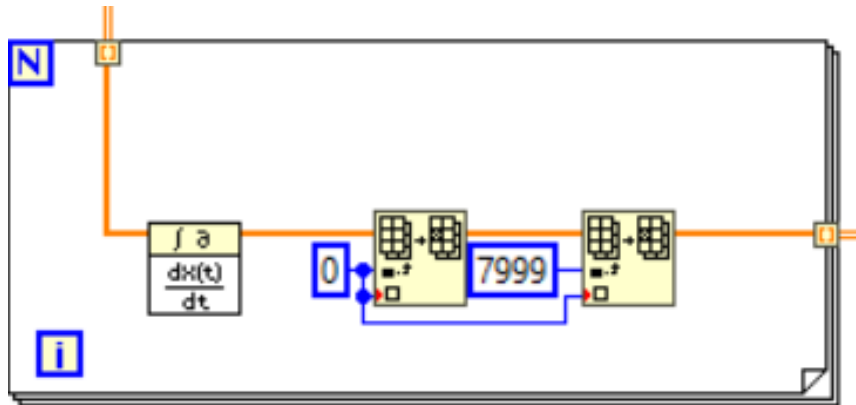
Pro načtení unipolárních elektrogramů do programu je použitý hotový MatLab skript (obr. 2.3), který je doplněn pro potřeby dalšího použití jako součást celkového programu. Je to nutné, protože soubory elektrogramů neodpovídají běžným datovým formátům.



Obr. 2.3: Doplněný MatLab skript nacházející se ve dvou „for“ cyklech pro další zpracování signálů

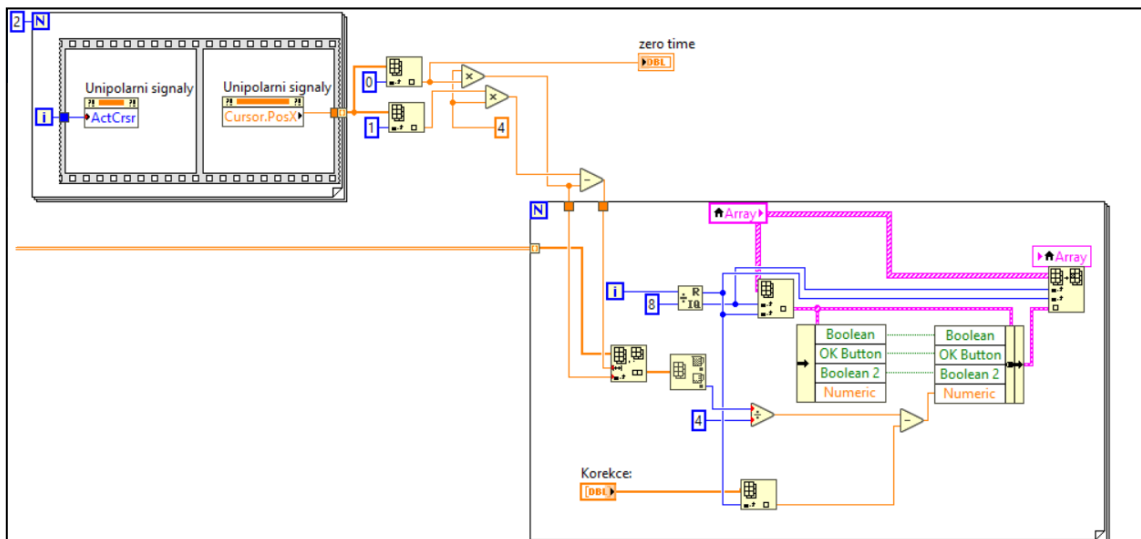
2.2.2 Zpracování unipolárních elektrogramů

Pro zpracování elektrogramů a zjištění času aktivace bylo nutné derivovat každý jednotlivý signál pro každou jednotlivou elektrodu (obr. 2.4). Okrajové hodnoty jsou odstraněny z důvodu možnosti vzniku velkých skoků.



Obr. 2.4: Element blokového diagramu odpovídající za derivaci signálů

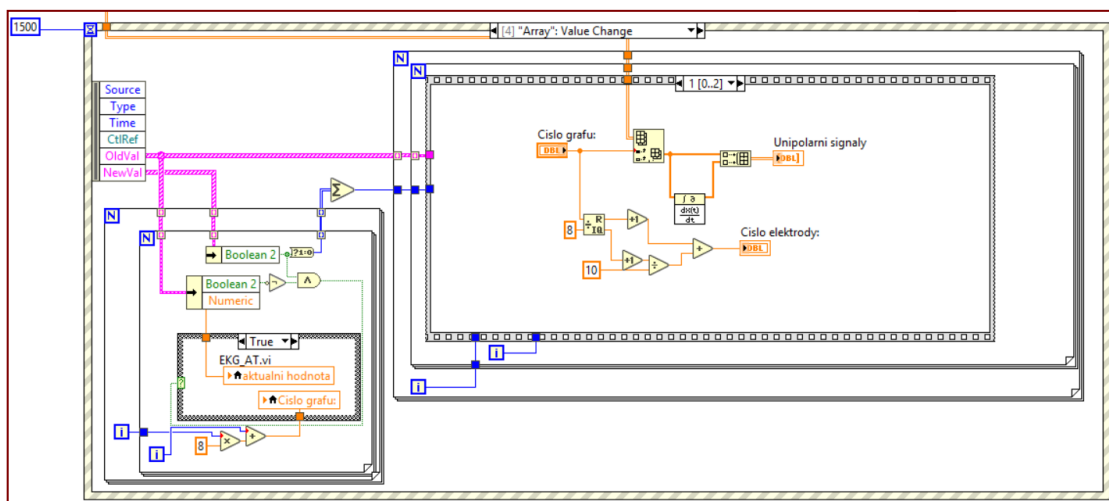
Dalším důležitým krokem je zjištění polohy kurzorů a hledání minima první derivace v požadovaném intervalu a možnost korigovat hodnoty podle požadavku uživatele (obr. 2.5).



Obr. 2.5: Elementy blokového diagramu odpovídající za hledání minima derivace v požadovaném intervalu

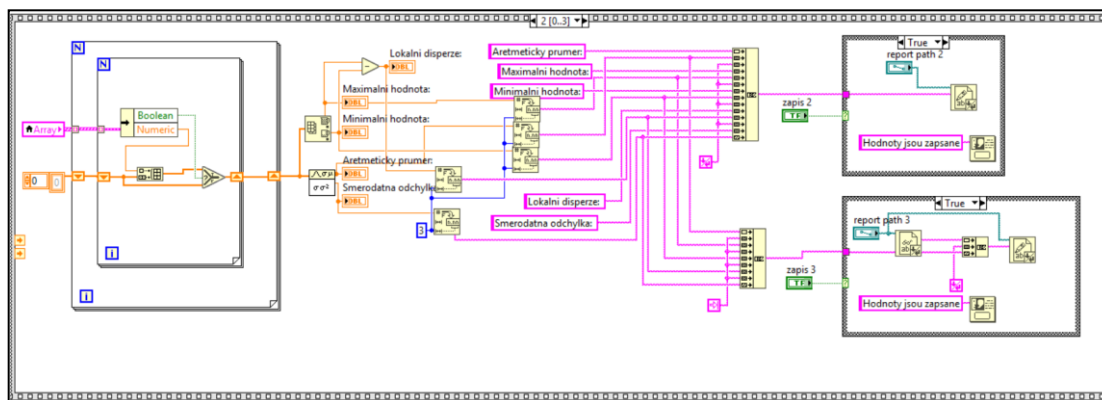
Z důvodu, že elektrodová matice pro snímání elektrogramů je velmi malá a struktura povrchu srdce není dokonale hladká, může docházet k odpojení jednotlivých elektrod. Pro vyřešení tohoto problému byla navržena možnost odstranění hodnot načtených z poškozených elektrod z celkového výpočtu. Také někdy dochází ke vzniku

artefaktů, které lze také snadno odstranit ze seznamu. Program zobrazuje číslo vybrané elektrody ve formátu: sloupec, řádek (obr. 2.6).



