



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

**Heterogenita rychlosti vedení vzruchu
v myokardu komor při ischemii**

**Heterogeneity of conduction velocity in
myocardial ventricles under ischemia**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínský inženýr

Autor diplomové práce: Bc. Elizaveta Babicheva

Vedoucí diplomové práce: Mgr. Ksenia Sedova, Ph.D.

Konzultant diplomové práce: Ing. Jan Hejda, Ph.D

Kladno 2020

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Babicheva** Jméno: **Elizaveta** Osobní číslo: **456629**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**
Studijní obor: **Biomedicínský inženýr**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Heterogenita rychlosti vedení vzruchu v myokardu komor při ischemii

Název diplomové práce anglicky:

Heterogeneity of conduction velocity in myocardial ventricles under ischemia

Pokyny pro vypracování:

Cílem práce je analýza rychlosti šíření elektrického potenciálu v srdci v experimentálním modelu akutní ischemie. Analyzujte unipolární elektrogramy zaznamenané z epikardu komor srdce potkanů pomocí matice 64 elektrod během elektrické stimulace. Určete rychlost šíření elektrického potenciálu na epikardu pravé a levé komory srdce při akutní ischemii a definujte asociace parametrů rychlosti šíření impulzu v srdci se vznikem ventrikulárních arytmií. Výsledky statisticky zpracujte.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Lyons R.G., Understanding Digital Signal Processing, Prentice Hall, 2001, ISBN 0-201-63467-8
- [2] King J.H., Huang Ch.L.-H., Fraser J.A., Determinants of myocardial conduction velocity: implications for arrhythmogenesis, Frontiers in Physiology, ročník 4, číslo 154, 2013

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

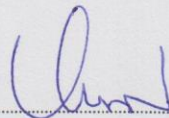
Mgr. Ksenia Sedova, Ph.D.

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

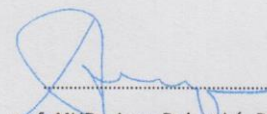
Ing. Jan Hejda, Ph.D.

Datum zadání diplomové práce: **10.02.2020**

Platnost zadání diplomové práce: **19.09.2021**



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



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

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Heterogenita rychlosti vedení vzruchu v myokardu komor při ischemii“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové 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), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně 21.05.2020

.....

Bc. Babicheva Elizaveta

Poděkování

Ráda bych poděkovala Mgr. Ksenii Sedove, Ph.D. za cenné informace, připomínky a velkou pomoc s vypracováním daného tématu.

Dále bych ráda poděkovala Ing. Janovi Hejdovi, Ph.D. za významnou pomoc při vytváření programu v MATLAB v rámci diplomové práce.

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

Heterogenita rychlosti vedení vzruchu v myokardu komor při ischemii

V dnešní době jsou nejčastějšími příčinami smrti v rozvinutých zemích podle statistiky Světové zdravotnické organizace kardiovaskulární onemocnění, proto je velmi důležité studovat jejich původ. Ventrikulární tachykardie a ventrikulární fibrilace vznikající během akutního koronárního syndromu patří mezi nejčastější příčiny náhlé srdeční smrti. Pochopení mechanismů vzniku těchto arytmií je aktuálním klinickým problémem. Snížení rychlosti šíření impulzu v myokardu je jedním ze základních proarytmogenních faktorů při ischemii a reperfuzi, ale přísná role tohoto faktoru v arytmogenezu není úplně jasná.

Cílem této práce je vypočítat a proanalyzovat rychlost šíření elektrického potenciálu v srdci v experimentálním modelu akutní ischemie na základě unipolárních elektrogramů zaznamenaných z epikardu komor srdce potkanů pomocí maticové desky s elektrody během elektrické stimulace a statistickou analýzu pro zkoumání parametrů rychlosti šíření impulzu v srdce jako možných prediktorů ventrikulární fibrilace.

Pro výpočet rychlosti byl navržen algoritmus v programovacím prostředí MATLAB.

Toto studium otevírá velké příležitosti pro další výzkumy v oblasti ventrikulárních arytmií.

Klíčová slova

Unipolární elektrogramy, Rychlost šíření, Lokální čas aktivace, Myokardiální ischemie, Reperfuze, Ventrikulární arytmie

ABSTRACT

Heterogeneity of conduction velocity in myocardial ventricles under ischemia

Nowadays, the most common causes of death in developed countries according to statistics of the World health organization are cardiovascular diseases, therefore it is very important to study its origin. Ventricular tachycardia and ventricular fibrillation arising during acute coronary syndrome are among the most common causes of sudden cardiac death. Understanding the mechanisms of the formation of such arrhythmias is a main clinical problem. Reducing of conduction in the myocardium is one of the basic proarrhythmogenic factors during ischemia and reperfusion, but the strict role of this factor in arrhythmogenesis is not clear.

The aim of this work is to calculate and analyse the speed of propagation of the electrical potential in the heart in an experimental model of acute ischemia on the basis of unipolar electrograms recorded from the epicardium of the ventricles of the rats' heart with matrix plates with electrodes during electrical stimulation and to perform statistics analysis for the examination of the parameters of the propagation velocity of the pulse in the heart, as possible predictors of ventricular fibrillation.

To calculate the speed, was created an algorithm in the MATLAB programming environment.

This study opens new opportunities for further research in the field of ventricular arrhythmias.

Keywords

Unipolar Electrograms, Conduction Velocity, Local Activation Time, Myocardial Ischemia, Reperfusion, Ventricular Arrhythmia

Obsah

Seznam symbolů a zkratek.....	8
Seznam tabulek a obrázků	9
1 Úvod	10
2 Přehled současného stavu.....	11
2.1 Elektrická aktivita srdce.....	11
2.2 Rychlost šíření elektrického potenciálu srdcem	13
2.3 Ischémie a reperfuze myokardu.....	15
2.4 Mechanismy VT/VF při ischemii a reperfuzi	16
3 Cíle práce	19
4 Metody	20
4.1 Experimentální protokol.....	20
4.2 Elektrofyziologické měření.....	20
4.3 Zpracování dat.....	21
4.3.1 Výpočet času aktivace	21
4.3.2 Výpočet rychlosti šíření impulsu.....	24
4.3.3 Statistická analýza	24
5 Výsledky.....	26
5.1 Výpočet rychlosti šíření impulsu	26
5.2 Rychlost vedení impulsu v komorách srdce.....	29
5.3 Rychlost vedení impulsu během ischémie a reperfuze	31
5.4 Šíření impulsu jako prediktor VT/VF	37
6 Diskuse	41
6.1 Heterogenita vedení impulsu.....	41
6.2 Ischémie a reperfuze	41
6.3 Predikce VT/VF	42
7 Závěr	44
Seznam použité literatury	45
Příloha: Obsah příloženého CD.....	49

Seznam symbolů a zkratek

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
V_m	V	Transmembránové napětí

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
VF	Ventrikulární fibrilace
VT	Ventrikulární tachykardie
AP	Akční potenciál
SA	Sinoatriální uzel
AV	Atrioventrikulární uzel
LAD	Left anterior descending (Sestupně tepna levá přední)
LV	Left ventricle (levá komora)
RV	Right ventricle (pravá komora)
AT	Aktivace time (čas aktivace)

Seznam tabulek a obrázků

Seznam tabulek

Tabulka	Význam
Tabulka 5.1	Ukázková tabulka AT pro signál RIC17.005 z programu Cardio10.
Tabulka 5.2	Výsledné hodnoty rychlosti vedení impulsu myokardem komor (cm/s).
Tabulka 5.3	Rychlost šíření elektrického impulsu myokardem [cm/s] v určitých stavech LV a RV (medián a mezikvartilový interval).
Tabulka 5.4	Rychlost šíření elektrického impulsu myokardem [cm/s] v určitých stavech LV a RV, a statistické parametry rychlosti (medián a mezikvartilový interval).
Tabulka 5.5	Rychlost šíření elektrického impulsu myokardem [cm/s] skupiny no VT/VF (n=9) a VT/VF (n=16) v určitých stavech LV a RV (medián a mezikvartilový interval).
Tabulka 5.6	Parametry plochy pod křivkou ROC analýzy reperfúze LV.
Tabulka 5.7	Výsledné parametry ROC analýzy reperfúze LV.
Tabulka 5.8	Parametry plochy pod křivkou ROC analýzy střední hodnoty rychlosti během reperfúze obou komor.
Tabulka 5.9	Výsledné parametry ROC analýzy střední hodnoty rychlosti během reperfúze obou komor.

Seznam obrázků

Obrázek	Význam
Obrázek 2.1	Akční potenciál lidského ventrikulárního myocyty.
Obrázek 2.2	Mechanismus re-entry: zleva doprava: normální stav, stav s jednosměrnou blokádu, návrat impulsu do Purkyňových vláken.
Obrázek 2.3	Trigger, předčasná (zleva) a pozdní postdepolarizace.
Obrázek 4.1	Pozice 64 elektrod (3.5 · 3.5 mm) na srdečních komorách v průběhu epikardiálního mapování u potkanů.
Obrázek 4.2	Zobrazení jednoho srdečního cyklu zaznamenaného elektrodou vedle stimulatoru a její derivace pomocí programu Cardio10.
Obrázek 4.3	Zobrazení jednoho srdečního cyklu zaznamenaného elektrodou dal od stimulatoru a její derivace pomocí programu Cardio10.
Obrázek 5.1	Výchozí data z programu Velocity.m pro RIC17.005
Obrázek 5.2	Krabicový graf hodnot rychlosti během původního stavu LV a RV všech zvířat.
Obrázek 5.3	Krabicový graf hodnot rychlosti během reperfúze LV a RV všech zvířat.
Obrázek 5.4	Hodnoty rychlosti v LV a RV pro všechny potkany.
Obrázek 5.5	Hodnoty rychlosti v LV a RV pro no VT/VF skupinu.
Obrázek 5.6	Hodnoty rychlosti v LV a RV pro VT/VF skupinu.
Obrázek 5.7	Krabicový graf hodnot rychlosti během reperfúze LV pro no VT/VF a VT/VF skupiny.
Obrázek 5.8	Krabicový graf střední hodnoty reperfúze pravé a levé komory pro no VT/VF a VT/VF skupiny.
Obrázek 5.9	ROC analýza stavu reperfúze LV.
Obrázek 5.10	ROC analýza střední hodnoty rychlosti během reperfúze obou komor.

1 Úvod

Studium elektrické aktivity srdce otevírá velké příležitosti pro pochopení mechanismů vzniku onemocnění srdce. Momentálně jsou kardiovaskulární patologie nejčastějšími příčinami smrti člověka v rozvinutých zemích podle statistiky Světové zdravotnické organizace. [1] Akutní infarkt myokardu patří mezi nejčastější příčiny náhlé smrti v důsledku život ohrožujících komorových arytmií.

Mezi takové arytmie patří komorová tachykardie (VT) a komorová fibrilace (VF). Komorová tachykardie se chápe jako výskyt předčasných komorových stahů s frekvencí cca 120–200 stahy/min. [2] Trvalá VT se považuje za náhlou příhodu s nebezpečím srdeční zástavy. Přetrvávající VT je považována za náhlou příhodu s nebezpečím srdeční zástavy. Ventrikulární fibrilace představuje předterminální arytmii doprovázející srdeční smrt, během které se zastavuje přečerpací funkce srdce. [2][3]

Nezbytnou složkou výzkumů jsou experimentální modely přispívající k hlubšímu porozumění mechanismů patologických procesů v srdci a umožňující vývoj efektivních metod pro diagnostiku a léčbu fatálních arytmií u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními.

Tato práce je zaměřena na výpočet a analýzu rychlost šíření elektrického potenciálu v srdci v experimentálním modelu akutní ischemie na základě unipolárních elektrogramů zaznamenaných z epikardu komor srdce potkanů pomocí maticové desky s elektrody během elektrické stimulace z ischemické (levé komory) a neischemické (pravé komory) oblasti srdce. Pomocí ROC analýzy a následující binární logistické regrese byly prozkoumány parametry rychlosti šíření impulzu v srdce jako možné prediktory ventrikulární arytmie při ischemii a reperfuzi.

