

Vysoké učení technické v Brně
Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií
Ústav biomedicínského inženýrství

Ing. Roman Vopálka

Analýza akčních potenciálů srdečního svalu

Analysis of myocardial action potentials

Teze disertační práce

Školitel Prof. Ing. Jiří Jan, CSc.

Brno 2009

Obsah

ABSTRAKT.....	4
1 ÚVOD.....	5
2 CÍLE PRÁCE.....	6
3 ZHODNOCENÍ SOUČASNÉHO STAVU V AMBULANTNÍ DIAGNOSTICE EKG SIGNÁLU.....	8
3.1 Holterova monitorace.....	8
3.1.1 Definice	8
3.1.2 Možnosti Holterovy monitorace.....	8
3.2 Přístroje pro dlouhodobou monitoraci srdečního rytmu.....	9
3.2.1 Záznamové zařízení ILR REVEAL® PLUS.....	10
4 POUŽITÁ METODIKA	13
4.1 Charakteristika systému REVEAL® XT.....	13
4.1.1 Použití nástroje VECTOR CHECK.....	14
4.2 Studie XPECT.....	15
4.2.1 Kriteria pro zařazení do studie.....	16
4.2.2 Vylučující kriteria ze studie.....	16
4.2.3 Schéma studie	17
4.2.4 Protokol studie.....	18
4.2.4.1 Činnost v jednotlivých fázích protokolu.....	19
4.3 Studie VISIT.....	21
4.3.1 Kriteria pro zařazení do studie.....	22
4.3.2 Vylučující kriteria ze studie.....	22
4.3.3 Protokol studie VISIT.....	22
4.3.3.1 Činnost v jednotlivých fázích protokolu.....	23
4.4 Přehled zkratk a definic použitých při statistickém vyhodnocení	25

5	HLAVNÍ VÝSLEDKY PRÁCE.....	27
5.1	Studie XPECT.....	27
5.1.1	Kvantifikace P- a R-vlny před a po implantaci srdečního monitoru.....	27
5.1.2	Vyhodnocení funkčních vlastností software.....	29
5.1.2.1	Výkonnost funkce denního zatížení.....	29
5.1.2.2	Výkonnost funkce detekce epizod	31
5.2	Studie VISIT.....	33
5.2.1	Variabilita amplitudy R-vlny.....	33
5.2.2	Interpreovatelnost R-vlny vzhledem k zatížení signálu šumem.....	35
6	ZÁVĚR.....	36
7	LITERATURA.....	39
	CURRICULUM VITAE.....	41

ABSTRAKT

Atrial fibrillation is the most frequent clinically significant arrhythmia. Its occurrence in adult population was previously reported to be 0.4 %, currently it is more or less 0.95 %. In industrial countries the population of patients with ischemic heart disease is increasing; with progress in therapy of such patients the number of individuals with heart disease has increased. Increasing prevalence of atrial fibrillation, which occurs frequently with such diseases, is also expected. Concurrence with atrial flutter, atrial macroreentry arrhythmia is relatively frequent. Both arrhythmias may alternate in a patient or change from one to another.

Efforts with medication therapies were not sufficiently successful in the past. New products have been sought all the time – the products which would have influence on the atrial muscle and have no influence on ventricular myocardium, have no side effects and no proarrhythmogenic potential. Simultaneously, ways of non-pharmacological treatment have been sought. The non-pharmacological methods are prevailing currently since pharmaceutical products fail and have irregular effect. The category of non-pharmacological treatment includes cardio-stimulating methods and ablation techniques. Accordingly, there were no sufficiently sophisticated methods of evaluating of arrhythmia occurrence after ablation procedures. The development of efficient detection, processing and evaluation of heart activity proceeds to long-term monitoring of heart signals using an implantable heart monitor. The latest model of implantable heart monitor has been introduced in clinical practice; it is particularly intended for diagnostics of atrial arrhythmias. The above-mentioned implant bears trade name REVEAL[®] XT, produced by the MEDTRONIC Company.