Obr. 2.6: Elementy blokového diagramu odpovídající za odstranění vadných elektrod a nastavení čísla elektrody

Dalším krokem byl výpočet charakteristik, pomocí kterých lze analyzovat disperze aktivace v srdci. Jako charakteristiky byly vybrány následující hodnoty: střední čas aktivace, minimální hodnota času aktivace, maximální hodnota času aktivace, lokální disperze aktivace, směrodatná odchylka. Pro výpočet charakteristik slouží následující diagram (obr. 2.7).



Obr. 2.7: Elementy blokového diagramu odpovídající za výpočet parametrů

Dále se vypočtené parametry a hodnoty matice zapisují do .txt souboru pro další zpracování podle potřeb.

2.3 Analýza hodnot

Jako parametry pro analýzu disperze aktivace jsou zvoleny následující hodnoty:

1. Střední čas aktivace – jedná se o aritmetický průměr z 64 jednotlivých hodnot času aktivace naměřeného na každé elektrodě. Tuto hodnotu charakterizují depolarizace v lokalitě jedné matice.
2. Směrodatná odchylka AT – vypovídá o tom, nakolik se od sebe navzájem typicky liší jednotlivé případy v souboru zkoumaných hodnot. Pro zkoumání elektrické aktivity srdce spolu s dalším parametrem lokální disperze ukazuje různorodost rozložení AT akčních potenciálů.
3. Lokální disperze aktivace – se počítá jako rozdíl mezi maximální a minimální hodnotou na jedné matici a charakterizuje různorodost rozložení AT akčních potenciálů ve vybrané lokalitě.
4. Globální disperze aktivace – se počítá jako rozdíl mezi maximální a minimální hodnotou na obou maticích a charakterizuje různorodost rozložení AT akčních potenciálů mezi srdečními komorami.

Pro výpočet globální disperze byl použit program Microsoft Excel. Dále byly zpracované a započítané hodnoty statisticky vyhodnoceny.

2.4 Statistické vyhodnocení

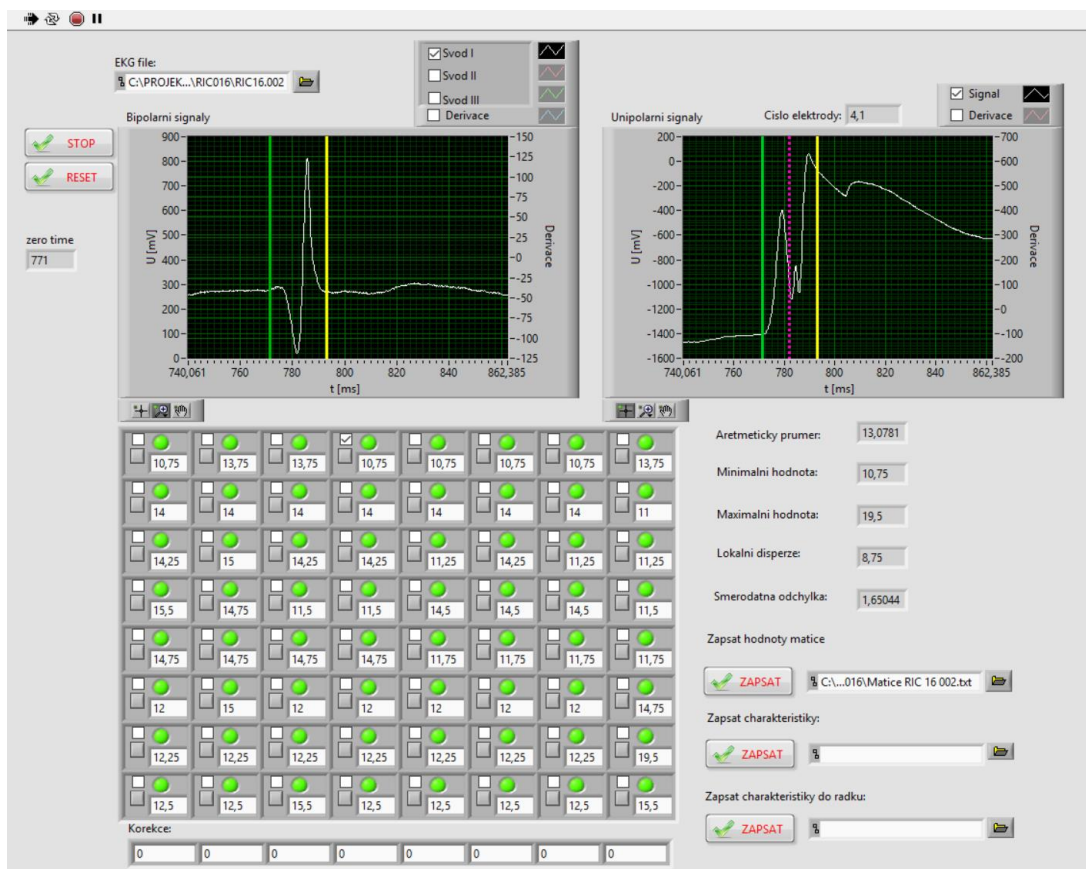
Po načtení a zpracování dat bylo statistické vyhodnocení provedeno v programu SPSS 23.0. Na začátku byl použit Kolmogorovův-Smirnovův test a jeho výsledkem bylo zjištěno, že data nemají normální rozdělení, a proto byla prezentována jako kvartily $Q_{0,50}$ ($Q_{0,25}$, $Q_{0,75}$). Pro párové srovnání v rámci stejných skupin byl použit Wilcoxonův párový test. K analýze nepárových pokusů, kdy byly porovnány dvě různé výběrové skupiny, non VF/VT skupina a VT/VT skupina, byl použit neparametrický Mann-Whitneyův pořadový test. Závislost charakteristik disperze aktivace s výskytem život ohrožujících arytmií byla hodnocena binární logistickou regresní analýzou. Dále byla provedena ROC analýza a vypočítána senzitivita a specificita prediktoru komorových arytmií. Rozdíly byly považovány za významné při hodnotě $p < 0,05$.