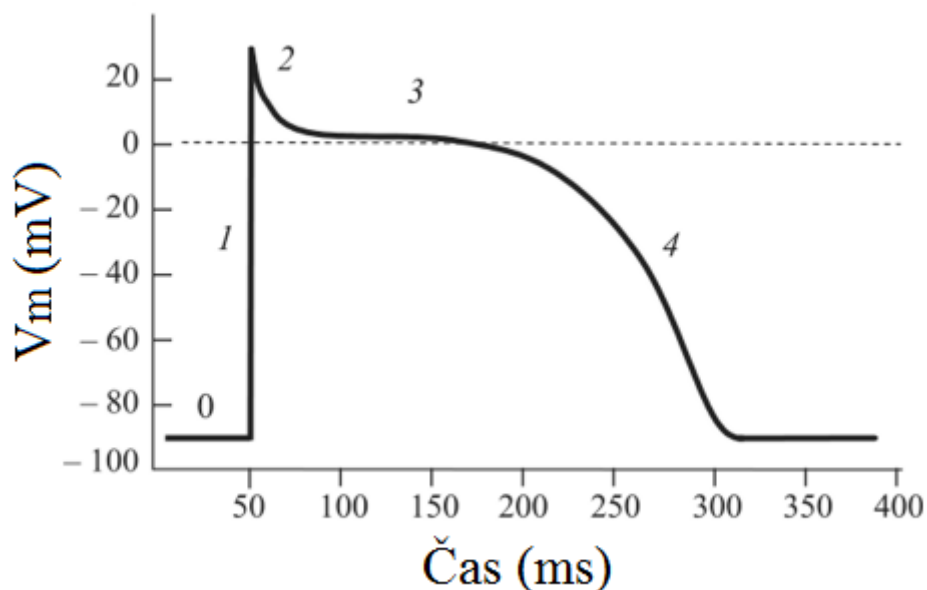
2 Přehled současného stavu

2.1 Elektrická aktivita srdce

Elektrická aktivita srdce je nezbytnou podmínkou mechanické funkce srdce, a proto se dá považovat za velmi podstatnou složkou pro život celého organismu. Aby bylo možné definovat tuto aktivitu, musí být znám pojem akční potenciál a samotná fyziologie srdce.

Akční potenciál

Akční potenciál (AP) je standardním modelem pro pochopení chování ventrikulárních myocytů. Do té doby, pokud buňka není stimulovaná hodnota V_m (transmembránové napětí), zůstává konstantní. Jakmile je buňka elektricky stimulována, započne tok kationtů a aniontů ven a do buňky vytvářející AP buňky, které se následně šíří elektrickou stimulací do dalších buněk v okolí. [4]



Obrázek 2.1: Akční potenciál lidského ventrikulárního myocytu.

1. Klidová fáze

Fáze klidu (Fáze 0 na Obrázku 2.1) je stav, v němž buňka zůstává, dokud není vzrušena vnějším elektrickým podnětem. Tato fáze AP je spojena s diastolou srdeční komory. Některé buňky srdce mají schopnost podstoupit spontánní depolarizaci, ve které je AP generován bez vlivu okolních buněk. Tento jev je znám jako automatismus. Buňky,

kteře mohou projít spontánní depolarizací, jsou označovány jako primární srdeční pacemakery. Obvykle se jedná o buňky v SA uzlu. Elektrická aktivita, která pochází z SA uzlu, je propagována do zbytku srdce. V případě srdečního bloku, kdy impuls z primárního pacemakeru není propagován na zbytek srdce, sekundární pacemaker podstoupí spontánní depolarizaci a vytvoří akční potenciál. Depolarizace SA a AV nodálních buněk do značné míry závisí na zvýšení nitrobuněčného pozitivního náboje. Tento mechanismus zahrnuje snížení proudu K^+ z buňky a dočasné zvýšení proudu Na^+ a Ca_2^+ iontů do buňky. [4]

2. Fáze depolarizace

Fáze rychlé depolarizace (Fáze 1 na Obrázku 2.1) určuje parametry elektrické stimulace. Tato fáze je způsobena otevřením rychlých Na^+ kanálů a následným rychlým zvýšením iontového proudu Na^+ iontů do buňky. Schopnost buňky otevřít rychlé Na^+ kanály během depolarizační fáze v okamžiku excitace je závislá na V_m . Jestli V_m se nachází na hodnotě -85 mV, všechny rychlé Na^+ kanály jsou zavřené. Stimulace má za následek rychlé otevření, což způsobuje velký nárůst proudu Na^+ iontů. [4]

3. Fáze rychlé repolarizace

Fáze rychlé repolarizace (Fáze 2 na Obrázku 2.1) je způsobena uzavřením rychlých Na^+ kanálů, což vede k rychlému ukončení depolarizace buňky. Přechodný vnější proud je způsoben pohybem K^+ a Cl^- iontů. Během této fáze se V_m rychle snižuje, a to během krátkého časového intervalu. [4]

4. Fáze plató

Během fáze plató (Fáze 3 na Obrázku 2.1) dochází k relativně malé změně V_m ve srovnání s ostatními fázemi. I když je V_m udržována téměř na stejné hodnotě, během této fáze AP se vyskytují iontové proudy. Ca_2^+ a K^+ se řadí k hlavním iontům, které jsou v tomto období přepravovány přes buněčnou membránu. Kanál Ca_2^+ se aktivuje za situace, že V_m -35 dosahuje až -45 mV, což způsobuje nárůst proudu Ca_2^+ do buňky. Kanály Ca_2^+ se aktivují a inaktivují mnohem pomaleji než rychlé sodíkové kanály, což činí z vápníku převazující iont. Pomalé Na^+ kanály taky ovlivňují fázi plató. Pomalé proudění Ca_2^+ do buňky je vyrovnáno proudem K^+ z buňky, což je způsobeno aktivitou velkého množství K^+ kanálů. Proud K^+ se během fáze plató postupně zvyšuje. Toto zvýšení proudu způsobuje snížení hodnoty V_m . [4]

5. Fáze repolarizace

Během fáze repolarizace (Fáze 4 na Obrázku 2.1) jsou K^+ kanály stále otevřené, což umožňuje většímu počtu K^+ iontů opustit buňku a hromadit se v extracelulárním prostoru. Ztráta kladného náboje vede k repolarizaci. K^+ kanály se zavírají, když V_m je -80 mV. [4]

Elektrofyzologie srdce

Podněty ke stahům vznikají v převodním systému srdeční. Tento systém rozvádí elektrické vzruchy ke svalovině komor a síní, které vznikají v uzlech systému. Systém je tvořen sinoatriálním uzlem, síňovými drahami, atrioventrikulárním uzlem, Hissovým svazkem, jeho větvením na levém a pravém Tovarově raménku a systémem Purkyňových vláken. [5]

SA uzel tvoří vzruchy nejrychleji, a proto je označován za primární pacemaker. Ten pacemaker má zodpovědnost za automatickou dodávku impulzů, které pak iniciují elektrickou aktivitu srdce a jeho stahy. Tento uzel je schopen vysílat od 50 do 100 impulzů za minutu. Vzruch ze sinoatriálního uzlu nejprve přechází myokardem síní, což je důsledkem podráždění a kontrakcí. [5] [6]

AV uzel vysílá do svaloviny komor pouze 40–55 impulzů za minutu. Tento rytmus se za běžných podmínek neprojevuje, protože jde o překrytý impulsy, vycházející z SA uzlu. Jednou z nejvýznamnějších vlastností AV uzlu je jeho funkce zpožďovat vedení pro šíření akčního potenciálu. Smysl spočívá v tom, aby rychlé impulsy o frekvenci 300–600 za minutu, které přicházejí ze SA uzlu, se „zabrzdlily“ až do frekvence 120–180 impulzů za minutu. Tím samým je bráněno u nemocného člověka k tomu, aby vznikla příhoda tachykardie. [5] [6]

Následujícím krokem je šíření impulsu z atrioventrikulárního uzlu do Hissova svazku. Jako důsledek nastává mechanická kontrakce obou komor. Rychlosti šíření elektrického potenciálu v srdci se mohou měnit u různých poruchách, např. u akutní ischemie myokardu, infarktu myokardu apod.

2.2 Rychlost šíření elektrického potenciálu srdcem

U člověka dosahuje rychlost dráždění v síních cca 1 m/s. Poté, co je dosaženo rychlosti 80 m/s, dochází ke vzrušení celých síní. Po excitaci síní následuje podráždění

atrioventrikulárního uzlu. [5] Rychlost vedení impulsu v AV uzlu dosahuje hodnoty 0,05 m/s. Pak vzruch rychle prochází Towarovými raménky a prochází až do Purkyňových vláken rychlostí cca 4 m/s. Rychlost šíření elektrického impulsu myokardem komor srdce člověka je 0,5 m/s. [7] U potkanů dosahuje rychlost vedení vzruchu v myokardu komor 0,14-1,02 m/s. [8]

Vedení elektrického impulsu srdcem je heterogenní, což znamená, že rychlost šíření není konstantní v celém srdci, což vyplývá z výše uvedených informací. V současné době bylo provedeno několik experimentů, pomocí kterých bylo zjištěno, že se rychlost šíření liší podle způsobu vedení. Rychlost longitudinálního vedení (podél svalových vláken) je vyšší (0,22 cm/s), a to z důvodu většího počtu konexonů. Rychlost transversálního vedení je nižší (0,51 m/s), z důvodů menšího počtu konexonů. [9][10] Avšak z hlediska pochopení mechanismu komorových tachyarytmií je důležité analyzovat rychlost vedení v ischemické a perfuzní oblasti myokardu. V současnosti se v akademické obci nalézají pouze malé množství literatury, kde je popsán rozdíl rychlosti vedení elektrického potenciálu myokardem pravé a levé komory.

Metody měření rychlosti šíření impulsu v myokardu komor srdce

1. Optické mapování

Princip optického mapování je založen na použití speciálního potenciometrického barviva, který se může vázat na buněčné membrány a reagovat na rozdíly potenciálu uvnitř a vně buněk změnou svých optických vlastností. Mechanismus reakce na změnu napětí souvisí s excitací vyvolanou relokací elektrického náboje podél gradientu elektrického pole nebo s elektrickým polem vyvolanou reorientací barviva na plazmatické membráně. [11] [12]

Optické mapování umožňuje studium funkce převodního systému během velmi raných embryonálních stádií, kdy je přímé měření mikroelektrodami obtížně proveditelné vzhledem k velikosti embryí, a to díky použití systému virtuálních (optických) elektrod. Optické mapování poskytuje epikardiální aktivační mapy. Z aktivační mapy mohou být vyhodnocena aktivovaná místa na epikardiálním povrchu, směr vedení elektrického vzruchu a rychlost šíření elektrického impulsu myokardem. [12]

2. Multielektrodové mapování

Je to metodika multikanálového počítačového mapování pomocí speciálních elektrodových systému (až 256 unipolárních nebo bipolární elektrod v systému). Pomocí těchto elektrod je umožněno měřit jak uvnitř dutiny srdce, tak i na povrchu srdce.

Vícekanálové mapování umožňuje současně získat údaje o elektrické aktivitě z celého povrchu srdce během jednoho srdečního cyklu. Výstupem je aktivační mapa. Pro vytvoření aktivační mapy musí být známa referenční hodnota a způsob, jak se dá porovnat v čase aktivaci (dosáhnutí maximální amplitudy na lokálním elektrogramu nebo maximální rychlost nárůstu rozdílu potenciálů dV/dt). Principy mapování jsou široce používané při studiu mechanismu ventrikulárních arytmií. [13]

2.3 Ischémie a reperfuze myokardu

Ischemická choroba srdeční — patologické onemocnění, které je charakterizováno absolutním, nebo relativním porušením krevního zásobení myokardu v důsledku poruch věnčitých tepen. [14]

Choroba se projevuje odlišnými symptomy. Myokardiální ischémie se může vyskytovat v podobě anginy pectoris, jako chronická stabilní a nestabilní angina pectoris nebo také jako non-Q infarkt myokardu a akutní Q infarkt myokardu. Akutní koronární syndromy jsou spuštěny prasknutím aterosklerotického plátu. Po jeho prasknutí se nad ním navrství trombus a tepna se kompletně, nebo částečně uzavře. Během ischemie se rychlost šíření elektrického potenciálu zmenšuje, což je důsledkem pomalých stahů srdeční svaloviny. Děle trvající myokardiální ischémie se může stát příčinou ztráty části myokardu, což má za následek nekrózu srdeční tkáně. Ischémie srdečního svalu je obvykle způsobena podstatným snížením koronárního průtoku ve velkých koronárních tepnách nebo snížením koronární rezervy vlivem neadekvátního průtoku při zvyšující se myokardiální poptávce po kyslíku. [15] [16]

Při ischémii je nezbytným krokem reperfuze terapie. Reperfuze – obnovení toku krve tkání (v našem případě v myokardu srdce). Během reperfuze se musí rychlost šíření elektrického potenciálu v srdci obnovit a zvýšit se až do fyziologické hodnoty. [16]

Význam rychlé reperfuze myokardu není v současné době zpochybňován, co vede k jeho začlenění do moderních standardů poskytování zdravotní péče pacientům

s infarktem myokardu metodami, jako je trombolýza, stentování, angioplastika. Tím je možné snížit úmrtnost a zlepšit kvalitu života pacientů.

Je známo, že výsledkem ischemie a reperfuze jsou významné změny iontové rovnováhy buněk, které mohou způsobit apoptózu nebo nekrózu kardiomyocytů. Ischemie vede k zastavení aerobních procesů v buňce a spouští anaerobní procesy, což se následně projevuje snížením intracelulárních zásob glykogenu, akumulací vodíkových iontů a vznikem tkáňové acidózy. [17]

2.4 Mechanismy VT/VF při ischemii a reperfuzi

K srdeční arytmii patří změny normální frekvence, změny pravidelnosti a změny zdroje vzrušení srdce, stejně jako poruchy šíření impulsu, poruchy komunikace a soudržnosti mezi aktivací síní a komor. Akutní myokardiální ischemie vede k nestabilitě v elektrických procesech v kardiomyocytech, což může být příčinou ventrikulárních arytmií i smrti.