This thesis elaborates comprehensively the issue of implantable heart monitors of the latest generation which are specially intent on diagnostics of atrial arrhythmias. It summarizes data that was collected as a part of two world-wide multicentre studies EPECT and VISIT. In this thesis I analyze data obtained at the centre of acute cardiology hospital Na Homolce. The data population offers a comprehensive view of potentials of subcutaneous heart monitors from the pre-implanting phase to one-year follow-up of detection properties and classifications of heart arrhythmias with a strong emphasis on an analysis of atrial tachyarrhythmias. Based on thus analyzed data the following conclusion can be made:

The implantable heart monitor REVEAL[®] XT is suitable for clinical applications of long-term monitoring of heart rhythm both in the area of ventricular and atrial arrhythmias.

1 ÚVOD

Existují data z poměrně početných prací, která informují o výsledcích analýzy srdečních signálů zaznamenaných tzv. ambulantním typem monitorace. Tím rozumíme škálu od jednorázového záznamu EKG až po přibližně 10-ti denní záznam. O něco méně lze nalézt specializované studie, která prezentují data z vyhodnocovacích zařízení pro dlouhodobé sledování srdečních signálů s periodou sledování do dvou let. Doposud však ještě nejsou známa data z kontinuální monitorace nemocných s fibrilací síní, které kromě jiného mohou napomoci k odhalení asymptomatických paroxysmů fibrilace síní. I asymptomatická fibrilace síní je z hlediska závažnosti možných tromboembolických komplikací (4,5,6) stejně nebezpečná jako paroxysmy, které pacient vnímá (7,8). Většina autorů, sledující úspěšnost ablačních technik, měla dosud k dispozici pouze opakované Holterovské monitorace.

Nejvíce rozšířenou srdeční arytmií je fibrilace síní nebo flutter síní (1,2,3). V práci uvádím možnosti ablačních technik, které jsou založeny na nejmodernějších technologiích a které dávají předpoklad dobrých terapeutických výsledků. V souladu s tím však nebyly dostatečně sofistikované prostředky, jak hodnotit výskyt arytmií po těchto ablačních výkonech. Z literatury je známo, že k uspokojivým terapeutickým výsledkům, tj. omezení atak síniových arytmií do kategorie paroxysmální fibrilace síní (9,10) nebo v ideálním případě návrat k sinusovému rytmu může trvat řadu měsíců až jeden a půl roku. Z tohoto důvodu se v klinické praxi doporučuje interval sledování pacienta minimálně jeden a půl roku, spíše však dva roky. Pod tlakem uvedených skutečností se vývoj v kvalitní detekci, zpracování a vyhodnocení srdeční aktivity ubírá směrem k dlouhodobé monitoraci srdečních signálů pomocí implantabilních srdečních monitorů. Z uvedeného přehledu vyplývá i hlavní cíl předkládané práce.

2 CÍLE PRÁCE

Do klinické praxe byl uveden nejnovější model implantabilního srdečního monitoru, který má obchodní označení REVEAL[®] XT firmy MEDTRONIC a navazuje na předcházející starší model REVEAL[®] PLUS (kapitola 3.2.1). Vzhledem k tomu, že tento nový implantát, jehož kompletní analýza vlastností je předmětem této práce, je především určen pro diagnostiku síňového signálu konkrétně na arytmií síňové fibrilace jsou v tomto smyslu koncipované i jednotlivé kapitoly disertační práce.

Kapitola 1 vlastní práce je zaměřena na charakteristiku síňové fibrilace její negativní vlivy na populaci a dále zpracovává možnosti jak farmakologické, tak hlavně nefarmakologické možnosti léčby této arytmie. Pro objasnění vzniku arytmií na buněčné úrovni, kde hrají významnou roli iontové proudy a jejich vliv na genesi srdečních arytmií, uvádím proto přehled těchto aspektů v kapitole 2. Třetí kapitola se již zabývá technologiemi určenými k detekci, zpracování a diagnostice EKG signálu, které jsou při vyhodnocování vlastností monitoru REVEAL[®] XT určeny jako referenční (Holterova monitorace). V závěru této kapitoly uvádím vlastnosti předcházejícího modelu implantabilního srdečního monitoru REVEAL[®] PLUS pro srovnání s novými možnostmi testovaného implantátu.