3 Výsledky

3.1 Software

Pro účely zpracování záznamů signálů byl vytvořen počítačový program ve vývojovém prostředí LabView, který byl pojmenován UP_AT.vi (obr. 3.1). Daný program je schopen:

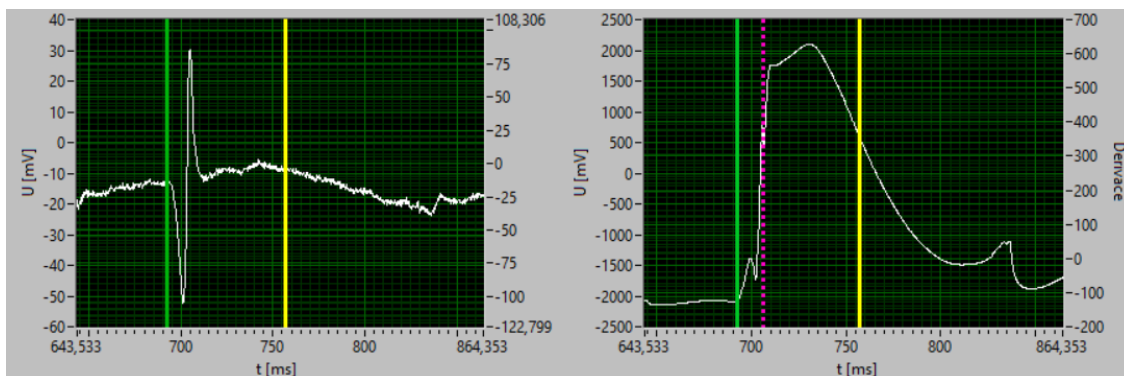
1. Zobrazovat každý graf ze záznamu a jeho derivace.
2. Určovat čas aktivace depolarizace signálů pro vybraný QRS-komplex pro každou z 64 unipolárních elektrod. Ručně nastavovat nulový čas (začátek QRS-komplexu) a interval, pro který se čas aktivace depolarizace počítá.
3. Odstraňovat z výpočtu vadné signály, příliš „zašumělé“ a také způsobené odpojenou elektrodou.
4. Provádět korekce hodnot podle požadavku uživatele.
5. Zapisovat hodnoty matice a vypočtené statistiky do .txt souboru pro další zpracování.



Obr. 3.1: Uživatelské prostředí softwaru (Front Panel)

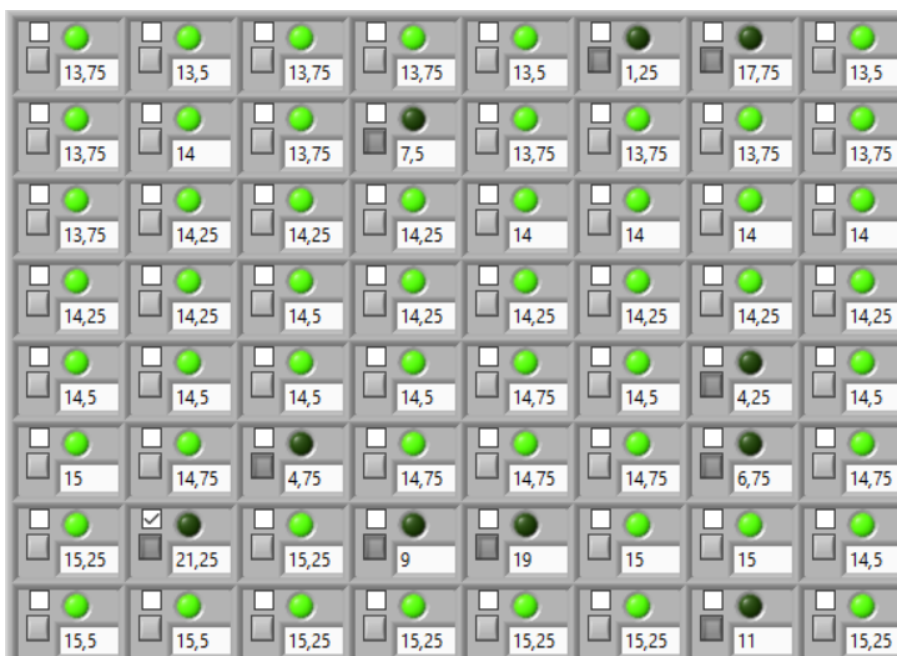
Na začátku měření je vybrán jeden ze souborů, obsahující unipolární záznamy a textové soubory pro ukládání dat.

Dále se pomocí zeleného kurzoru nastavuje začátek QRS-komplexu (obr. 3.2), žlutý kurzor slouží pro nastavení horní hranice intervalu výpočtu. Růžový tečkovaný kurzor ukazuje minimum první derivace signálů, čímž hledaný čas aktivace depolarizace je interval mezi zeleným a růžovým kurzorem.



Obr. 3.2: Nastavení kurzorů a výpočtu AT pro jednotlivé unipolární elektrody

Důležitou částí uživatelského prostředí je ovládací matice (obr. 3.3), pomocí které lze zobrazovat signály jednotlivých unipolárních elektrod. Uživatel může vypínat elektrody, hodnoty, které vypadají podezřele a neodpovídají fyziologickým normám. Tyto hodnoty se nezapočítají do výpočtu.



Obr. 3.3: Ovládací matice – odpojené elektrody neodpovídají fyziologickým normám

Výstupem programu je 64 hodnot lokálních časů aktivace z každé elektrody, charakteristiky z nich vypočtené: střední čas aktivace, směrodatná odchylka, lokální disperze aktivace, minimální a maximální hodnoty.

3.2 Vliv ischemicko-reperfuzního poškození na parametry disperze aktivace

Pomocí softwaru UP_AT.vi bylo zpracováno 3 072 unipolárních záznamů ze 48 souborů signálů naměřených u 12 potkanů. Z naměřených hodnot jsou vypočítány statistiky, charakterizující disperze depolarizace srdečních komor ve výchozím stavu a při reperfuzi (tab. 3.1).

Tab. 3.1: Hodnoty statistik charakterizujících disperze depolarizace komor

Naměřená hodnota	Výchozí stav	Reperfuze
Střední čas aktivace LV	12,1 (11,5;12,5)	14,2 (11,9;15,5) *#
Střední čas aktivace RV	12,4 (12,1;12,9)	12,5 (11,9;12,9)
Směrodatná odchylka AT LV	0,7 (0,6;0,9) #	1,3 (0,7;4,5) *
Směrodatná odchylka AT RV	1,1 (0,7;1,3)	1,0 (0,9;1,3)
Lokální disperze aktivace LV	2,8 (2,3;3,8) #	6,6 (3,5;10,9) *#
Lokální disperze aktivace RV	4,0 (3,1;4,9)	4,0 (3,6;4,9)
Globální disperze aktivace	4,4 (3,4;5,2)	6,6 (3,9;11,1) *

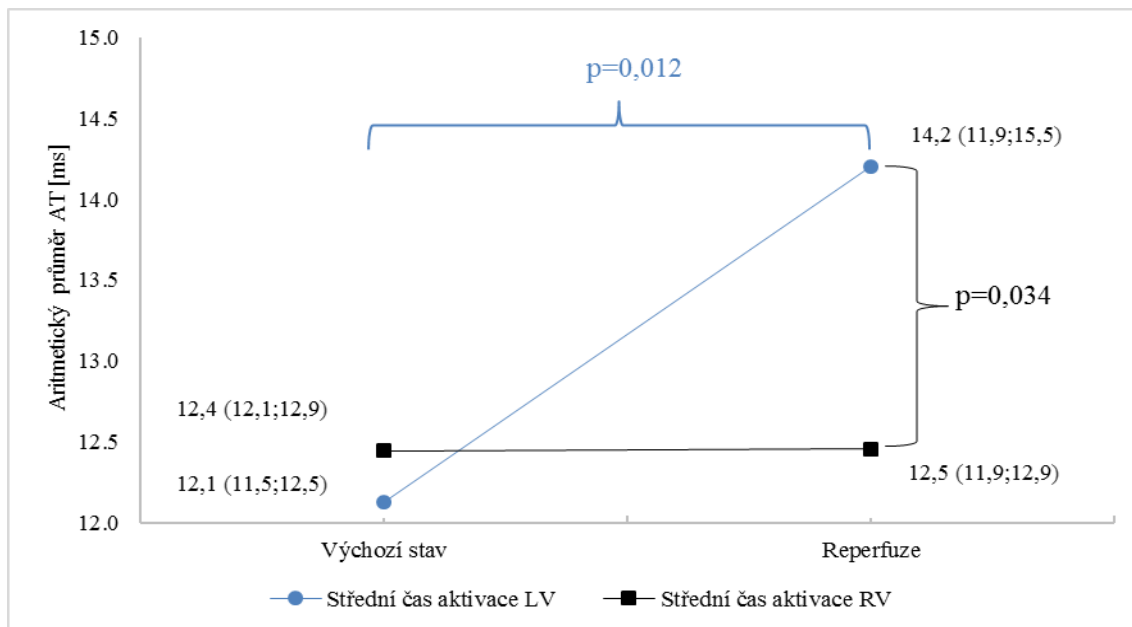
Data byla měřena u 12 potkanů a byla uvedena jako medián (dolní kvartil; horní kvartil). Symbol * značí statisticky významný rozdíl ($p < 0,05$) časů pro stejný parametr při výchozím stavu a při fázi reperfuze. Symbol # značí statisticky významný rozdíl ($p < 0,05$) časů pro stejný stav, ale různé komory.