Pro rozvoj VT/VF je potřebná přítomnost arytmogenního substrátu a iniciačního mechanismu. Během ischemie nebo reperfuze se mohou objevit podmínky pro rozvoj tohoto substrátu: objev nekrotické tkáně, zpomalení vedení vzruchu, zkrácení akčního potenciálu v důsledku ischemického a reperfuzního poškození. [18] [21]

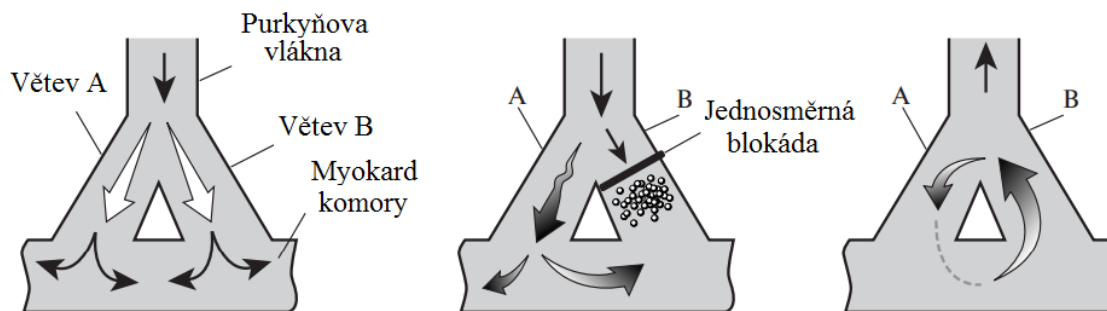
Existují následující mechanismy arytmií:

- *Opakovaný vstup impulsu (re-entry)*

Narušení šíření vlny excitace: elektrický impuls, který se pohybuje po uzavřené cestě (smyčka, kruh), se znovu vrací k místu svého vzniku, a opakuje pohyb. [19]

Pro vznik mechanismu re-entry existují tři podmínky:

1. anatomické nebo funkční rozdělení cesty elektrického impulsu za přítomnosti uzavřeného obrysu (smyčky vedení);
2. jednosměrná blokáda na jednom z úseku smyčky;
3. zpomalené šíření impulsu na jiné části smyčky.

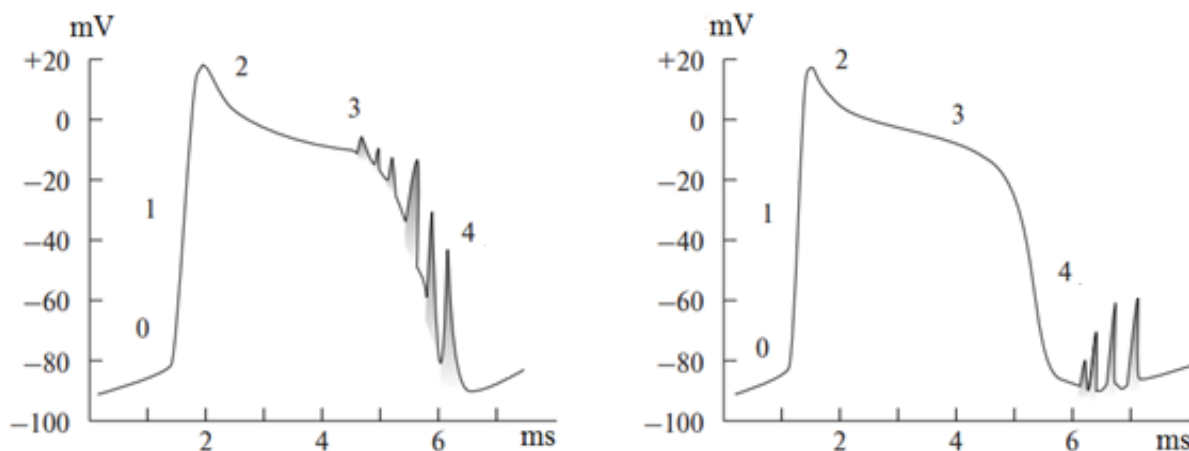


Obrázek 2.2: Mechanismus re-entry: zleva doprava: normální stav, stav s jednosměrnou blokádou, návrat impulsu do Purkyňových vláken.

- *Ektopické ohnisko spouštěcí aktivity*

Tento typ poruchy tvorby impulsu je spojen s příchodem dalších oscilací membránového potenciálu, které semohou vyskytovat buď během fáze repolarizace hlavního AP, anebo ihned po dokončení AP – na začátku klidové fáze (Obrázek 2.2). Pokud amplituda postdepolarizace dosáhne prahu excitace, tvoří se předčasné AP, které naopak může iniciovat následující předčasné AP. [19]

K hlavním příčinám vzniku doplňkových oscilátorů membránové kapacity patří všechny faktory vedoucí k akumulaci iontů Ca_2^+ v srdeční buňce. [18]



Obrázek 2.3: Trigger, předčasná (zleva) a pozdní postdepolarizace.

Mezi život ohrazující arytmie patří komorová fibrilace a komorová tachykardie.

1. Komorová tachykardie

Komorová tachykardie je poruchou srdečního rytmu, při které dochází k rychlým stahům srdečních komor. [20] [21]

Komorové tachykardie jsou méně časté ale závažnější než supraventrikulární tachykardie. Často přechází do fibrilace komor a jsou nejčastější příčinou náhlé srdeční smrti.

Příčiny: kardiomyopatie, myokarditida, vrozené srdeční vady, operační zákrok na srdci, dědičné patologie, ischemická choroba srdeční. [20]

Často komorové tachykardie přecházejí do formy komorových fibrilací.

2. Blikání a flutter komor.

Flutter komor – časté (až 200-300 za min) a rytmické vzrušení a kontrakce vedou k zastavení ventrikulární systoly (asystolie komor). [20]

Fibrilace (blikání) komor — časté (až 200 do 500 v min), ale chaotické, nepravidelné srdeční vzrušení a kontrakce jednotlivých svalových vláken, vedoucí k ukončení systoly komor (asystolie komor). [20]

Příčiny: závažné organické poruchy myokardu komor (akutní IM, angina pectoris, reperfuze myokardu, angina pectoris, chronická ICHS, kardioskleróza po IM, hypertonické srdce, myokarditida, kardiomyopatie, aortální vady srdce atd.), akutní srdeční selhání, včetně kardiogenního šoku, hypokalémie, vysoká hladina katecholaminů v krvi, uzavřené zranění srdce nebo vliv elektrického proudu vysokého napětí na lidský organismus, operace a manipulace se srdcem, proarytmogenní účinek antiarytmických léků. [20]

Vznik fibrilace vždy způsobuje zastavení proudu krve i ve velkých tepnách; přetrvávající déle než 3-5 minut, fibrilace vede k rozvoji biologické smrti, i když se jednotlivá svalová vlákna myokardu mohou nadále stahovat několik desítek minut. [20]

3 Cíle práce

Cílem této práce je analýza šíření elektrického potenciálu v srdci v experimentálním modelu akutní ischemie a nalezení možných prediktorů VT/VF. Analýza je provedena pomocí záznamu z matice 64 elektrod během stimulace ve dvou oblastech srdce: v ischemické oblasti (apex levé komory) a v oblasti bez ischemie (ve zdravé oblasti – apex pravé komory) [26].

S ohledem na experimenty a výzkumy v oblasti fyziologie srdce je již známo, že rychlost vedení elektrického impulsu v srdci, které je postižené myokardiální ischemií, se snižuje. [9] [22] V těchto případech, rychlosti vedení impulsu myokardem byly měřeny na izolovaném srdce a jenom v jedné oblasti myokardu. Projevem snížené rychlosti je to, že během ischemie na kardiogramu je vidět, že QRS komplex na povrchovém EKG se výrazně zvětšuje. Ale široký QRS komplex je jen nepřímým ukazatelem snížení rychlosti vedení elektrického potenciálu myokardem. [23]

Pro tuto práci byly zjištěny hodnoty času aktivace pomocí přímého měření lokálních časů aktivace na epikardu komor srdce a rychlosti šíření impulsu myokardem byly vypočítány pomocí těchto hodnot.

Na základě zjištěných dat byla provedena statistická analýza výsledků pro ověření heterogenity rychlosti vedení impulsů a pro určení dynamiky změn rychlosti vedení impulsu v komorách srdce během ischemie a reperfuze.

Známo je též, že zpomalení rychlosti vedení impulsu v myokardu komor může být proarytmogenním faktorem zvýšení rizika náhlé srdeční smrti v důsledku fibrilace komor. [24] Posledním krokem je provedení ROC analýzy a binární logistické regresní analýzy pro zkoumání parametrů rychlosti šíření impulsu v srdci jako možnými prediktory ventrikulární fibrilace.

4 Metody

4.1 Experimentální protokol

Experimenty byly provedeny v souladu s Průvodcem pro péči a použití laboratorních zvířat, 8. vydání, publikováno National Academies Press (USA), 2011. Všechny experimenty byly provedeny v Laboratoři fyziologie srdce Univerzity fyziologie (Syktyvkar, Rusko). Experimentální protokoly byly vytvořeny s povolením univerzitní etické komise. V rámci experimentu bylo použito 32 zdravých bílých laboratorních potkanů, samic plemena Vistar. Zvířata byla ve věku 15-19 týdnů a o hmotnosti 170–255 g. [23]

U každého potkanů byla provedena tracheotomie a potkany byly uměle ventilovány. Srdce bylo vyjmuto přes midsternální přístup. [25] Pro umělé vytváření akutní myokardiální ischemie byla použita metoda reverzibilního podvázání levé přední sestupné koronární tepny (LAD, Left anterior descending).

Epikardiální mapování srdečních komor bylo provedeno:

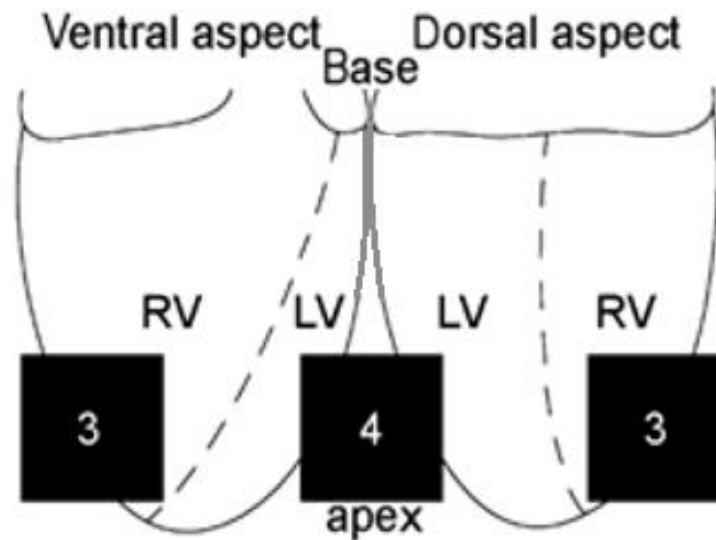
1. v původním stavu,
2. během 4. a 5. minuty po okluzi koronární arterie (ischemický stav),
3. v průběhu 1. minuty po reperfuzi.

4.2 Elektrofyzilogické měření

Unipolární elektrogramy byly registrovány pomocí matice 3,5 * 3,5 mm obsahující 64 elektrod, které byly rozmístěny ve vzdálenosti 0,5 mm od sebe. Matice byla umístěna na dvou místech: na apexu LV, na apexu RV (viz Obrázek 4.1). Levá strana srdce potkanů pro tento experiment reprezentovala ischemickou oblast, protože byla provedena LAD koronární tepny legace. Pravá strana zůstala jako neischemická oblast (perfuzní).

Ve vzdálenosti cca 3 mm od pravého dolního rohu elektrodové desky, která byla na pozici na apexu levé komory, byla umístěna speciální elektroda. Ta byla aplikována jako kardiostimulátor. Na pozici pravé komory se nacházel stejný stimulátor u levého dolního rohu desky. Pro utlumení činnosti vlastního pacemakeru srdce byla nastavena frekvence stimulace na 400 imp/min s amplitudou 2 mA a délkou 2 ms. [25]

Standardní bipolární končetinové svody EKG byly zaznamenány současně s unipolárními epikardiálními elektrogramy, které jsou registrovány vůči centrální Wilsonově svorce. Signály byly izolovány, zesíleny, násobeny a byly zapsány pomocí 144 kanálového počítačového systému se šířkou pásma 0,05 – 1000 Hz při vzorkovací frekvenci 4000 Hz.



Obrázek 4.1: Pozice 64 elektrod (3.5 · 3.5 mm) na srdečních komorách v průběhu epikardiálního mapování u potkanů. Přerušovaná čára označuje mezikomorový žlábek. [26]

4.3 Zpracování dat

Zpracování signálu bylo rozděleno do dvou kroků: první část obsahuje zpracování unipolárních elektrogramů, nalezení a výpočet AT pro signál z každé elektrody pomocí programu Cardio10. Druhý krok spočívá ve výpočtu rychlosti šíření elektrického potenciálu srdcem v původním stavu, při akutní myokardiální ischemii a při reperfuzi, a to pomocí vlastního vytvořeného skriptu v programovacím prostředí MATLAB.