Současně s uvedením přístroje do klinické praxe byly odstartovány dvě klinické studie s názvy XPECT(13) (kapitola 4.2) a VISIT(14) (kapitola 4.3). Komplexní pohled na tyto studie včetně naměřených hodnot a vyhodnocení je pojednán v kapitolách 4, 5 a 6. Jedná se o historicky první studie s uvedeným implantátem. Pracoviště akutní kardiologie nemocnice Na Homolce bylo pověřeno participací na těchto unikátních multicentrických studiích. Na těchto projektech jsem měl možnost být spoluřešitelem v oblasti detekce a analýzy srdečních signálů. V České republice jsem byl pověřen pouze já tou částí, která řeší zpracování srdečního signálu tudíž i výsledky mé analýzy budou součástí dalšího vývoje implantabilních srdečních monitorů. Stěžejní úkoly, které mám za úkol řešit lze shrnout do dvou skupin, které se odlišují souborem analyzovaných dat a odpovídají protokolům uvedených studií, jak v technice získávání patientských dat, tak i ve způsobu jejich zpracování.

Ve studii XPECT jsou oblasti zájmu tyto:

1. Porovnání přesnosti mapovací techniky pod označením VECTOR CHECK při získávání optimálního signálu pro implantaci srdečního monitoru. Porovnává se P-vlna a R-vlna srdečního signálu před implantací a těsně po implantaci.
2. Výkonnost funkce denního zatížení. Jedná se o kvantifikaci přesnosti detekce všech epizod síňové fibrilace v období 24 hodin.
3. Výkonnost funkce detekce epizod. U tohoto parametru je úkolem kvantifikovat přesnost klasifikace všech forem arytmií a převážně vyhodnotit přesnost detekce fibrilace síní.

Ve studii VISIT jsou oblasti zájmu tyto:

1. Zhodnocení variability R-vlny v období po implantaci srdečního monitoru a dále v intervalech 3, 6, 9 a 12 měsíců.
2. Vyhodnocení interpretovatelnosti R-vlny zachycené implantátem REVEAL[®] XT vzhledem k neadekvátním signálům vznikajícím v důsledku oversensingu či undersensingu.

3 ZHODNOCENÍ SOUČASNÉHO STAVU V AMBULANTNÍ DIAGNOSTICE EKG SIGNÁLU

Cílem této kapitoly je předložit srovnání ambulantních možností diagnostiky srdečního signálu včetně klinicky diagnostické výtěžnosti těchto metod. Účelem není hodnocení možností zpracování EKG signálu a jeho úpravy z pohledu algoritmů filtrace. Toto je podrobně zpracováno v odborné literatuře (16).

3.1 Holterova monitorace

3.1.1 Definice

Holterovo monitorování je elektrokardiografická metoda umožňující zaznamenávat po 24 a více hodin elektrickou aktivitu srdce pacienta při jeho obvyklé denní činnosti. Metodou Holterova monitorování lze zjišťovat arytmie popř. ischemii myokardu. Tento typ monitorace poprvé popsal v roce 1961 Norman J. Holter, jenž je současně i konstruktérem prvního přístroje, a proto metoda i záznamový přístroj EKG nesou jeho jméno. Holterův monitorovací systém tvoří: Holterova EKG monitorovací jednotka (Holter rekordér), elektrody a bipolární svody s příslušnými kabely a vyhodnocovací počítač se specializovaným programovým vybavením.

3.1.2 Možnosti Holterovy monitorace

Monitorovací jednotky umožňují dva základní procesy:

1. *Kontinuální* (nepřerušované) monitorování – tzv. Holterovo monitorování.
2. *Intermitentní* (přerušovaný) záznam, jestliže se arytmie objevuje jen občas.

Ad 1) První generací byly jednoduché páskové systémy (zvané „reel-to-reel“). Stále častěji se následně začaly používat jednotky s magnetopáskovou pamětí, které dovolují věrný zápis celého elektrokardiogramu (2-3 kanály) po dobu 24-48 hodin. Jejich výhodou je

možnost kontroly všech získaných dat. Analýza se děje automaticky prostřednictvím specializovaného programu a za kontroly operátora (tzv. „interaktivní software“).

- Vedle toho jsou časté moderní systémy, kde vlastní monitorovací jednotka („recorder“) je v podstatě mikropočítačem s různě velkou elektronickou pamětí, umožňující záznam dat a jejich předběžné vyhodnocování. Existuje celá řada systémů, které se liší kapacitou paměti a tím i kvalitou záznamu a analýzy. Ještě modernější obsahují miniaturní pevný disk („hard disc“) a dovolují velmi věrný zápis EKG křivky. Jiné přístroje umožňují i analýzu tzv. pozdních potenciálů nebo dynamické vyhodnocování intervalů Q-T v čase.