V důsledku ischemie-reperfuze se projeví významné rozdíly mezi výchozím stavem a reperfuzí levé komory: značně se zvětšily střední čas aktivace, směrodatná odchylka času aktivace, lokální disperze aktivace na levé komoře. Na pravé komoře se významné rozdíly mezi výchozím stavem a ischemicko-reperfuzním poškozením neprojevují.

Lokální změny aktivace v levé komoře vedly ke vzniku významného rozdílu mezi časem aktivace mezi pravou a levou komorou, důsledkem je zvýšení globální disperze aktivace.

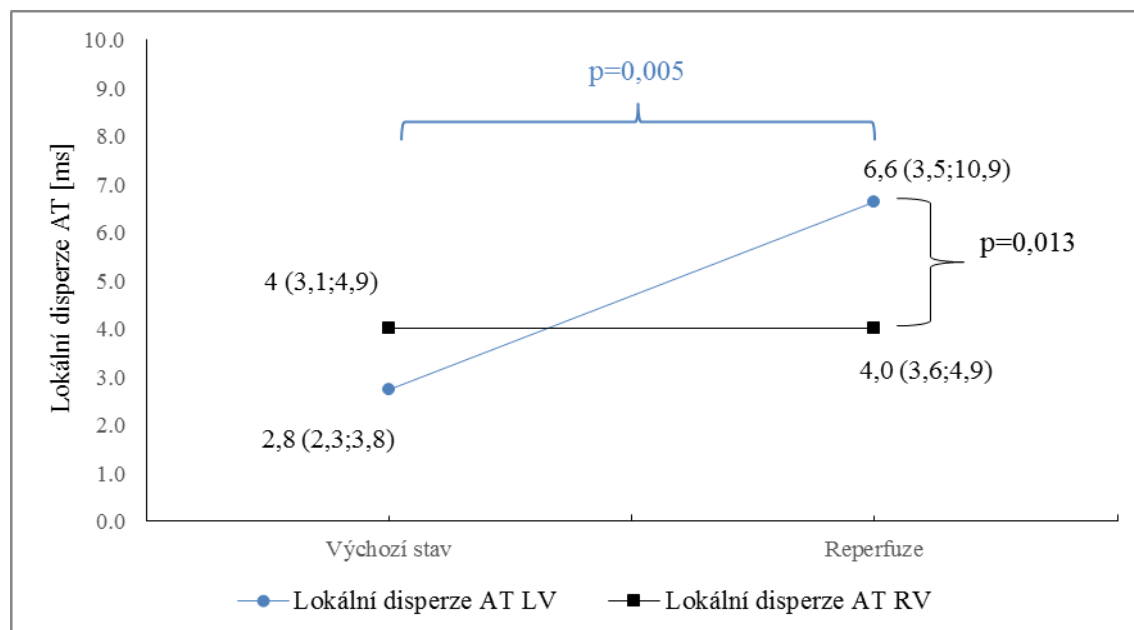
Také byly zjištěny značné rozdíly ($p < 0,05$) mezi hodnotami směrodatné odchylky a lokální disperzí aktivace u pravé a levé komory ve výchozím stavu; dále také mezi hodnotami středního času aktivace a lokální disperzí u pravé a levé komory ve stavu reperfuze.

Získané hodnoty středního času aktivace jsou zaznamenány v grafu (obr. 3.4). Na obrázku lze vidět znázorněné významné rozdíly. Horizontálně ($p = 0,012$) je označen rozdíl mezi výchozím stavem na levé komoře a ve stavu reperfuze na levé komoře. Vertikálně je označen rozdíl ($p = 0,034$) mezi pravou a levou komorou při ischemicko-reperfučním poškození.



Obr. 3.4: Změna středního času aktivace po reperfuzi pro levou a pravou komoru

Pro hodnoty lokální disperze aktivace je situace stejná (obr. 3.5). Z grafu jsou vidět významné rozdíly mezi výchozím stavem a reperfuzí levé komory ($p = 0,005$) a také mezi levou a pravou komorou při reperfuzi ($p = 0,013$).



Obr. 3.5: Změna lokální disperze aktivace po reperfuzi pro levou a pravou komoru

Lze tedy konstatovat, že se během ischemické reperfuze projevuje růst disperze aktivace v levé komoře

3.3 Analýza disperze aktivace při život ohrožující arytmií

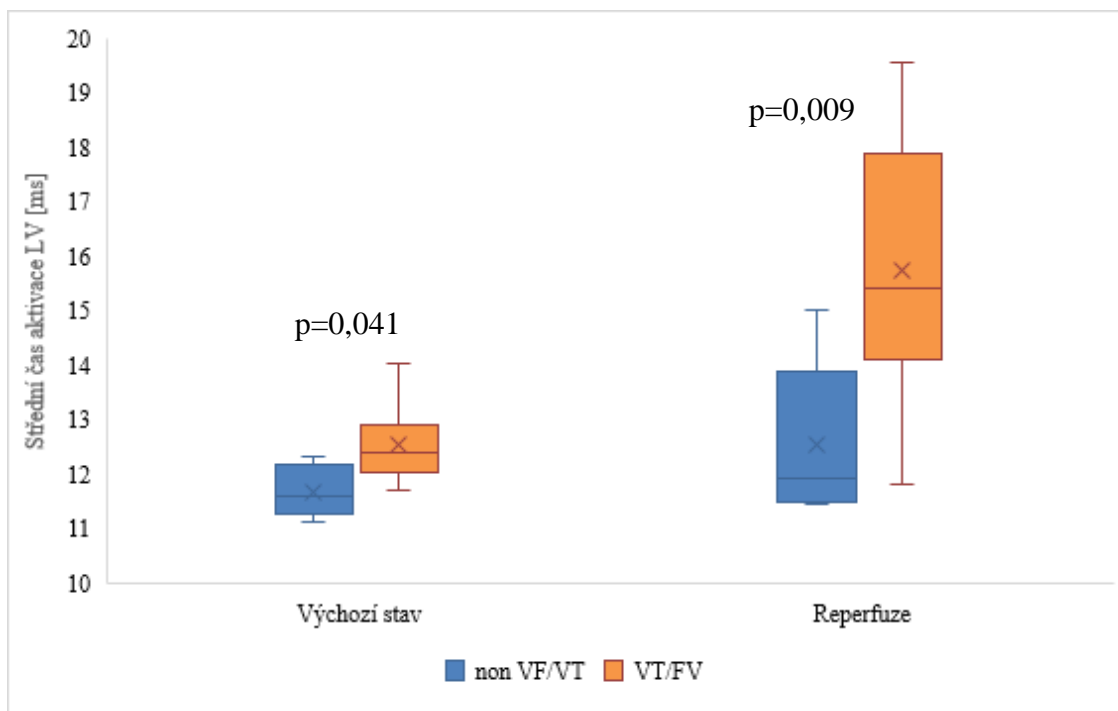
Během experimentu byli potkani rozděleni do dvou skupin podle reakce na reperfuze. U jedné skupiny se projevila život ohrožující arytmie, kam patří komorové fibrilace a komorové tachykardie, tato skupina je označena jako (VF/VT). Druhá skupina, která netrpěla arytmií, je označena jako (non-VF/VT). Z naměřených hodnot jsou vypočítány parametry, charakterizující depolarizaci srdečních komor, a skupiny jsou porovnány mezi sebou. Patří sem následující parametry: střední čas aktivace (neboli aritmetický průměr hodnot času aktivace u každé z 64 elektrod), směrodatná odchylka, lokální disperze aktivace a globální disperze aktivace (tab. 3.2).