4.3.1 Výpočet času aktivace

Jednotlivý nahraný záznam o délce 4 vteřiny obsahuje cca 10-12 srdečních cyklů. Dá se zvolit jakýkoliv vhodný cyklus, u kterého byl navázán stimulační impuls, a byla viditelná elektrická aktivita srdce (QRS komplex byl viditelný a obsahoval minimální množství artefaktů).

AT (activation time) byl definován jako časový rozdíl mezi dvěma body, kde jeden má dV/dt maximální (maximum first derivative) během stimulačního artefaktu, a druhý má dV/dt minimální (minimum first derivative) během QRS komplexu. [27-29]

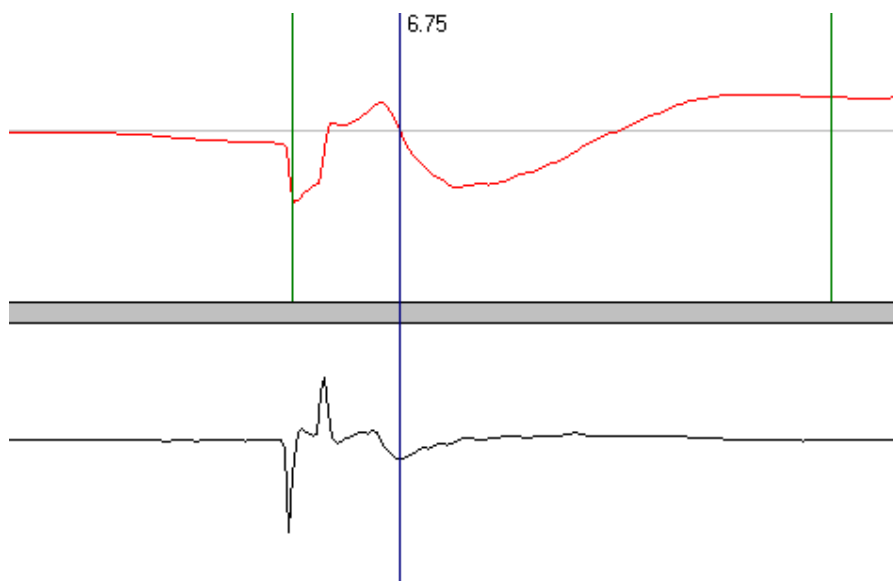
Pro jeden komplex signálů u jednoho potkanu odpovídá dV/dt maximální (maximum first derivative) minimální hodnotě ze všech hodnot maxima první derivace a je pro každou elektrodu matice stejný. [30] V této práci považujeme za dV/dt maximální přesnou hodnotu času stimulačního pulzu.

Fungování programu Cardio10 a hlídání hodnoty dV/dt minimální je ukázáno za použití reprezentativního záznamu RIML06.006. To je původní stav (stav do ischemie) neischemické oblasti (báze pravé komory).

Po zvolení vhodného cyklu, se nastavuje počáteční moment pro výpočet derivace, a moment, do kdy musí být vypočtena tato hodnota derivace. V našem případě je počáteční moment nastaven na maximální hodnotu stimulačního pulzu (Obrázek 4.2) a je označen zelenou čarou zleva. Zelená čára z pravé strany představuje hranici výpočtu hodnoty derivace.

Po nastavení, program automaticky vypočítá minimální hodnotu první derivace (modrá čára). U některých elektrogramů může být minimální hodnota první derivace definována chybně (chybí nebo se neobrazuje správně QRS komplex, velké množství artefaktů), u takový signálů se dají pokusit nastavit hodnoty minima první derivace manuálně. Pokud to není realizovatelné, takové signály z další analýzy vynecháme.

Na obrázcích 4.2 a 4.3 je jasné vidět, jak je definován čas aktivace na elektrodách s různou vzdáleností ke stimulátoru v programu Cardio10.



Obrázek 4.2: Zobrazení jednoho srdečního cyklu zaznamenaného elektrodou vedle stimulátoru a její derivace pomocí programu Cardio10.

Červená křivka – elektrogram, černá křivka – její první derivace, modrá čára ukazuje hodnotu dV/dt minimální.



Obrázek 4.3: Zobrazení jednoho srdečního cyklu zaznamenaného elektrodou dál od stimulátoru a její derivace pomocí programu Cardio10.

Červená křivka – elektrogram, černá křivka – její první derivace, modrá čára ukazuje hodnotu dV/dt minimální.

Stimulační elektroda pro tento signál se nacházela ve vzdálenosti cca 3 mm od levého dolního rohu elektrodové desky. Porovnáním dvou obrázků je jasně vidět, jak se zvětšuje interval mezi stimulačním pulzem (zelená čára) a QRS komplexem (modrá čára).

4.3.2 Výpočet rychlosti šíření impulzu

Metoda výpočtu rychlosti šíření impulzu na matici elektrod je založená na znalosti lokálních časů aktivace a vzdálenosti mezi elektrodami. Za minimální hodnotu AT považujeme 0 a pozice stimulační elektrody označujeme jako pozice elektrody na destičce, k níž se stimul nacházel nejbližší. Např. jestliže se stimul nacházel vedle pravého dolního rohu desky, elektrod v tomto rohu označujeme jako stimulační a hodnota jeho času aktivace je rovna nule. Vzdálenost mezi maximální hodnotou AT a 0 se dá vypočítat pomocí vzorce Pythagorovy věty.

Samotnou rychlost algoritmus vypočítává pomocí vzorce:

$$\vec{v} = l / t, \quad (1)$$

kde l je vzdálenost mezi minimální a maximální hodnotou AT na matici elektrod (diagonála) a t maximální hodnota AT.

4.3.3 Statistická analýza

Testy normality dat a neparametrické pořadové testy pro porovnání hodnot rychlosti vedení elektrického impulsu byly provedeny pomocí programu Microsoft Excel, následující binární logistická regrese a ROC analýza byly aplikovány s využitím statistického programu SPSS Statistica.

Nejprve byl proveden test normality dat. V tomto případě jedná se o Kolmogorov-Smirnov testovací kritérium. Analýza se ukázala ve většině nenormálního rozdělení dat, a proto byly zvoleny neparametrické testy. Statistické výsledky jsou prezentovány ve tvaru mediánů a mezikvartilových intervalů.

Pro porovnání parametrů rychlosti vedení impulsu v LV a RV byl zvolen Wilcoxonův párový oboustranný test. Tento test byl zvolen kvůli tomu, že hodnoty AT jsou mezi sebou svázány. Pro ohodnocení dynamických změn v průběhu ischemie a reperfuze byl použit Wilcoxonův test pro rozdíl hodnot rychlosti pravé komory (původní stav vs. reperfuze). Pro vícenásobné porovnání hodnot v levé komory byl proveden neparametrický test Friedmana a následující post hoc analýza spolu s pořadovým testem Wilcoxona s korekcí Benferroni.

Pak byl proveden neparametrický Mann Whitneyův pořadový test pro porovnání hodnot rychlosti u dvou skupin zvířat. Byly porovnávány skupiny potkanů, které během

experimentu měli fibrilace komor (VT/VF), se skupinou, která fibrilace neměla (no VT/VF). Test byl zvolen kvůli tomu, že hodnoty rychlosti impulsu skupin potkanů s fibrilací a bez fibrilace nejsou mezi sebou svázány. Pro zjištění predikční schopnosti významných parametrů rychlosti šíření impulsu byla provedena ROC analýza a zároveň binární logistická regrese metody Backward Stepwise (Likelihood Ratio). Rozdíly byly považovány za statisticky významné při $p < 0,05$.

5 Výsledky

5.1 Výpočet rychlosti šíření impulsu

Celkem bylo vyhodnoceno 32 potkanů, každá z nich měla celkem 5 souborů dat. Celkem proto byla rychlost šíření impulsů hodnocena pro 160 případů. S ohledem na stavbu elektrodové desky, pomocí níž byly zapsány elektrogramy, celkem bylo vyhodnoceno 10 240 unipolárních elektrogramů.

Pro daný popis algoritmu zpracování unipolárních elektrogramů, výpočet rychlosti byl zvolen záznam RIC17.005.

Nejprve byla data unipolárních elektrogramů vyhodnocena pro každého potkana a každý stav nahrán jednotlivě do programu Cardio10. Opatrně byly zvoleny vhodné srdeční cykly a pak byly definované hodnoty AT pro každý signál každé elektrody zvlášť. Po zjištění všech hodnot matice, hodnoty času aktivace se ukládají jako tabulka v .txt formátu a pak se konvertují do vhodného .xslm formátu pro další zpracování.

V tabulce níže jsou uvedené hodnoty AT osmého srdečního cyklu záznamu RIC17.005. Bloky ukazují číslo sloupců na matice elektrod. Některé buňky tabulky jsou prázdné, protože pro tyto elektrody se nedařilo zjistit hodnotu času aktivace.

Tabulka 5.1: Ukázková tabulka AT pro signál RIC17.005 z programu Cardio10.

El.	1.blok	2.blok	3.blok	4.blok	5.blok	6.blok	7.blok	8.blok
1	11,75	11,5	-	8,75	-	-	5,5	3
2	-	11	10	7,25	8	-	5	-
3	11	-	9,5	7,25	7	6	5	-
4	10,75	9,75	9,25	7	-	-	-	-
5	10	8,75	7,25	5	-	-	-	-
6	8	8,25	6,5	-	-	-	-	-
7	8	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-

Následujícím krokem je výpočet rychlosti pomocí vlastně vytvořeného skriptu MATLAB Velocity1.m. Konvertovaná data jsou vytvořena zvlášť pro každé zvíře

a každý stav importován ve formátu Numeric Matrix do skriptu a pro každou nahranou tabulku dat byla vypočítána rychlost.

```

Command Window
>> Velocity
    11.7500    11.5000         NaN     8.7500         NaN         NaN     5.5000     3.0000
         NaN    11.0000    10.0000     7.2500     8.0000         NaN     5.0000         NaN
    11.0000         NaN     9.5000     7.2500     7.0000     6.0000     5.0000         NaN
    10.7500     9.7500     9.2500     7.0000         NaN         NaN         NaN         NaN
    10.0000     8.7500     7.2500     5.0000         NaN         NaN         NaN         NaN
     8.0000     8.2500     6.5000         NaN         NaN         NaN         NaN         NaN
     8.0000         NaN         NaN         NaN         NaN         NaN         NaN         NaN
         NaN         NaN         NaN         NaN         NaN         NaN         NaN         NaN

MAX =

    11.7500
         1     1

V =

    0.4213

f2 >>

```

Obrázek 5.1: Výchozí data z programu Velocity.m pro RIC17.005

Hodnoty rychlosti jsou uvedeny v m/s. Hodnoty NaN znamenají, že v daném sloupci a řádce hodnota AT neexistuje, což odpovídá tabulce 5.1.

Ve skriptu jsou zahrnuty všechny specifikace pro každou skupinu signálů: kde se nacházel stimulační impuls, co bylo považováno za minimální hodnotu AT a jak se musí vypočítat vzdálenost mezi maximální a minimální hodnotou AT.

V případě signálu RIC17.005 stimulační elektroda se nacházela ve vzdálenosti cca 3 mm pravého rohu. To znamená, že vzdálenost mezi maximální i minimální hodnotou AT se dá vypočítat jako uhlopříčka mezi elektrodou v levém horním úhlu (maximální hodnota AT) a elektrodou v pravém dolním úhlu.

Tato vzdálenost se pro každý signál může lišit, vzhledem k tomu, že maximální hodnota času aktivace se nemusí nacházet přesně na elektrodě v levém horním úhlu u každého signálu a stimulační elektroda se v každém záznamu nenachází na stejném místě.

Níže je uvedena tabulka se všemi vypočítanými rychlostmi pro každé zvíře a pro každý stav srdce.

Tabulka 5.2: Výsledné hodnoty rychlosti vedení impulsu myokardem komor (cm/s).

	Původní stav		Ischemie	Reperfuze	
	LV	RV	LV	LV	RV
RIC 17	42,13	39,60	27,89	46,10	48,53
RIC 18	38,08	38,08	33,56	40,98	30,23
RIC 19	45,00	33,00	34,15	38,41	30,73
RIL 01	44,00	45,58	45,00	47,14	45,00
RIL 02	39,60	34,13	28,30	-	-
RIL 03	73,33	28,28	-	59,48	52,10
RIL 04	35,11	42,12	33,72	38,41	37,35
RIL 05	44,01	43,24	23,29	52,10	48,29
RIL 06	-	-	34,73	-	-
RIL 07	-	39,60	-	-	-
RIL 08	-	40,41	-	-	-
RIL 09	-	-	-	-	44,97
RIL 10	-	36,64	-	-	48,53
RIM 08	39,10	55,00	39,60	30,66	43,04
RIM 09	61,44	60,22	66,00	-	43,90
RIM 10	37,78	43,04	42,00	55,00	45,00
RIM 11	-	31,95	20,67	22,06	11,11
RIM 12	66,00	30,94	39,60	-	38,82
RIML 01	36,67	36,00	25,29	19,22	30,94
RIML 02	55,60	26,75	33,00	35,50	26,76
RIML 03	45,00	37,35	21,62	37,36	28,28
RIML 04	36,67	32,46	38,79	31,93	27,12
RIML 05	49,50	33,00	17,68	-	26,76
RIML 06	48,29	36,00	25,17	41,25	34,14
RIML 08	40,08	41,25	31,79	37,55	31,42
RIML 09	39,60	38,82	27,12	4950	34,14

V tabulce nejsou uvedeny záznamy 6 potkanů, protože unipolární elektrogramy měly pro další analýzu nedostačující kvality.