Ad 2) Intermitentní záznam umožňuje řada systémů

- Jednoduché systémy dovolují záznam 1-2 kanálů elektrogramu po dobu 30-60 s po aktivaci přístroje pacientem (pouhé přiložení přístroje na hrudník).
- Složitější přístroje dovolují delší záznam v období okolo aktivace. Při použití hrudních elektrod (podobně jako při Holterově monitoraci) přístroj trvale nahrává do paměti smyčky záznam EKG a po aktivaci uloží do paměti určitou nastavenou periodu záznamu před aktivací a po ní.
- Většina systémů dovoluje po aktivaci i transtelefonní přenos záznamu do zdravotnického zařízení.
- Některé další systémy dovolují po aktivaci přímý transtelefonní přenos, aniž se záznam uloží do paměti.

3.2 Přístroje pro dlouhodobou monitoraci srdečního rytmu

Tabulka č.1

Diagnostická metoda	Výtěžnost metody v záchytu arytmie (%)
12-ti svodový EKG záznam	2 – 11
24 hodinová Holterova monitorace	2
Externí look zapisovač 10-ti denní	20
Implantabilní srdeční monitor	48 – 88

Jak je patrné z tabulky č.1 diagnostická výtěžnost klasické holterovské monitorace je i při opakovaných vyšetření poměrně neefektivní. O něco lepší se jeví výtěžnost externího loop zapisovače s monitorovací periodou do 10 dnů. I tak je pro tyto systémy popisován v řadě klinických studií významný únik informací vedoucí ke stanovení správné diagnózy. Kromě toho je pacient vždy zatížen užíváním poměrně nekomfortního systému, jak bylo popsáno v kapitole 3.1.2.

Z uvedených důvodů se pro dlouhodobou monitoraci s periodou do 2 let užíval v kardiologické praxi speciální implantát s komerčním označením REVEAL[®] PLUS (11). Tento implantát nese též označení ILR (Insertable Loop Recorder) a je navržen pro zachycení subkutánního elektrokardiogramu během symptomatických arytmiických episod. ILR umožňuje ukládání episod, které jsou automaticky detekované, i ty které jsou pacientem aktivované. Pro přístroje této generace bylo charakteristické analogové zpracování srdečních signálů. Z tohoto způsobu zpracování také vyplývá oblast použití v diagnostice zaznamenaných arytmí. Jedná se především o kategorie z oblasti synkopálních stavů, bradyarytmí a rychlých a velmi rychlých komorových tachykardií.

3.2.1 Záznamové zařízení ILR REVEAL[®] PLUS

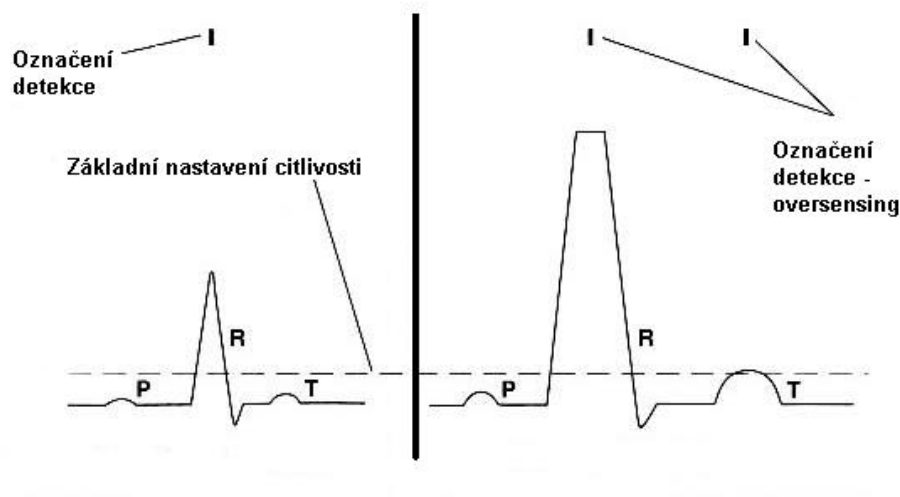
Srdeční monitor se implantuje do levé přední oblasti hrudníku tak, aby dvě elektrody umístěné na implantátu směřovaly směrem ke kůži. Místo s největším EKG signálem u této vývojové řady lze získat pouze orientačně na základě sejmutého povrchového signálu srdeční činnosti. Určitým předpokladem pro dobrou kvalitu získaného signálu je změření poměru R/T a R/P vlny. Doporučené poměry jsou 2:1 respektive 5:1. Další úpravy detekovaného signálu lze provádět až po vlastní implantaci přístroje.