Tab. 3.2: Parametry, charakterizujících depolarizaci komor pro dvě skupiny potkanů (non-VT/VF) a (VT/VF)

Naměřená hodnota	Výchozí stav		Reperfuze	
	Non-VF/VT	VF/VT	Non-VF/VT	VF/VT
AP AT LV	11,6 (11,3;12,2)	12,4 (12,0;12,9)*	11,9 (11,5;13,9)	15,4 (14,1;17,9)*
AP AT RV	12,3 (11,3;12,7)	12,3 (11,8;12,7)	12,3 (11,8;12,7)	12,6 (12;15,1)
σ AT LV	0,6 (0,6;0,7)	0,9 (0,7;1,1)*	0,7 (0,6;0,9)	3,7 (1,7;6,1)*
σ AT RV	0,7 (0,6;1,3)	1,2 (1;1,7,0)	0,9 (0,7;1,0)	1,2 (0,9;2,0)
LD AT LV	2,4 (1,9;2,6)	3,6 (2,9;5,0)*	3,5 (2,9;5,1)	9,6 (7,1;16,3)*
LD AT RV	3,3 (2,6;3,9)	4,9 (4,1;5,8)*	3,6 (2,6;3,8)	4,9 (4,4;8,3)*
GD AT	3,5 (2,9;4,3)	5,1 (4,6;7,3)*	4 (3,7;5,4)	10 (7,1;16,6)*

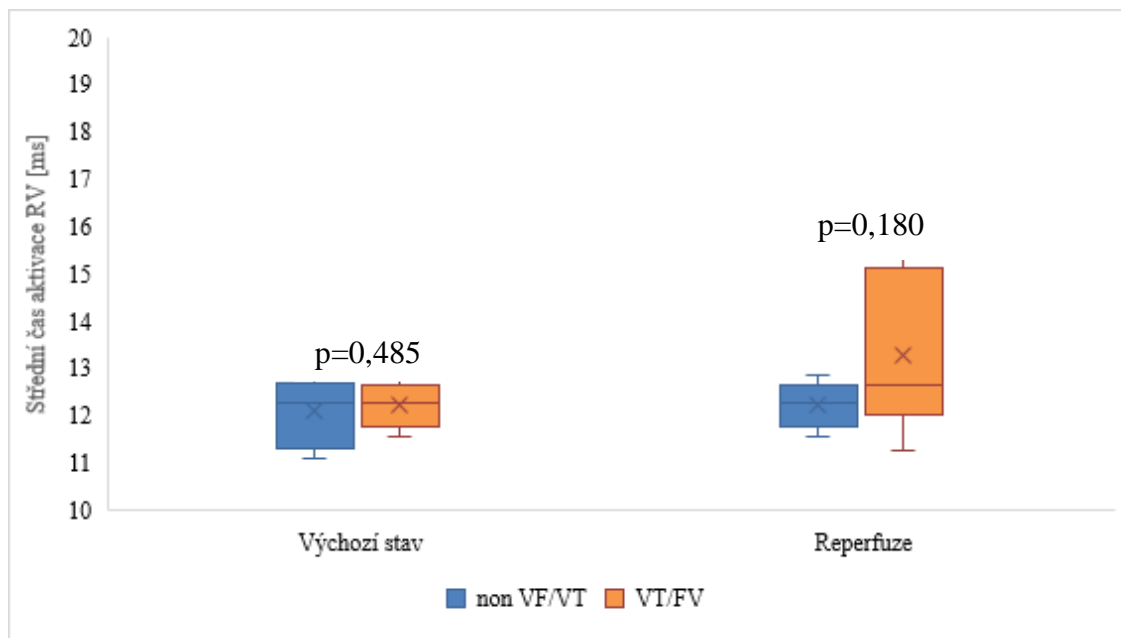
Data byla naměřena ze dvou skupin potkanů. Každá skupina obsahovala 6 krys. Data jsou uvedena jako medián (dolní kvartil; horní kvartil). Symbol * značí statisticky významný rozdíl ($p < 0,05$) mezi dvěma skupinami potkanů. Použité zkratky a symboly: AP AT – střední čas aktivace, σ – směrodatná odchylka, LD – lokální disperze, GD – globální disperze.

Značné rozdíly ($p = 0,009$) se projevily u parametru středního času aktivace mezi skupinami ve stavu reperfuze na levé komoře a také ve výchozím stavu ($p = 0,041$) (obr. 3.6).



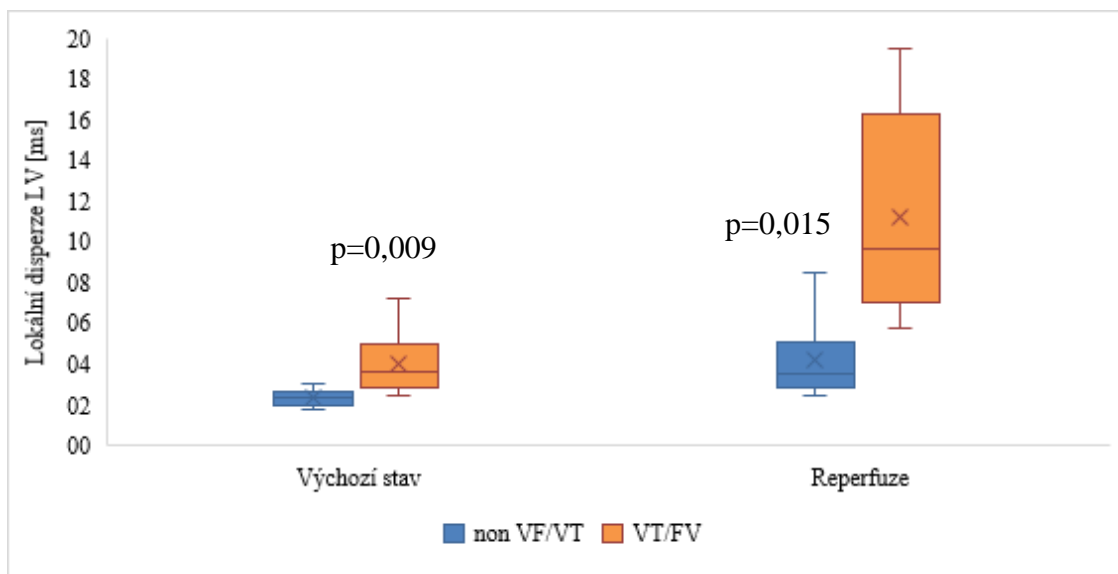
Obr. 3.6: Porovnání změn středního času aktivace u dvou skupin pro levou komoru

Na pravé komoře nejsou značné rozdíly mezi skupiny potkanů ani ve výchozím stavu, ani ve stavu reperfuze (obr. 3.7). Z obrázku vyplývá viditelný posun hodnot času aktivace u skupiny (VT/VF), ale statistický není významný.