5.2 Rychlost vedení impulsu v komorách srdce

Všechny údaje jsou vyjádřeny jako mediány a mezikvartilové intervaly. Wilcoxonův párový znaménkový oboustranný test byl proveden pro ověření heterogenity vedení elektrického impulsu v levé a pravé komoře. Tento test byl zvolen kvůli tomu, že hodnoty času aktivace pro daný případ jsou mezi sebou svázané.

V tabulce 5.3 jsou uvedeny hodnoty rychlosti pro původní a konečný stav obou komor.

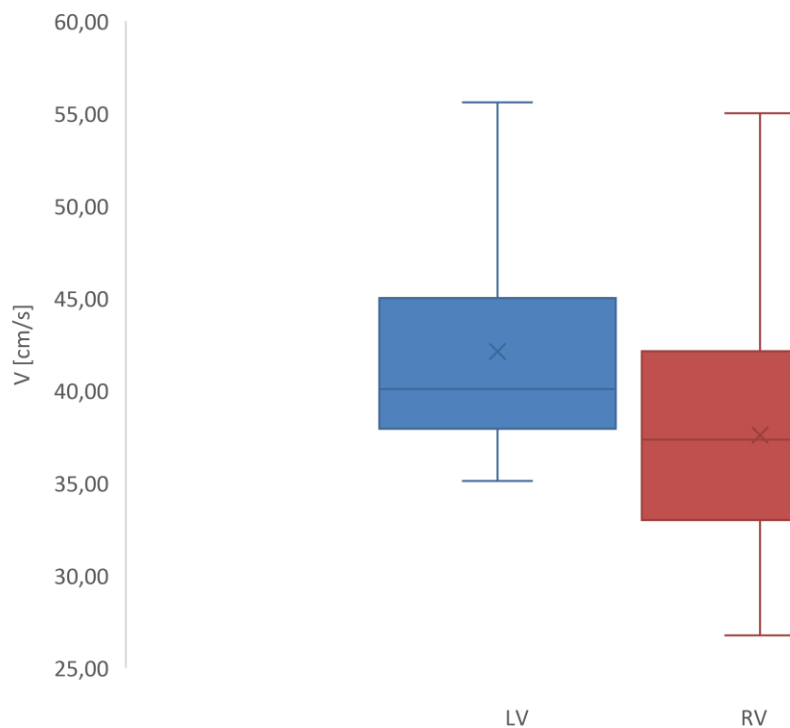
Tabulka 5.3: Rychlost šíření elektrického impulsu myokardem [cm/s] v určitých stavech LV a RV (medián a mezikvartilový interval).

Stav srdce	LV	RV	P-hodnota
Původní stav	43[39;48]	38[33;42]	0,0444
Reperfuze	38[35;47]	34[30;45]	0,0444

Pro prezentaci výsledky byly vytvořené krabicové grafy pro oba stavy obou komor (Obrázek 5.2, 5.3).

Z grafů je jasně vidět, že hodnoty rychlosti vedení elektrického potenciálu v levé komoře pro oba stavy jsou větší než hodnoty rychlosti v pravé komoře (Obrázek 5.2, 5.3). To vypovídá o tom, že komory srdce potkanů vedou elektrický impuls s různou rychlostí, což se dá pochopit jako heterogenita vedení elektrického potenciálu.

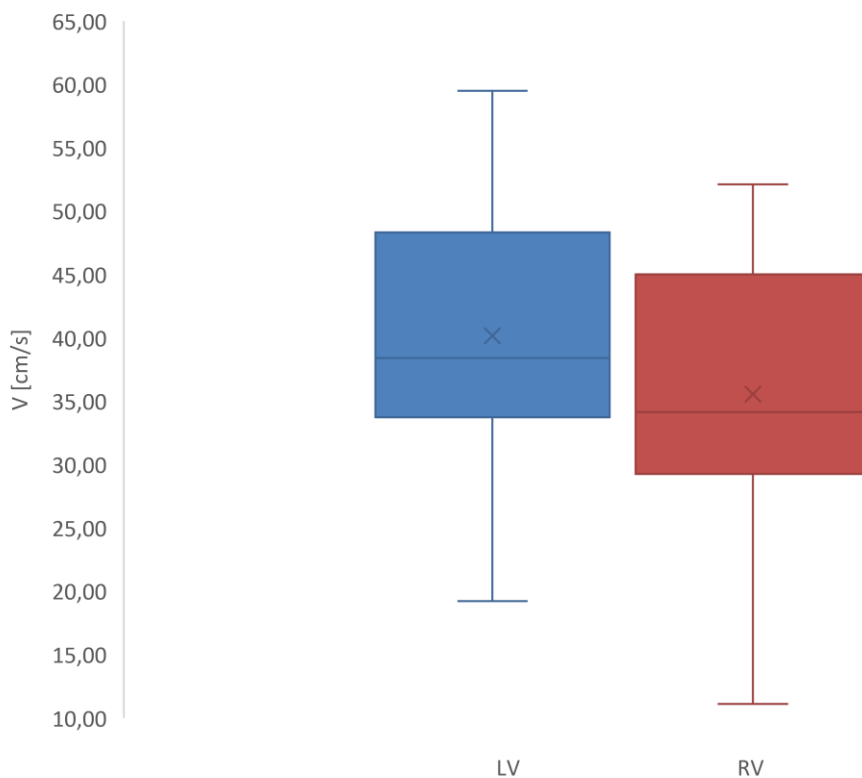
Křížek uvnitř krabice poukazuje na střední hodnotu intervalu, popruh uvnitř krabice je mediánem intervalu, horní vous reprezentuje maximální hodnotu intervalu, dolní vous naopak – minimální hodnotu, víko krabice odpovídá hodnotě horního kvartilu, spodek krabice udává dolní kvartil.



Obrázek 5.2: Krabicový graf hodnot rychlosti během původního stavu LV a RV všech zvířat.

Z grafu se dá pochopit, že rychlost šíření elektrického potenciálu v levé komoře je vyšší než v pravé, ale interval hodnot rychlosti pravé komory je větší, stejný jev se dá pozorovat i u mezikvartilových intervalů.

Hodnota mediánů levé komory je posunuta k nižším hodnotám, ale hodnota mediánů dat pravé komory je skoro stejná se střední hodnotou rychlosti. U dat obou komor lze vidět, že horní vousy jsou mnohem větší než u dolních.



Obrázek 5.3: Krabicový graf hodnot rychlosti během reperfuze LV a RV všech zvířat.

Na grafu se dá pozorovat, že mezikvartilové intervaly obou komor jsou skoro stejné, hodnoty mediánů u obou krabic jsou mírně posunuty k nižším hodnotám rychlosti vedení elektrického impulsu.

Interval dat obou skupin jsou též téměř stejné, jediný rozdíl lze pozorovat v délce intervalu hodnot rychlosti, u dat levé komory obě hranice intervalu jsou téměř stejně vzdálené od střední hodnoty, když u hodnot rychlosti pravé komory dolní hranice intervalu je výrazně vzdálenější než horní hranice.

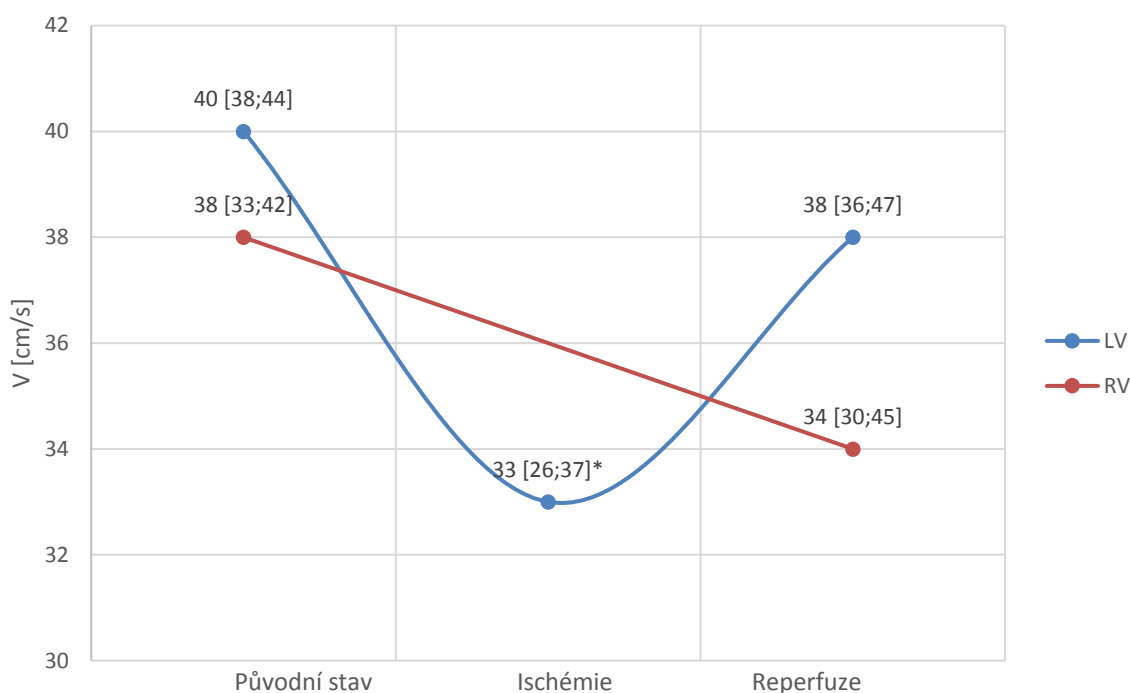
5.3 Rychlost vedení impulsu během ischémie a reperfuze

V další tabulce 5.4 jsou uvedené hodnoty rychlosti ověřené testem Friedmana pro levou komoru (první řádek) a jejího statistická významnost. Pomocí tohoto testu bylo provedeno vícenásobné párování stavů levé komory. Další řádky tabulky reprezentují hodnoty rychlosti vedení potenciálu v pravé komoře v obou stavech a hodnoty dalších parametrů rychlosti šíření impulsu v myokardu obou komor.

Tabulka 5.4: Rychlost šíření elektrického impulsu myokardem [cm/s] v určitých stavech LV a RV, a statistické parametry rychlosti (medián a mezikvartilový interval).

Parametr	BSL	ISC	REP	P-hodnota
LV	40[38;44]	33[26;37]	38[36;47]	0,0241
RV	37[33;42]		34[30;45]	0,1936
Střední hodnota původního stavu a reperfuze LV, RV	41[39;42]		37[34;36]	0,2757
Disperze původního stavu a reperfuze LV, RV	5[1;12]		7[5;10]	0,8337

Graf dole představuje hodnoty rychlosti obou komor srdce všech zvířat zahrnutých do animálního experimentu, u kterých se podařilo zjistit AT a následně vypočítat rychlost šíření elektrického impulsu v myokardu.



Obrázek 5.4: Hodnoty rychlosti v LV a RV pro všechny potkany. Hvězdičkou jsou ukázané statisticky významné rozdíly $p < 0,05$.

Hodnoty rychlosti levé komory ve všech stavech vykazují statisticky významné změny ($p = 0,0444$). Rychlost vedení elektrického impulsu v levé komoře se významně snížila během ischémie oproti rychlosti v původním stavu ($p = 0,0010$). Naproti tomu, rychlost vedení v pravé komoře se statisticky nezměnila ($p = 0,1936$).

Další tabulka představuje statistické porovnání skupin no VT/VF a VT/VF obou komor pro všechny stavy modelu. Poté byl proveden Mann Whitneyův neparametrický test pro každý stav každé oblasti. Je známo, že během reperfúze 16 potkanů z 26 prokázalo fibrilace. Změny rychlosti ve studovaném myokardu pro jednotlivé stavy skupiny s fibrilací a bez fibrilace LV a RV jsou uvedeny v tabulce 5.5.