Zesílení R-vlny lze provádět pouze v násobcích (2 – 8) základní amplitudy získané v místě vložení implantátu. Grafický záznam EKG signálu na výpisu z programátoru není označen kalibrovaným měřítkem zesílení. Tato nevýhoda se projeví v kroku nastavování senzitivity. Význam tohoto parametru demonstruje obr. 1. Správné nastavení citlivosti je pro



Obr. 1 Vztah nastavení sensitivity a prahu napětí amplitudy EKG signálu (11)

diagnostiku snímané srdeční aktivity velmi důležité. V případě, že je tento parametr nastaven nepřesně hrozí při vyhodnocování arytmií k jevu zvanému oversensing při němž dochází k nepřesnostem při stanovení srdeční frekvence.



Obr. 2 Vliv nastavení citlivosti na oversensing (11)

V levé části obr. 2 je správné nastavení sensingu na rozdíl od pravé strany, kde je patrna detekce, jak R-vlny, tak i T-vlny a tudíž je frekvence falešně dvojnásobná. Oversensing je způsoben několika příčinami:

- Změna amplitudy vlivem změny polohy implantátu
- Vliv myopotenciálů
- Malý poměr R/T nebo R/P vlny

Zásadní nevýhodou této generace implantabilních srdečních monitorů je nemožnost detekce síňové aktivity. Toto omezení vyplývá z popsaného principu orientačního nastavování citlivosti pro záchyt akčního potenciálu srdce. Dalším důvodem je software, který není schopen analogový signál vyhodnotit s dostatečnou přesností a citlivostí.

Pro uvedené nedostatky systému REVEAL[®] PLUS se vývoj implantabilních srdečních monitorů orientoval na zcela nový systém s digitálním zpracováním detekovaného signálu, jehož vlastnosti budu posuzovat.

4 POUŽITÁ METODIKA

Jak bylo uvedeno v kapitole 1, analýzu akčního potenciálu srdeční činnosti jsem prováděl v rámci dvou multicentrických studií XPECT(13) a VISIT(14). Cílem těchto studií je otestovat vlastnosti koncepčně inovovaného systému implantabilních srdečních monitorů. Tento systém je založen na implantabilním srdečním monitoru pod označením REVEAL[®] XT, jehož vlastnosti a způsob použití je popsán v následujících kapitolách.

4.1 Charakteristika systému REVEAL[®] XT

Implantabilní srdeční monitor Medtronic REVEAL[®] XT (obr. 3) je programovatelný přístroj, který nepřetržitě sleduje EKG pacienta a další fyziologické parametry (12). Zaznamenává informace o srdečním signálu na základě epizod aktivované pacientem nebo automaticky detekovanou arytmií. Kapacita paměti je rozdělena tak, že ukládá 22,5 min. záznamu aktivované pacientem a 27 min. automaticky detekovaných arytmií. Ty lze klasifikovat jako síňovou tachyarytmii/fibrilaci síní (AT/AF), bradyarytmii, asystolii nebo komorovou tachyarytmii rychlou či pomalou.

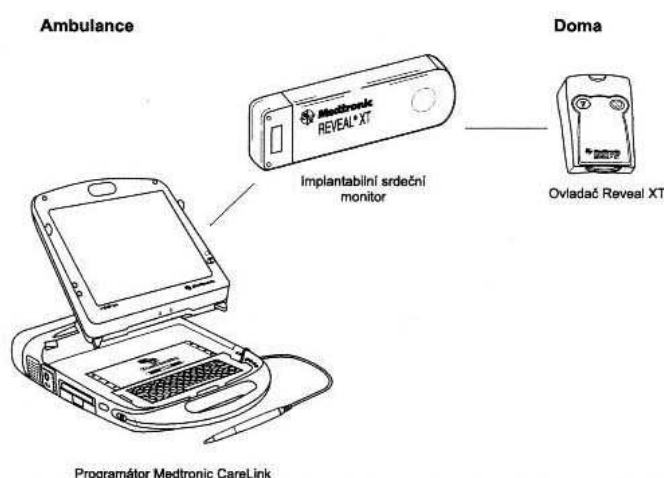


Obr. 3 Monitor REVEAL[®] XT (12)