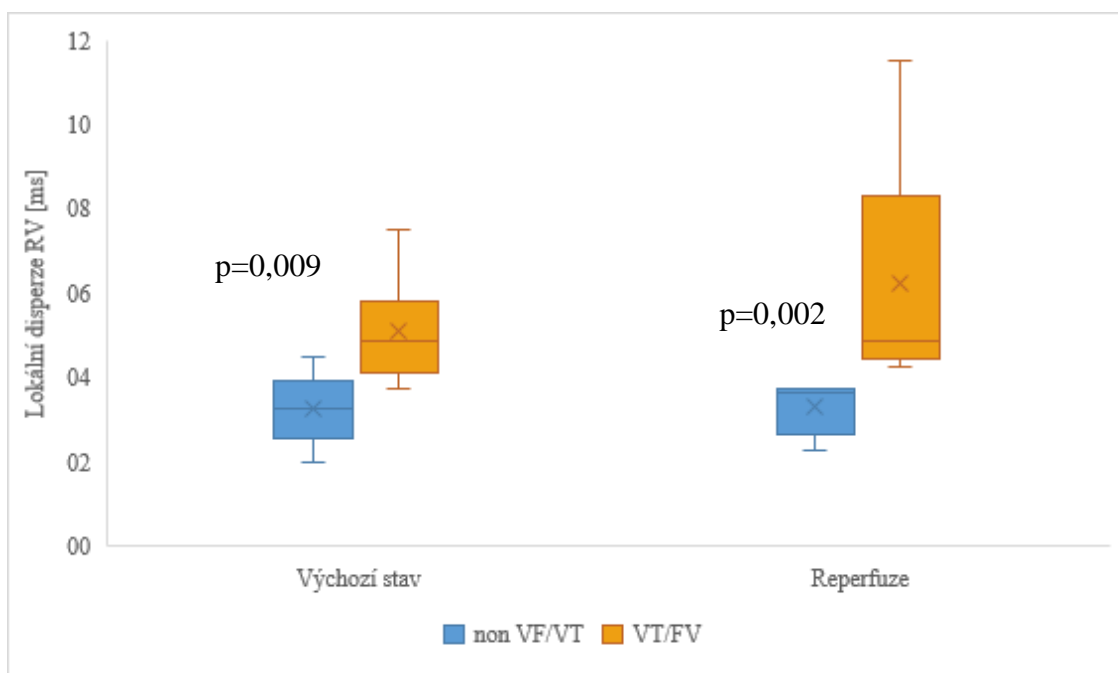
Obr. 3.7: Porovnání změn středního času aktivace u dvou skupin pro pravou komoru

Další parametry, které se značně lišily mezi dvěma skupinami, jsou směrodatná odchylka a lokální disperze aktivace jak na levé, tak i na pravé komoře (obr. 3.8 a obr. 3.9).



Obr. 3.8: Porovnaní změn lokální disperze AT u dvou skupin pro levou komoru

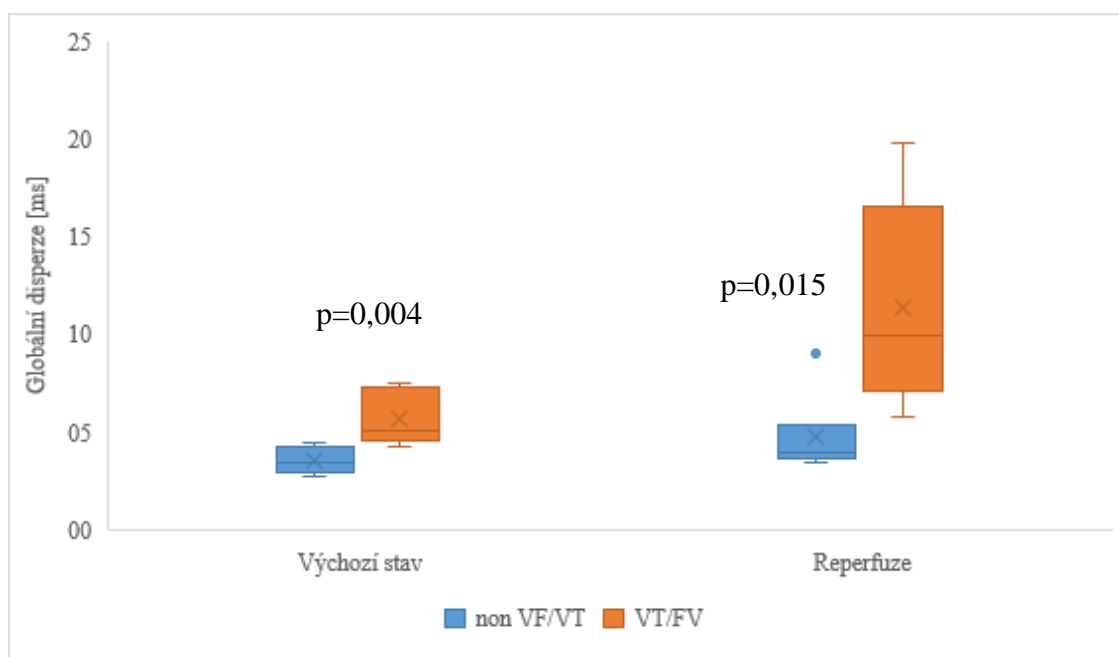
Na obrázku lze vidět husté rozložení hodnot u skupiny (non VF/VT) ve výchozím stavu.



Obr. 3.9: Porovnaní změn lokální disperze AT u dvou skupin pro pravou komoru

Z obrázku je patrné, že medián hodnot lokální disperze na pravé komoře ve stavu reperfuze u skupiny (non-VT/VF) se nachází v horní části mezikvartilového rozpětí. Poznámka: lokální disperze u skupiny (VT/VF) byla vyšší než u skupiny (non-VT/VF) ještě ve výchozím stavu.

Výrazná změna času aktivace na levé komoře u skupiny (VT/VF) způsobila výraznou změnu globální disperze aktivace (obr. 3.10).



Obr. 3.10: Porovnání změn globální disperze AT u dvou skupin.

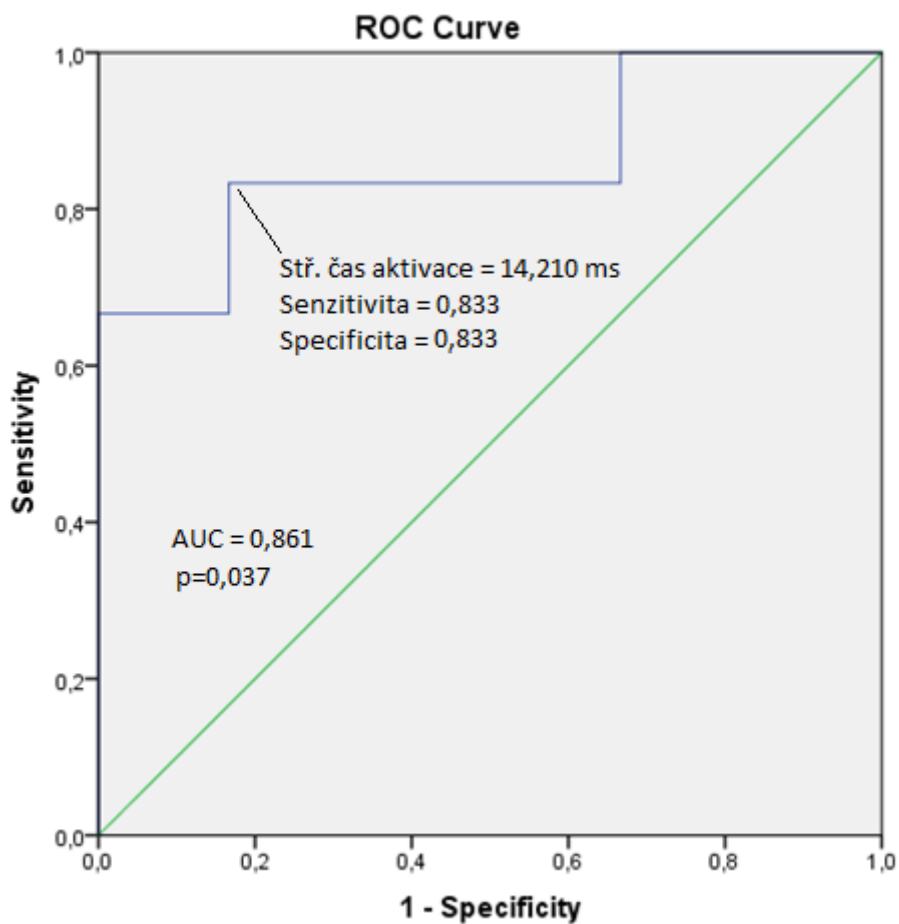
Na tomto obrázku je značně výrazněn rozdíl globální disperze času aktivace mezi skupinami jak ve výchozím stavu, tak i ve stavu reperfuze. Modrá tečka označuje hodnotu, která je moc vysoká a výrazně se liší od ostatních hodnot.