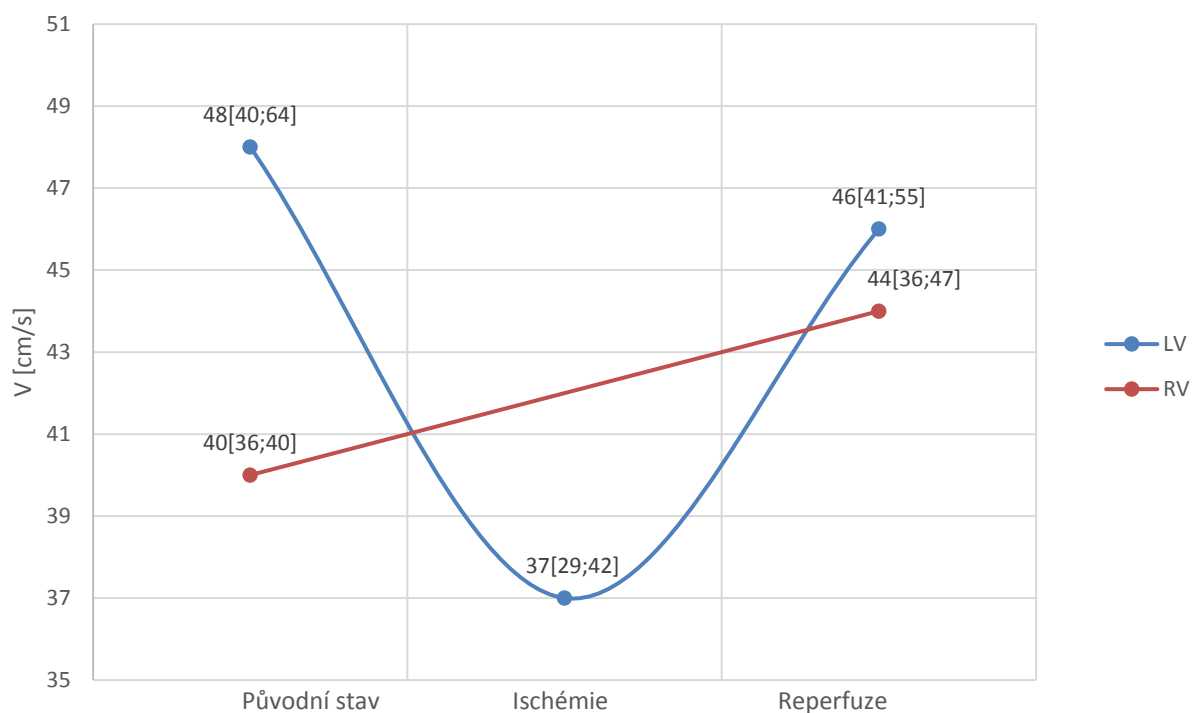
Tabulka 5.5: Rychlost šíření elektrického impulsu myokardem [cm/s] skupiny no VT/VF (n=9) a VT/VF (n=16) v určitých stavech LV a RV (medián a mezikvartilový interval).

Parametr rychlosti	No VT/VF	VT/VF	P-hodnota
Rychlost původní stav LV	48[40;64]	42[38;45]	0,1762
Rychlost ischémie LV	37[29;42]	37[24;34]	0,1735
Rychlost reperfúze LV	46[41;55]	37[32;41]	0,0268
Rychlost původní stav RV	40[36;40]	37[33;41]	0,7768
Rychlost reperfúze RV	44[36;47]	31[28;44]	0,0907
Střední hodnota rychlosti původního stavu	42[41;50]	41[39;42]	0,1763
Střední hodnota rychlosti reperfúze	47[38;50]	34[31;39]	0,0452
Disperze rychlosti původního stavu	5[2;23]	6[1;13]	0,6726
Disperze rychlosti reperfúze	7[7;10]	8[4;11]	0,8330

Jak je vidět z tabulky 5.5, při porovnání VT/VF a no VT/VF skupin byly zjištěny významné rozdíly v několika parametrech: Reperfúze LV, Střední hodnota repolarizace ($p < 0,05$). Tyto p-hodnoty jsou tučně označeny výše v tabulce. U ostatních parametrů nebyly prokázány žádné statisticky významné rozdíly.

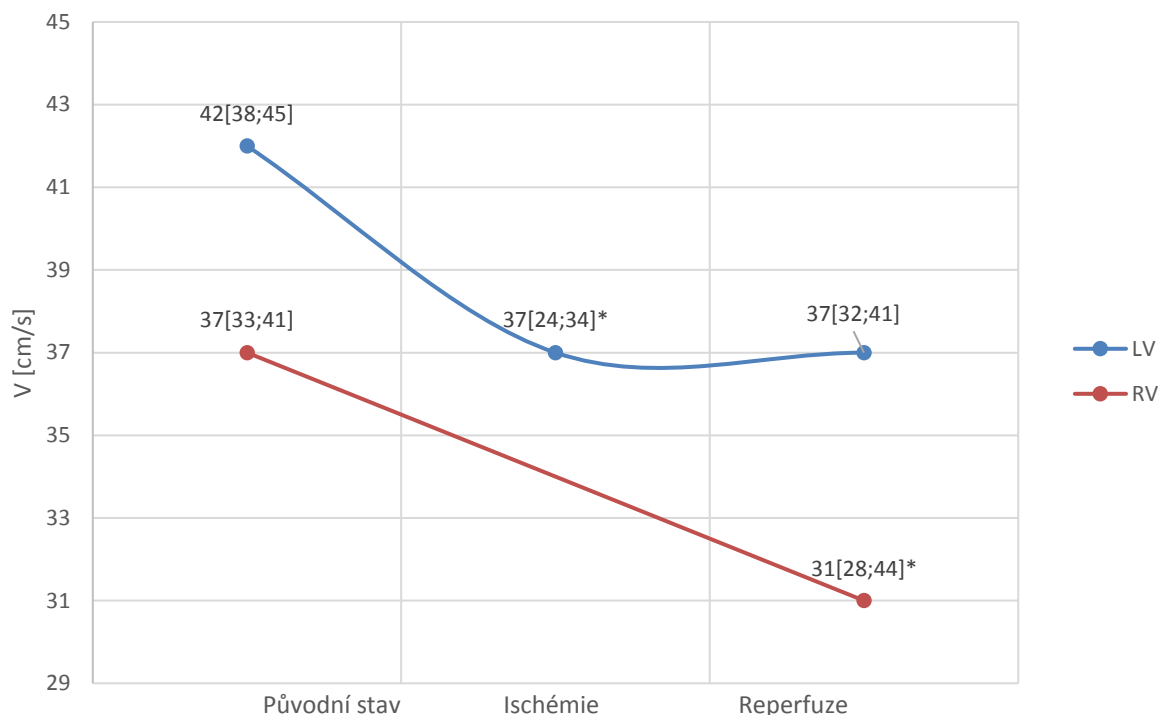
Hodnoty rychlosti, u nich se během testování prokázaly statisticky významné rozdíly, pak budou použity pro ROC analýzu a pro binární logistickou regresi v rámci zkoumání parametrů rychlosti šíření impulsu v srdce jako možné prediktory ventrikulární fibrilace.

Niž jsou uvedeny dva grafy, které ukazují, jak se měnila rychlost vedení elektrického impulsu myokardem komor srdce potkanů obou skupin (skupiny s VT/VF a bez VT/VF).



Obrázek 5.5: Hodnoty rychlosti v LV a RV pro no VT/VF skupinu.

Z grafu je vidět, že během ischemie se hodnota rychlosti v LV výrazně snížila a během reperfuze se hodnota rychlosti impulsu téměř navrátila do původního stavu. Rozdíl mezi hodnotou rychlosti v původním stavu a ve stavu reperfuze neprokázal žádný statisticky významný rozdíl ($p > 0,05$).

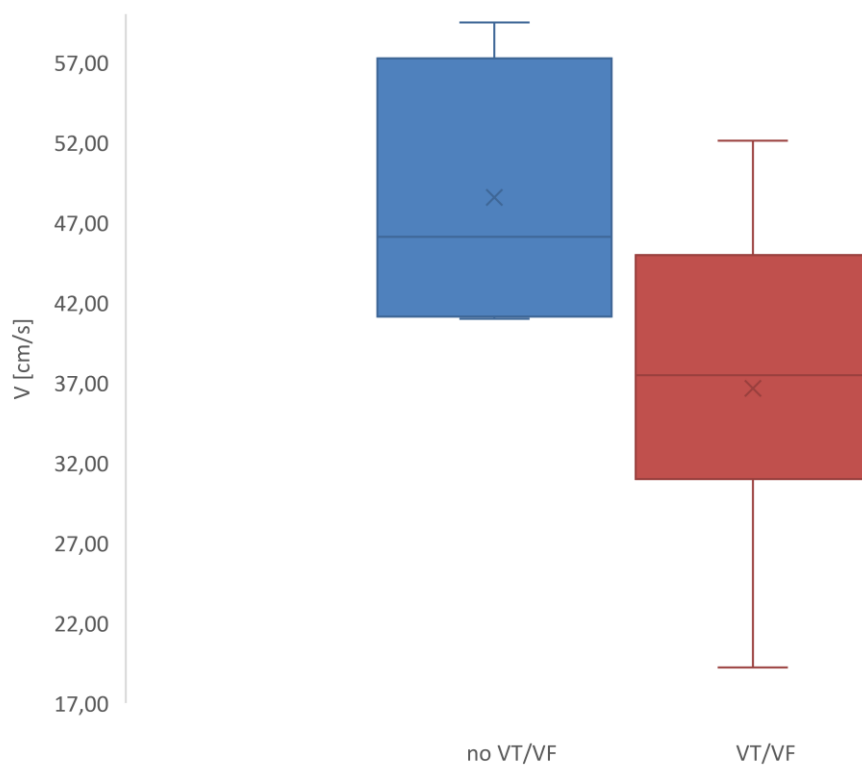


Obrázek 5.6: Hodnoty rychlosti v LV a RV pro VT/VF skupinu. Hvězdičkou jsou označené statisticky významné rozdíly ($p < 0,05$).

Hodnoty rychlosti v levé komoře se během ischémie oproti rychlosti v původním stavu statisticky významně snížila ($p = 0,0121$). Změna hodnoty rychlosti v levé komoře ve stavu reperfuze oproti ischémii nemá statisticky významný rozdíl ($p = 0,2846$). Hodnoty rychlosti v RV při reperfuzi jsou nižší než hodnoty rychlosti v původním stavu. Ten rozdíl je statisticky významný ($p = 0,0394$).

Porovnáním obou grafů se dá vypořádat, že hodnota rychlosti LV v původním stavu u skupiny bez fibrilace je vyšší než u skupiny s fibrilací, avšak nemá žádný statisticky významný rozdíl ($p = 0,1762$). Rozdíl mezi hodnoty reperfuze levé komory skupiny bez fibrilace a skupiny s fibrilací je statisticky významný ($p = 0,0268$).

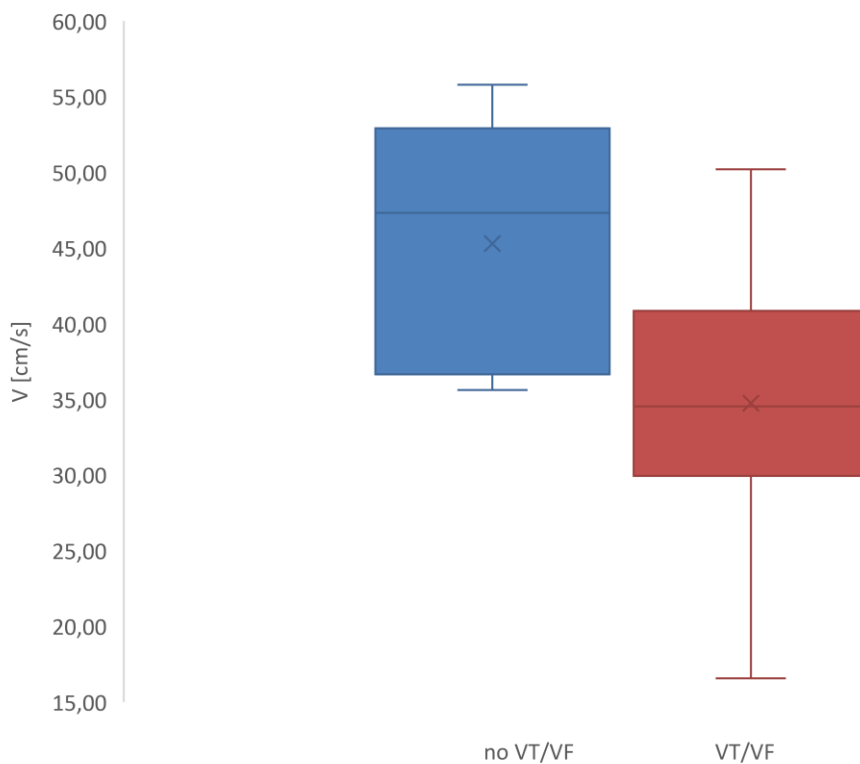
Rozdíl hodnot rychlosti dvou skupin v původním stavu v RV neprokázaly žádný statisticky významný výsledek ($p = 0,7768$). Tendence hodnot RV v obou grafech je opačná, v prvním grafu se hodnota nepatrně navýšila nad původní hodnotou, v druhém grafu se hodnota naopak snížila pod hodnotu rychlosti původního stavu. Pro každý významný rozdíl, který se objevil během testu Mann-Whitney, byl vytvořen krabicový graf.



Obrázek 5.7: Krabicový graf hodnot rychlosti během reperfuze LV pro no VT/VF a VT/VF skupiny.