V případě symptomatických epizod je implantát aktivován pacientem pomocí telemetrického ovladače (aktivátoru), který nosí pacient u sebe. Ovladač je vybaven funkcí ověření, která umožňuje pacientovi přístroj zkontrolovat a přijmout upozornění na výskyt arytmie nebo na změnu stavu implantátu. Nedílnou součástí systému je programátor sloužící pro nastavení přístroje REVEAL[®] XT k detekci arytmií a současně slouží pro analýzu zachycených epizod a tisk uložených informací. Kompletní systém představuje obr. 4. Další velkou inovací této generace implantabilních srdečních monitorů je možnost podstoupit vyšetření magnetickou rezonancí s implantovaným přístrojem.

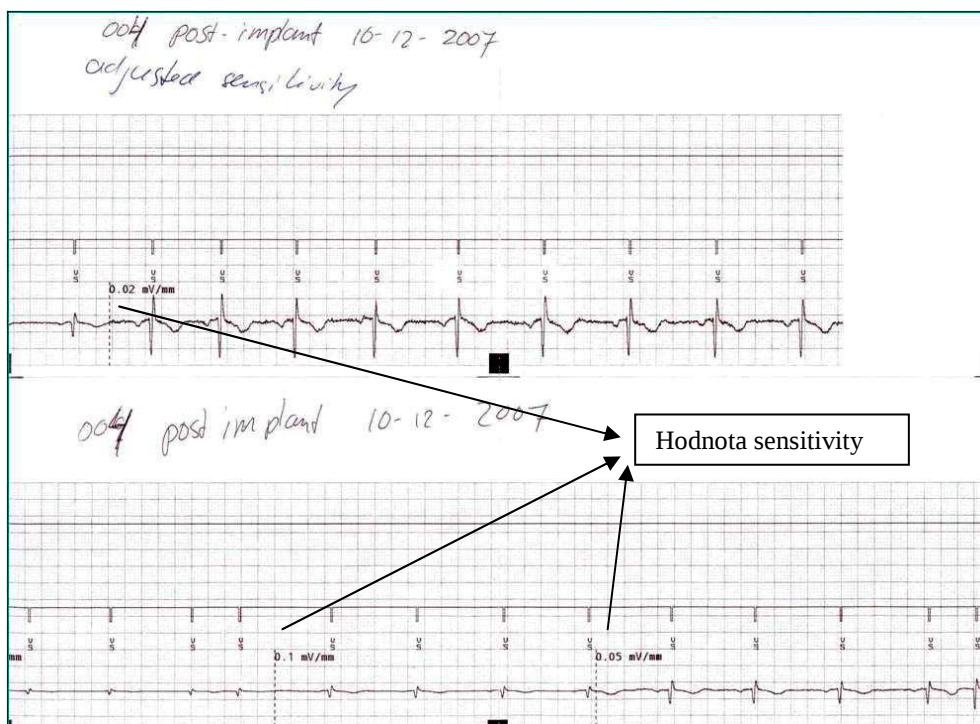
4.1.1 Použití nástroje VECTOR CHECK

S přístrojem REVEAL[®] XT je dodáván zcela unikátní systém VECTOR CHECK, který slouží k usnadnění umístění implantátu. Tento nástroj pomáhá určit nejvhodnější místo implantace a nejvhodnější pozici přístroje a tím dát předpoklad spolehlivého snímání srdečního signálu. Tento krok je velmi důležitý, protože i mírné změny místa implantace nebo pozice přístroje mohou mít velký vliv na kvalitu signálu a amplitudy P-vlny i R-vlny. Potvrzení či vyvrácení uvedené hypotézy je jedním z cílů studií XPECT a VISIT a postup testování tohoto parametru je uveden v kapitole 4.2 a 4.3. Analyzuje se kvalita a velikost signálu v závislosti na pozici implantátu a dále shoda signálu získaného systémem VECTOR CHECK a data získaná po implantaci z implantátu.