Pro všechny parametry depolarizace, které vykázaly významné statistické rozdíly mezi skupinami (non-VT/VF) a (VT/VF) při použití neparametrického Mann-Whitneyůva pořadového testu, byla provedena binární logistická regrese pro zkoumání souvislostí s výskytem ventrikulární arytmie (tab. 3.3).

Tab. 3.3: Asociace vzniku arytmie (VT/VF) během reperfuze s parametry depolarizace

Parametr	p-hodnota
Globální disperze aktivace ve výchozím stavu	0,169
Globální disperze aktivace ve stavu reperfuze	0,082
Směrodatná odchylka času aktivace ve výchozím stavu pro LV	0,154
Směrodatná odchylka času aktivace ve stavu reperfuze pro LV	0,236
Lokální disperze aktivace ve výchozím stavu pro LV	0,102
Lokální disperze aktivace ve stavu reperfuze pro LV	0,083
Střední čas aktivace ve výchozím stavu pro LV	0,092
Střední čas aktivace ve stavu reperfuze pro LV	0,063

Největší tendenci k významnosti, jako prediktoru vzniku život ohrožující arytmie, prokázal parametr středního času aktivace ve stavu reperfuze ($p = 0,063$). Pro tento parametr byla sestrojena ROC křivka (obr. 3.11).



Obr. 3.11: ROC analýza parametru středního času aktivace ve stavu reperfuze

Analýza ROC křivky ukázala významnou souvislost mezi výskytem ventrikulární tachykardie a fibrilací a změnou středního času aktivace na levé komoře během reperfuze. Plocha pod křivkou (AUC) se rovná 0,861. Střední čas aktivace na levé komoře myokardu je větší než mezní hodnota 14,210 ms předpovídají život ohrožující arytmií se senzitivitou 0,833 a specificitou 0,833.

4 Diskuse

Jedním z cílů bakalářské práce bylo vytvoření návrhu algoritmu, který by byl schopen vypočítat parametry, charakterizující disperze aktivace v myokardu, na základě analýzy unipolárních elektrogramů. Pro tento cíl byl vytvořen program ve vývojovém prostředí LabView. Program je schopen zobrazovat každý z 64 unipolárních elektrogramů ze záznamu a jeho derivace, určovat čas aktivace depolarizace signálů pro vybraný akční potenciál, ručně nastavovat nulový čas a interval, pro který čas aktivace depolarizace se počítá, odstraňovat z výpočtu vadné signály, provádět korekce hodnot podle požadavku uživatele, zapisovat hodnoty matice a převést vypočtené statistiky do textového souboru k dalšímu zpracování.

Výhodou programu je rychlý výpočet času aktivace změřeného na jednotlivých elektrodách, užitečné uživatelské prostředí, možnost zápisu hodnot jak do sloupců, tak i do řádků pro další zpracování.

Jako možnosti pro zlepšení bych navrhl vytvořit nastavitelný filtr s možností výběru frekvenčního pásma pro filtraci příliš „zašumělých“ signálů. Dále by se mohla zlepšit funkce automatického nalezení začátku depolarizace a možnost zpracování všech akčních potenciálů z jednoho souboru dat najednou.

Dalším cílem práce byla analýza procesu depolarizace v komorách srdce potkana. Při porovnání parametrů pro výchozí stav a reperfuční stav všechny parametry levé komory ve stavu reperfuze projevily značný nárůst. V pravé komoře tak značné změny nenastaly. Je to způsobeno metodou, pomocí které byla vyvolaná umělá akutní ischemie. Během experimentu byla použita metoda reverzibilního podvázání levé přední sestupné koronární tepny, čímž ischemické poškození tkání myokardu nastalo převážně v levé komoře.

Při porovnání parametrů mezi levou a pravou komorou (ve stejných stavech) prokázala značné rozdíly směrodatná odchylka a lokální disperze aktivace ve výchozím stavu. Na počátku experimentu byly tyto hodnoty u pravé komory vyšší. Tento fakt potvrzuje teorii o významných rozdílech v elektrofyziologických vlastnostech pravé a levé komory srdeční [24]. Ve stavu reperfuze parametry středního času aktivace a lokální disperze aktivace na levé komoře logicky převýšily stejné parametry na pravé komoře, protože ve stavu reperfuze parametry levé komory značně narostly na rozdíl od stejných parametrů u pravé komory.

Při porovnání dvou skupin potkanů (VT/VF) a (non-VT/VF) fibrilující potkani prokázali značné rozdíly ve všech parametrech během reperfuze v levé komoře, což odpovídá vyšetřením provedeným dříve [23]. Také se projevíly značné rozdíly parametrů levé komory fibrilující skupiny ve výchozím stavu, tento závěr může značit,

že skupina (VT/VF) prokázala příznaky ještě do zahájení umělé ischemie, tím pádem existuje možnost předčasné predikce náhlých arytmií. Pro přesnou kontrolu tohoto předpokladu je třeba provést výzkum, ve kterém bude použit větší objem dat.

Během statistického vyhodnocení parametrů depolarizace komor a následující ROC analýzu jako nejvhodnější parametr, který je možné považovat za prediktor arytmogeneze, byl určen střední čas aktivace na levé komoře během reperfúze. Nedosažení statistické významnosti ($p = 0,063$) může být spojeno s nízkým počtem zvířat v jednotlivých skupinách. V podstatě se tento výsledek shoduje se závěrem, že zvětšení doby trvání QRS-komplexu je prediktorem vzniku život ohrožující arytmie [2]. Zvýšení středního času aktivace v ischemické oblasti v důsledku ischemie/reperfúze vede k růstu globální disperze depolarizace, což se projevuje jako změny QRS komplexu na EKG. Výsledky této práce mohou ukazovat na buněčný mechanismus změn QRS komplexu u pacientů s VT/VF při reperfúzi.

Pro detailní vyhodnocení by bylo třeba zpracovat data více potkanů a tím upřesnit zjištěné parametry depolarizace komor srdce spojené s arytmogenezou.

Na základě provedené analýzy lze tvrdit, že včasné měření depolarizačních parametrů je významné a důležité pro odhalení patogenních tachyarytmií, pro jejich prevenci, prognózu a následnou léčbu.