Z grafu je vidět, že interval hodnot rychlosti u VT/VF je větší než u skupiny no VT/VF. Krabice skupiny no VT/VF má vyšší hodnoty rychlosti a medián je posunut k minimálním hodnotám. Dolní kvartil skupiny je stejný s minimální hodnotou jejího intervalu. Mezikvartilový interval no VT/VF je větší než u skupiny s fibrilací.

U skupiny s fibrilací je délka dolního a horního vousu přibližně stejná a její medián se nachází v okolí střední hodnoty intervalu, což poukazuje na souměrnost dat.



Obrázek 5.8: Krabicový graf střední hodnoty rychlosti během reperfuze LV a RV pro no VT/VF a VT/VF skupiny.

Z grafu se dají porovnat intervaly hodnot rychlosti a jejich mezikvartilová rozpětí u obou skupin. Interval hodnot u skupiny s fibrilacemi je mnohem větší než u skupiny bez fibrilací. Naopak mezikvartilový interval u skupiny no VT/VF je větší než u VT/VF.

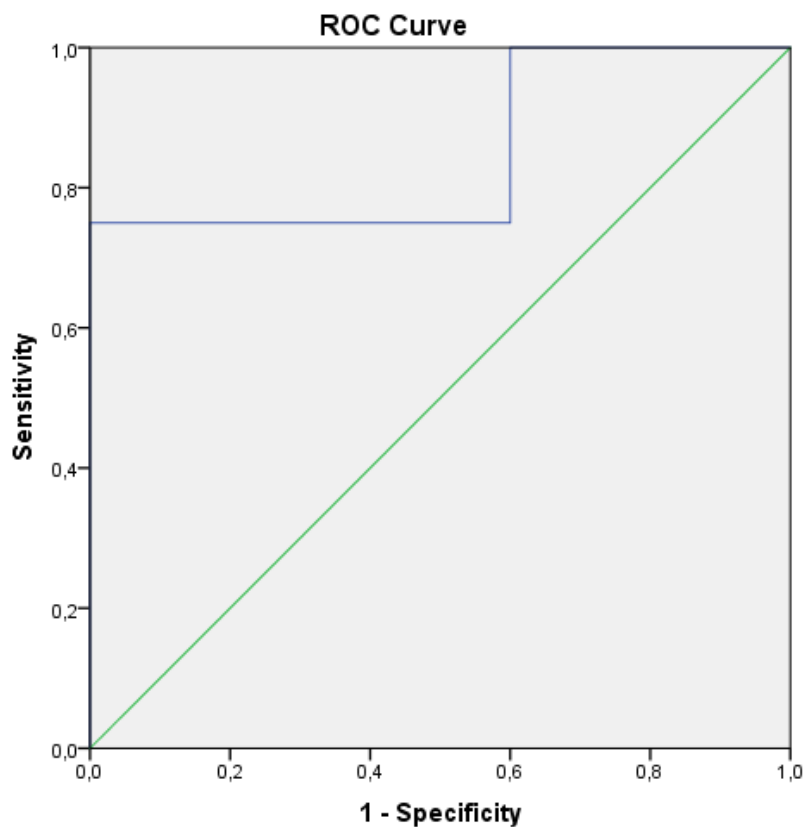
Interval dat skupiny no VT/VF je výrazně posunut k horním hodnotám. Medián skupiny no VT/VF je výrazně posunut k hornímu kvartilu. Taky je patrná souměrnost dat v okolí mediánu u skupiny VT/VF. Oba vousy mají téměř stejnou délku.

5.4 Šíření impulsu jako prediktor VT/VF

Parametry rychlosti vedení elektrického potenciálu, které vykazaly statistické významné rozdíly během testu Mann-Whitney mezi skupinami hodnot zvířat s komorovými fibrilacemi a bez nich, byly použity pro provedení ROC analýzy a sestavení ROC křivek.

Tabulka 5.6: Parametry plochy pod křivkou ROC analýzy reperfuze LV.

Plocha pod křivkou (AUC)	Standardní chyba	P-hodnota	Asymptotický 95% interval spolehlivosti	
			Dolní hranice	Horní hranice
0,850	0,097	0,027	0,660	1,000



Obrázek 5.9: ROC analýza stavu reperfuze LV.

Tabulka 5.7 Výsledné parametry ROC analýzy reperfuze LV.

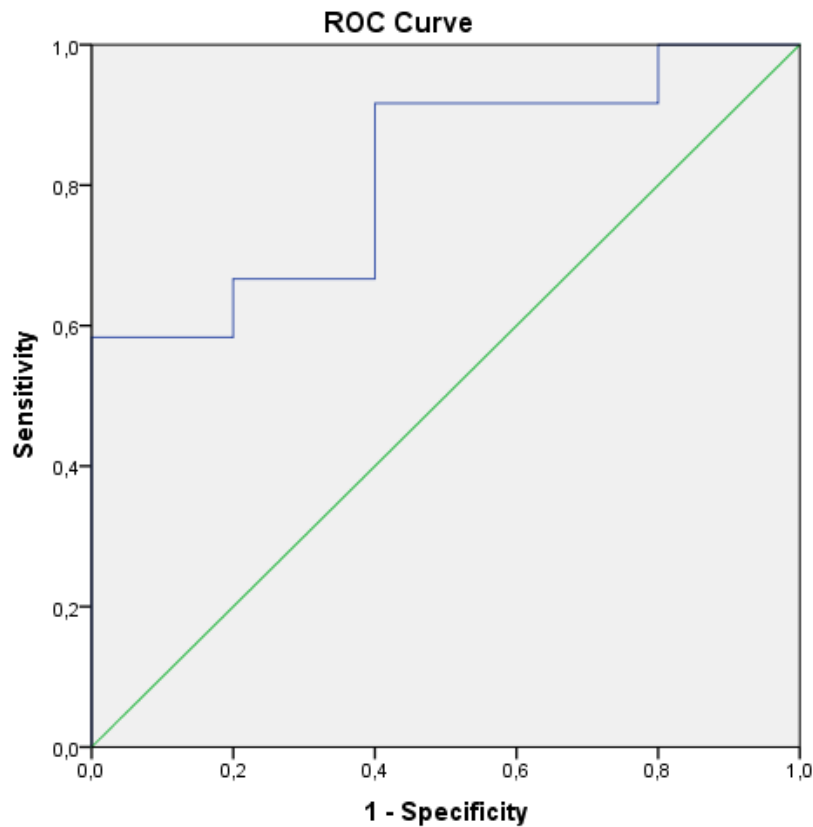
Klasifikační práh	Sensitivita	Specifická
39,695	75 %	100 %

Klasifikační práh (Cut off value) je dan v cm/s.

Z analýzy se dá zjistit, že všechna zvířata s hodnotou rychlosti během reperfuze v levé komoře menší nebo rovno 39,695 m/s budou postižena ventrikulární arytmií.

Tabulka 5.8: Parametry plochy pod křivkou ROC analýzy střední hodnoty rychlosti během reperfúze obou komor.

Plocha pod křivkou (AUC)	Standardní chyba	P-hodnota	Asymptotický 95% interval spolehlivosti	
			Dolní hranice	Horní hranice
0,817	0,107	0,045	0,607	1,000



Obrázek 5.10: ROC analýza střední hodnoty rychlosti během reperfúze obou komor.

Tabulka 5.9 Výsledné parametry ROC analýzy střední hodnoty rychlosti během reperfúze obou komor.

Klasifikační práh	Sensitivita	Specifická
37,275	66,7 %	80 %

Klasifikační práh (Cut off value) je dan v cm/s.

Z analýzy se dá vyhodnotit, že všechna zvířata se střední hodnotou rychlosti během reperfúze v obou komorách menší nebo rovno 37,275 m/s budou postižena ventrikulární arytmií.

Pro ověření schopnosti predikce byla následně provedena binární logistická analýza metody Backward Stepwise (Likelihood Ratio).

Tabulka 5.10: Asociace VT/VF při reperfuzi.

Parametr	OR	95 % CI	P-hodnota
Reperfuze LV	0,857	0,729-1,008	0,063
Střední hodnota rychlosti reperfuze	0,859	0,731-1,009	0,065

Jak je vidět z tabulky, p-hodnota každého z možných prediktorů je větší než 0,05, avšak je blízka k tomu.

6 Diskuse

Predikce život ohrožujících arytmií na základě znalosti rychlosti šíření impulsu myokardem je v současné době velmi důležitá. Akutní myokardiální ischemie způsobuje tvorbu arytmogenního substrátu, který pak podporuje výskyt arytmií. Proto je nezbytné najít stavy a parametry, ve kterých je možné predikovat vznik ventrikulárních arytmií.

Ve své diplomové práci jsem se zabývala problematikou rychlosti šíření elektrického potenciálu v komorách srdce během akutní myokardiální ischemie a během následující reperfuze. Měla jsem ověřit heterogenitu vedení impulsu v pravé a levé komoře, porovnat hodnoty rychlosti původního stavu, ischemie a reperfuze pro obě komory. Zároveň jsem měla najít možné prediktory VT/VF na základě znalosti parametrů rychlosti vedení elektrického potenciálu myokardem komor.

6.1 Heterogenita vedení impulsu

V experimentálním modelu akutní myokardiální ischemie a reperfuze byly pozorovány a zaznamenány hodnoty času aktivace, ze kterých byly následně vypočítány rychlosti šíření elektrického potenciálu pomocí programu MATLAB. Byly porovnány hodnoty rozdílů rychlosti před ischemií v levé komoře a před reperfuzí v pravé komoře. Pomocí testu Wilcoxonova byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi hodnotami obou komor ($p = 0,0444$) (viz Tabulka 5.3). Odtud se dá vyvodit, že pravá a levá komora vedou impuls s různou rychlostí, přičemž v našem případě rychlost vedení impulsu v pravé komoře je menší než v levé. [31] Stejný výsledek byl zjištěn porovnáním rozdílů rychlosti LV a RV ve stavu reperfuze ($p = 0,0444$).

6.2 Ischemie a reperfuze

Pro statistické porovnání skupiny s fibrilací a skupiny bez fibrilací byly provedeny testy za použitím hodnot rychlosti každého stavu komor.

Pomocí testu Friedmana se dalo zjistit, že hodnoty v levé komoře od původního stavu k reperfuzi se mění ($p = 0,0241$). Post hoc analýza spolu s neparametrickým pořadovým testem Wilcoxonova spojeným s korekcí Benferroni ukázala novou hladinu významnosti pro toto porovnání, považujeme výsledek za statisticky významný, pokud $p < 0,017$. Byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi hodnotou rychlosti během původního stavu

a ischemie ($p = 0,001$). Dá se to pochopit tak, že rychlost vedení impulzu se opravdu snižuje během ischemie a pak se vyrovnává do normální fyziologické hodnoty během reperfuze. [22] [31] [35] Další porovnání rozdílů rychlosti původního stavu a reperfuze ($p = 0,122$) a taky porovnání rozdílů rychlosti během ischemie a reperfuze ($p = 0,147$) neprokázaly žádné statisticky významné rozdíly.

6.3 Predikce VT/VF

Porovnáním rozdílů hodnot rychlosti šíření elektrického potenciálu v původním stavu v LV skupiny s fibrilací a bez ní a stejně v RV nebyly nalezené žádné významné rozdíly, což vypovídá o tom, že na základě znalostí jen původní rychlosti vedení impulsu se ještě nedá predikovat arytmie.

Ve stavu ischemie levé komory se také neobjevily žádné významné rozdíly mezi VT/VF skupinou a no VT/VF skupinou. To se dá vysvětlit tím, že všichni potkani jsou ve stejném věku, ve stejném stavu zdraví a proces ischemie u všech zvířat během animálního experimentu probíhal stejným způsobem. Ve stavu ischemie se ještě nedá predikovat ventrikulární fibrilace a tachykardie na základě znalostí jen rychlosti vedení impulzu.

Ve stavu reperfuze byly prokázány statistické významné rozdíly mezi skupinami u levé komory ($p = 0,027$), rychlost vedení u skupiny s fibrilací se výrazně snížila oproti hodnotám rychlosti u skupiny bez fibrilací. To může být dáno samotným mechanismem rozvoje komorových arytmií z důvodu vzniku ischemie. [32] V rámci porovnání rozdílů rychlosti během reperfuze u obou skupin pravé komory nebyl objeven žádný statisticky významný rozdíl. To může být vysvětleno tím, že pravá komora je neischemickou oblastí a nebyla tam zavedena ischemie.

Zajímavé je to, že statisticky významné rozdíly se objevily u porovnání hodnot rychlosti původního stavu a reperfuze pravé komory skupiny s fibrilací, rychlost se významně snížila ($p = 0,0394$). Je pravděpodobné, že budoucí ventrikulární arytmie se dá predikovat na základě znalosti změny rychlosti v pravé neischemické oblasti srdce.

Dalším parametrem se statisticky významným rozdílem je střední hodnota rychlosti ve stavu reperfuze. Střední hodnota rychlosti skupiny s fibrilací je menší než hodnota rychlosti vedení u skupiny bez fibrilací ($p = 0,0452$). Takový rozdíl se dá vysvětlit tím, že u potkanů, které fibrilaci neměly, se rychlost vedení po ischemii téměř navrátila do

normální fyziologické hodnoty. Naproti tomu, u skupiny zvířat s arytmií se rychlost jenom nepatrně navýšila oproti ischemii, ale se nevrátila do původního stavu (viz Tabulka 5.5). Ostatním porovnáním středních hodnot nebyly prokázány žádné statisticky významné rozdíly.