Obr. 4 Prvky systému REVEAL[®] XT (12)

Pokud je naměřena dostatečná amplituda signálu můžeme označit místo implantace a přejít k vlastnímu výkonu. Pro kvalitní detekci signálu se doporučuje amplituda R-vlny zobrazená programátorem minimálně 0,3 mV a amplituda R-vlny mezi vrcholy byla nejméně dvojnásobkem vrcholu amplitudy T-vlny a P-vlny. Je však zcela nezbytné signál proměřovat na výtisku z programátoru, protože jen zde máme informace o nastavené citlivosti, jak vidíme na obr. 5. Na stínítku programátoru měřítko nastavené citlivosti není zobrazeno.



Obr. 5 Výpis naměřeného EKG signálu z programátoru

4.2 Studie XPECT

Jde o prospektivní, nerandomizovanou, multicentrickou mezinárodní post-market studii.

Cílem studie XPECT (Reveal® XT Performance Trial) je stanovit správnost několika parametrů přístroje REVEAL® XT, a to na základě shromažďování informací od pacientů v zúčastněných kardiologických centrech, kteří si nechají zavést tento přístroj. Porovnávaly se údaje o srdečním rytmu, které byly zaznamenány přístrojem REVEAL® XT, s údaji, které byly získány pomocí monitorovacího zařízení Holterova typu (Digitální Holter model DR 220). Tyto poznatky budou využity pro další optimalizaci přístroje REVEAL® XT a pro

vědecký a technický vývoj nejen u tohoto výrobku, ale také u dalších nových výrobků s algoritmem klasifikace arytmií. Účast pacientů bude trvat 10 týdnů a celá studie bude trvat 10 měsíců. Do studie je zařazeno na našem pracovišti 25 pacientů.

4.2.1 Kriteria pro zařazení do studie

Předpokladem pro zařazení pacientů do studie je splnění následujících kritérií:

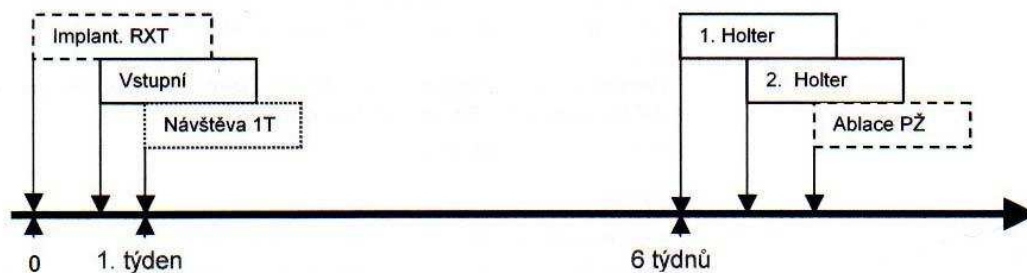
- Pacient musí být ochoten a schopen poskytnout informovaný souhlas
- Pacient má implantovaný monitor REVEAL[®] XT
- Pacient splní alespoň jeden z následujících tří dalších předpokladů
 1. Plánuje se u něj ablace plicních žil nebo chirurgická ablace a tyto výkony lze odložit do ukončení studie
 2. Je u něj doložen častý výskyt AF nebo časté příznaky podmíněné AF nebo
 3. Podstoupil ablaci plicních žil v posledních 6 měsících a má stále příznaky, které jsou podmíněné AF.

4.2.2 Vylučující kriteria ze studie

Do studie nemohou být zařazeni pacienti, kteří budou mít kterékoliv z následujících vylučovacích kritérií:

- Pacient má implantovaný kardiostimulátor nebo ICD (kardioverter-defibrilátor)
- Pacient má perzistující nebo permanentní AF
- Pacient je alergický na adhezivní EKG elektrody
- Studie by narušila léčebný nebo diagnostický postup, který se v období studie plánuje nebo jehož provedení se v tomto období očekává
- Pacient se účastní jiné zkoušky, která může narušit výsledky této zkoušky
- Pacient je nezletilý nebo právně nezpůsobilý
- Pacientka je těhotná

4.2.3 Schéma studie



Klinické postupy

	Vstupní návštěva	Návštěva v 1. týdnu	1. Holter	Opakovaný 1. Holter	2. Holter	Opakovaný 2. Holter
Informovaný souhlas	X					
Informace o implantaci Reveal, demografické údaje, lékařská anamnéza	X					
Užívané léky			X		X	
Dotazník Vector Check	X					
Průzkum Patient Assistant		X	X			
Počáteční „Save to Disk“		X	X			
Optimalizace snímání			X			
Přiložení Holteru			X		X	
Závěrečná „Save To Disk“ + vrácení Holteru				X		X