5 Závěr

Byl vytvořen program pro analýzu parametrů aktivace za použití unipolárních záznamů, naměřených pomocí matice 64 elektrod. Pomocí programu bylo zpracováno 3 072 unipolárních záznamů ze 48 souborů signálů, naměřených u 12 potkanů. Z naměřených hodnot byly vypočítány parametry, charakterizující lokální a globální disperzi depolarizace srdečních komor ve výchozím stavu a při reperfuzi.

Tyto parametry byly porovnány při různých stavech a pro dvě skupiny potkanů.

V bakalářské práci byly zjištěny parametry disperze aktivace srdečních komor, které se liší u nefibrilující a fibrilující skupiny potkanů. Hlavním zjištěním je, že střední čas aktivace na levé komoře během reperfuze projevil tendence k predikci vzniku komorové arytmie.

Výsledky této práce mohou ukazovat na buněčný mechanismus změn QRS komplexu u pacientů s VT/VF při reperfuzi.

Seznam použité literatury

- [1] DEMIDOVA, Marina M. Transient and rapid QRS-widening associated with a J-wave pattern predicts impending ventricular fibrillation in experimental myocardial infarction. *Journal of Electrocardiology*. Department of Cardiology, Lund University, Lund, Sweden, 2013, (3), 263-269. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.03.048>.
- [2] BERNIKOVA MD, PHD, Olesya G. a Ksenia A. SEDOVA, PHD. Repolarization in perfused myocardium predicts reperfusion ventricular tachyarrhythmias. *Journal of Electrocardiology*. 2018, (513), 542-548. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2017.12.003>.
- [3] BYTEŠNÍK, Jan, Petr PAŘÍZEK, Dan WICHTERLE, Josef KAUTZNER a Petr NEUŽIL. Komorové arytmie. *Cor Vasa*. 2011, (53), 53-77. DOI: 10.33678/cor.2011.194.
- [4] *Ventricular Tachycardia* [online]. emedicine: Steven J Compton, 2017 [cit. 2019-05-14]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/159075-overview>
- [5] ARDASHAEV, A. V. *Klinicheskaya aritmologiya*. 1st. Rusko: Medpraktika-M, 2009. ISBN 978-5-98803-198-7.
- [6] MAREŠ, Filip. Převodní systém srdeční. In: *Wikiskripta* [online]. vlastní dílo, 2010 [cit. 2019-05-14]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/images/e/e5/Srdce_prevodni_system.png
- [7] MALMIVUO, Jaakko. Bioelectromagnetism - Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields. *Oxford University Press* [online]. b.r., 1995, 1 [cit. 2019-05-14]. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780195058239.001.0001. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/258884491_Bioelectromagnetism_-_Principles_and_Applications_of_Bioelectric_and_Biomagnetic_Fields
- [8] TKAČENKO, Boris Ivanovič, ed. *Normal'naja fiziologija čeloveka: učebnik dlja vyššich učebnych zavedenij*. 2-je izd., ispr. i dop. Moskva: Medicina, 2005. Učebnaja literatura dlja studentov medicinskich vuzov. ISBN 5-225-04240-6.
- [9] *Průběh akčního potenciálu* [online]. In: . b.r. [cit. 2019-05-14]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Ak%C4%8Dn%C3%AD_potenci%C3%A1l_v_srdci
- [10] GUYTON, Arthur C. a John E. HALL. *Textbook of medical physiology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders, 2000. ISBN 0-7216-8677-X.

- [11] NERBONNE, J. M. a R. S. KASS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *NCBI* [online]. 2005, (4), 1 [cit. 2019-05-14]. DOI: 10.1152/physrev.00002.2005. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16183911>
- [12] KOEPPEN, Bruce M. a Bruce A. STANTON. *Berne & Levy physiology*. Seventh edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018. ISBN 9780323443388.
- [13] BAKKER, Jacques M.T. de a Fred H.M. WITTKAMPF. The Pathophysiologic Basis of Fractionated and Complex Electrograms and the Impact of Recording Techniques on Their Detection and Interpretation. *AHA Journals* [online]. 2010, (32), 204–213 [cit. 2019-05-14]. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.904763>. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCEP.109.904763>
- [14] MACHOVÁ, Vanda. Einthoven.png. In: *Wikiskripta* [online]. vlastní dílo, 2011 [cit. 2019-05-14]. Dostupné z: <https://www.wikiskripta.eu/w/Elektrokardiografie#/media/File:Einthoven.png>
- [15] Y, Xia a O KONGSTAD. Activation recovery time measurements in evaluation of global sequence and dispersion of ventricular repolarization. *Journal of Electrocardiology* [online]. 2005, (381), 28-35 [cit. 2019-05-14]. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2004.09.010. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15660344>
- [16] LUKÁŠ, Karel a Aleš ŽÁK. *Chorobné znaky a příznaky: diferenciální diagnostika*. 1. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-5067-5.
- [17] Q, Lu, Li ZG a Zhou N. Impact of citrate pretreatment on ventricular arrhythmia and myocardial capase-3 expression in ischemia/reperfusion injury. *Genetics and Molecular Research* [online]. 2016, 17(154), 1 [cit. 2019-05-14]. DOI: 10.4238/gmr15048848. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27813585>
- [18] Ischemia/Reperfusion Injury. *Rndsystems.com* [online]. b.r. [cit. 2019-05-14]. Dostupné z: <https://www.rndsystems.com/resources/articles/ischemia-reperfusion-injury>
- [19] IMAHASHI, K. a C. POTT. Cardiac-specific ablation of the Na⁺-Ca²⁺ exchanger confers protection against ischemia/reperfusion injury. *Circulation Research* [online]. 2005, 17(979), 16-21 [cit. 2019-05-14]. DOI: 10.1161/01.RES.0000187456.06162.cb.
- [20] Změny v metabolismu ischemického kardiomyocytu. In: *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* [online]. Ottawa, ON K2E 7W6 Canada: Canadian Science Publishing, 2011 [cit. 2019-05-14]. Dostupné z:

<https://www.nrcresearchpress.com/doi/abs/10.1139/y11-031#.XNraMY4zZPZ>

- [21] DEMIDOVA, MD, PHD, Marina M. To the Editor--Dynamic ECG abnormalities at the junction of QRS complex and ST segment as indicators of arrhythmia risk during acute ischemia. *Heart Rhythm Journal*. Lund University, Lund, Sweden, 2016, (135), 239. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.01.015>.
- [22] RONZHINA, Marina. *Studium elektrofyziologických projevů srdce v experimentální kardiologii* [online]. Brno, 2017 [cit. 2019-05-14]. Dostupné z: https://www.vutbr.cz/www_base/zav_prace_soubor_verejne.php?file_id=137684. Disertační práce. Vysoké učení technické v Brně. Vedoucí práce Jana Kolářová.
- [23] KHARIN, Sergey. Doxorubicin-induced Changes of Ventricular Repolarization Heterogeneity: Results of a Chronic Rat Study. *Cardiovasc Toxicol*. 2012, (12), 312-317. DOI: 10.1007/s12012-012-9172-0.
- [24] SEDOVA, K. A. Load-induced changes in ventricular repolarization: evidence of autonomic modulation. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2011, 935-944. DOI: 10.1139/y11-098.

Příloha A: Obsah přiloženého CD

K práci je přiloženo CD, které obsahuje:

- elektronickou kopii bakalářské práce,
- klíčová slova (čj i aj),
- abstrakt česky,
- abstrakt anglicky,
- naskenované zadání bakalářské práce,
- program UP_AT.vi,
- unipolární elektrogramy,
- textové soubory, obsahující naměřené hodnoty času aktivace pro každou elektrodu,
- soubor Excel, obsahující naměřené parametry.