Posledním krokem analýzy možných prediktorů bylo sestavení ROC křivek pro parametry se statisticky výraznými rozdíly. První křivka byla sestavena pro hodnoty rychlosti ve stavu reperfuze. Z tabulky 5.6 je patrné, že hodnota plochy pod křivkou je 0,850 a p-hodnota je 0,027, což poukazuje na to, že tento parametr má výbornou predikční schopnost a v našem případě jej lze využít jako možný prediktor VT/VF stavu. [34] Podle tabulky 5.7 vyplývá, že všechna zvířata s hodnotou rychlosti během reperfuze v levé komoře menší nebo rovno 39,695 m/s budou postižena ventrikulární arytmií.

ROC analýza střední hodnoty rychlosti během reperfuze ukázala p-hodnotu rovno 0,45 a plochy pod křivkou 0,817 a z toho se dá také vyvodit, že tento parametr šíření rychlosti elektrického potenciálu myokardem komor by mohl též vystupovat jako možný prediktor ventrikulárních arytmií. [34] Z tabulky 5.9 se dá vyvodit, že všechna zvířata se střední hodnotou rychlosti během reperfuze v obou komorách menší nebo rovno 37,275 m/s budou postižena ventrikulární arytmií.

Nalezené prediktory se dá aplikovat jen ve stavu reperfuze, což říká o tom, že na základě znalosti jen rychlosti šíření elektrického potenciálu v myokardu komor dá se predikovat komorové arytmie hned před její výskyt.

Provedením binární logistické regrese pro oba významné parametry se podařilo zjistit, že predikční schopnost u těchto parametrů není tak vysoká, jak je dáno ROC analýzou. P-hodnota pro hodnoty rychlosti během reperfuze levé komory je 0,063 a pro střední hodnotu rychlosti během reperfuze pro skupiny no VT/VF a VT/VF 0,065. S těchto hodnot se dá konstatovat, že tyto dva parametry nejsou jistými prediktory budoucích arytmií, ale podle p-hodnoty se k uvedenému významně přibližují. Rozdíl mezi výsledky ROC analýzy a binární logistické regrese se dá vysvětlit tím, že pro přesnější výsledek logistickou binární regrese je zapotřebí mít více dat, i když ROC analýze postačuje množství hodnot, které máme.

7 Závěr

Cílem diplomové práce bylo ověření heterogenity vedení elektrického potenciálu myokardem komor srdce a hodnocení parametrů rychlosti vedení impulsu jako prediktoru VT/VF v experimentálním modelu akutního koronárního syndromu.

Pro analýzu unipolárních elektrogramů byl vytvořen algoritmus v prostředí MATLAB umožňující automatický výpočet rychlosti šíření impulsu v myokardu během původního stavu, při akutní ischemii a reperfuze na základě znalosti lokálních časů aktivace kardiomyocytů. Algoritmus je schopen spočítat rychlost pro každý stav modelu. Pomocí tohoto skriptu bylo vypočítáno 109 hodnot rychlosti vedení impulsu.

Na základě hodnot rychlosti šíření impulsu byla ověřena heterogenita vedení elektrického impulsu. Rychlost v pravé komoře je nižší v porovnání s levou, a to nejen v původním stavu, ale i ve stavu reperfuze.

Byla vyhodnocena dynamika změn rychlosti vedení elektrického potenciálu levé a pravé komory při okluzi a reperfuze sestupné levé koronární arterie. V ischemické oblasti se dá pozorovat výrazné snížení rychlosti během ischemie a pak její návrat k původním hodnotám. U perfuzní oblasti pravé komory se neobjevily žádné statisticky významné rozdíly mezi hodnotami rychlosti v původním stavu a ve stavu reperfuze.

Pro hodnocení parametrů rychlosti vedení elektrického potenciálu jako prediktoru VT/VF stavu, bylo provedeno porovnání parametrů rychlosti mezi skupinou zvířat s výskytem reperfuzních tachyarytmií a skupinou zvířat bez nich. Rychlost vedení impulsu v levé komoře a střední hodnota rychlosti v myokardu komor byly nižší během reperfuze ve skupině s komorovou fibrilací v porovnání se skupinou bez. ROC analýza ukázala, že rychlost vedení v levé komoře a střední hodnota rychlosti vedení v myokardu obou komor během reperfuze mohou sloužit jako podklad k predikci komorových tachyarytmií.

Seznam použité literatury

- [1] World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [2] THALER M.S.: *EKG a jeho klinické využití*. Praha: Grada, 2013. ISBN 978-80-247-4193-2.
- [3] JOSEPHSON M. *Clinical Cardiac Electrophysiology*. Techniques and interpretation. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002:425–610, p. 658–863.
- [4] MALANGA C.J.: *Structure and Function of Cardiac Cells*, University of North Carolina, Chapel Hill, United States Available online 10 January 2008.
- [5] KHAN M.G.: *EKG a jeho hodnocení*. Praha: Grada Publishing, a.s., 2005 (1. české vydání), ISBN 80-247-0910-4.
- [6] *Funkce buněk lidského těla*. Multimediální skriptum. Kapitola X. Podkapitola 1. Srdce. Autoři podkapitoly: Peter Ivák, Josef Kroupa, Patrik Maďa a Josef Fontana. Dostupné z URL: <<http://fbt.cz/skripta/x-srdce-a-obeh-krve/1-srdce/>>.
- [7] KUPERSMITH J., KRONGRAD E., ALBERT L. WALDO A.L.: *Conduction Intervals and Conduction Velocity in the Human Cardiac Conduction System Studies during Open-Heart Surgery*.
- [8] SEDMERA D., NECKAR J., BENES J.Jr., POSPISILOVA J., PETRAK J., SEDLACEK K., MELENOVSKY V.: *Changes in Myocardial Composition and Conduction Properties in Rat Heart Failure Model Induced by Chronic Volume Overload* doi: 10.3389/fphys.2016.00367.
- [9] KL'EBER A.G., RUDY Y.: *Basic Mechanisms of Cardiac Impulse Propagation and Associated Arrhythmias*.
- [10] WATSON S.A., DUFF J., BARDI I., ZABIELSKA M., ATANUR S.S., JABBOUR R.J., SIMON A., TOMAS A., SMOLENSKI R.T., HARDING S.E., PERBELLINI F., TERRACCIANO C.M.: *Biomimetic electromechanical stimulation to maintain adult myocardial slices in vitro*. Nature Communications, 2019 <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10175-3> [online].
- [11] EFIMOV I.R., NIKOLSKI V.P., SALAMA G.: *Optical Imaging of the Heart*. 2004. Circulation Research 95:21-33.

- [12] SEDMERA D., RECKOVA M., ROSENGARTEN C., TORRES M.I., GOURDIE R.G., THOMPSON R.P.: *Optical Mapping of Electrical Activation in the Developing Heart*. *Micros Microanal* 2005 11:209-215.
- [13] GAN XIN YAN, KOWEY P.: *Management of Cardiac Arrhythmias*. Springer Science + Business Media, LLC. 2002, 2011.
- [14] Příznaky ischemie na EKG záznamu [online]. Dostupne z: <http://therapy.odmu.edu.ua/ru/ecg-online-course/176-ecg-myocardialischemia>.
- [15] OXORN D.C., M. OTTO C.M.: *Intraoperative and Interventional Echocardiography (Second Edition)*, 2018.
- [16] ŠPINAR J., VÍTOVEC J.: *Ischemická choroba srdeční*. 1. vydání, Praha: Grada Publishing, 2003, ISBN: 80-247-0240-1, 80-247-0500-1.
- [17] LUBIMOV A.V., SHABANOV P.D.: *Ischemia, reperfusion and preconditioning: traditional and new approaches for treatment of myocardial infarction*, Pětrohrad, Rusko, 2016 doi: 10.17816/RCF1433-11.
- [18] ZIPES D.P.: *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Sixth Edition. Philadelphia: Saunders, 2009. ISBN 9781416059738.
- [19] STRUTYNSKY A.V. BARANOV A. P. BUZIN A.G.: *Electrophysiological foundations of heart rhythm disorders*, Text of a scientific article on the specialty "Medical Technologies", 2009.
- [20] STRUTYNSKY A. V. BARANOV, ANATOLY PETROVICH, BAZELYUK E. N. GLAZUNOV A. B.: *The pathophysiological basis of cardiac arrhythmias*, "Clinical medicine", 2009.
- [21] DOWD F.J.: *Pathophysiology in xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 2007.
- [22] SHAH, M., AKAR, F. G., TOMASELLI, G. F.: *Molecular basis of arrhythmias*. *Circulation* 112, 2517–2529, DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.494476.
- [23] AZAROV J.E., OVECHKIN A.O, VAYKSHNORAYTE M.A., DEMIDOVA M.M., PLATONOV P.G.: *Prolongation of The Activation Time in Ischemic Myocardium is Associated with J-wave Generation in ECG and Ventricular Fibrillation*. DOI: 10.1038/s41598-019-48710-3.
- [24] KING J. H., HUANG CH.L.-H., FRASER J.A.: *Determinants of myocardial conduction velocity: implications for arrhythmogenesis*, *Frontiers in Physiology*, ročník 4, číslo 154, 2013 DOI: 10.3389/fphys.2013.00154.

- [25] SEDOVA K.A., BERNIKOVA O.G., CUPROVA J.I., IVANOVA A.D., KUTAEVA G.A., PLISS G.M., LOPATINA E.V., VAYKSHNORAYTE M.A., DIEZ E.R., AZAROV J.E.: *Association Between Antiarrhythmic, Electrophysiological, and Antioxidative Effects of Melatonin in Ischemia/Reperfusion* DOI: 10.3390/ijms20246331.
- [26] KHARIN S.N., KRANDYCHEVA V.V., STRELKOVA M.V., TSVETKOVA A.S., SHMAKOV D.N.: *Doxorubicin-induced Changes of Ventricular Repolarization Heterogeneity: Results of a Chronic Rat Study*. Volume 12 Number 4, Moskva, Rusko, 2012, ISSN 1530-7905.
- [27] XIAA Y., KONGSTADA O., HERTERVIGA E., LIA Y., HOLMB M., OLSSONA B., YUANA S.: *Activation recovery time measurements in evaluation of global sequence and dispersion of ventricular repolarization*. Department of Cardiology, University Hospital, S-221 85 Lund, Sweden b Biosense Webster Europe, Waterloo, B-1410, Belgium
- [28] CORONEL R., DE BAKKER J.M., WILMS-SCHOPMAN F.J., et al.: *Monophasic action potentials and activation recovery intervals as measures of ventricular action potential duration: experimental evidence to resolve some controversies*. Heart Rhythm 2006; 3: 1043-1050.
- [29] CANTWELL C.D., RONEY C.H., NG F.S., SIGGERS J.H., SHERWIN S.J., PETERS N.S.: *Techniques for automated local activation time annotation and conduction velocity estimation in cardiac mapping*. Computers in Biology and Medicine 65 (2015)229–242.
- [30] STEINHAUS B.M.: *Estimating Cardiac Transmembrane Activation and Recovery Times From Unipolar and Bipolar Extracellular Electrograms: A Simulation Study*. Circulation Research is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231 Print ISSN: 0009-7330. ISSN: 1524-4571.
- [31] UJHELYI M.J., SIMS J.J., MILLER A.W.: *Induction of Electrical Heterogeneity Impairs Ventricular Defibrillation An Effect Specific to Regional Conduction Velocity Slowing*, Cimulated Index Medicus, 2000, Volume 41, Book 16.
- [32] BERNIKOVA O.G., SEDOVA K.S., ARTEYEVA N.V., OVECHKIN A.O., KHARIN S.N., SHMAKOV D.S., AZAROV J.E.: *Repolarization in perfused myocardium predicts reperfusion ventricular tachyarrhythmias*, 2017, [online]: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2017.12.003>.

- [33] KAPLINSKY E., OGAWA S., BALKE C. W., DREIFUS L.S.: *Two periods of early ventricular arrhythmia in the canine acute myocardial infarction model.* Circulation, 1979, vol. 60, 397–403.
- [34] Mandrekar J.N.: *Biostatistics For Clinicians* Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment.
- [35] KLÉBER A.G., RIEGGER C.B., JANSE M.J.: *Electrical uncoupling and increase of extracellular resistance after induction of ischemia in isolated, arterially perfused rabbit papillary muscle.* Circ Res 1987; 61:271–9

Příloha: Obsah přiloženého CD

- klíčová slova (čj i aj)
- abstrakt česky
- abstrakt anglicky
- naskenované zadání bakalářské práce
- obsah diplomové práce
- adresář se skriptem Velocity.m MATLAB (tzv. m-file)
- výsledky Cardio10 RIC17.005, RIML06.006, RIC17.008, RIC17.013, RIC17.014 ve formátu .txt