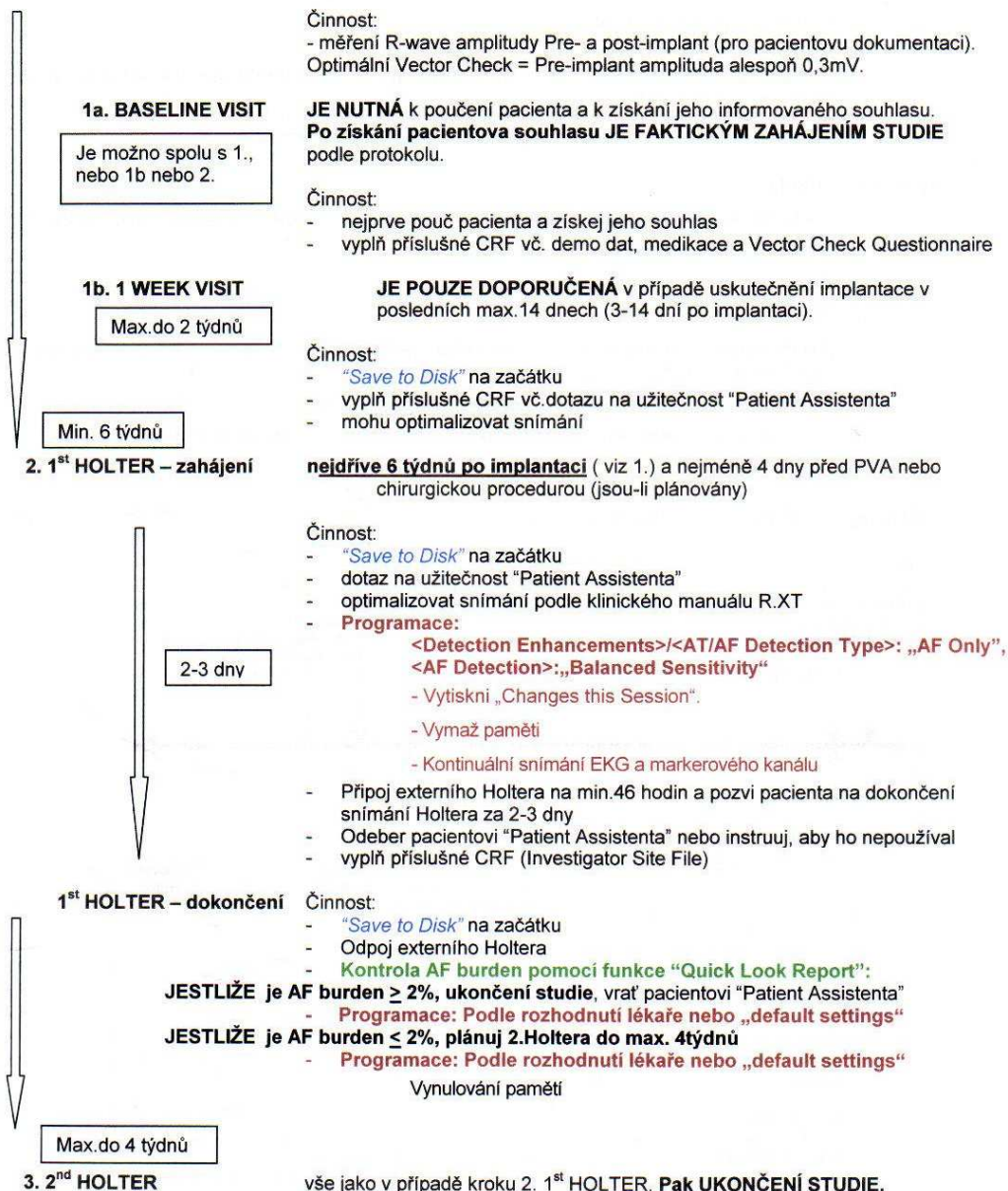
4.2.4 Protokol studie



Study Outline

REVEAL XT PERFORMANCE TRIAL "XPECT" - POSTUP

1. IMPLANTACE Reveal XT NENÍ SOUČÁSTÍ PROTOKOLU studie xPECT.

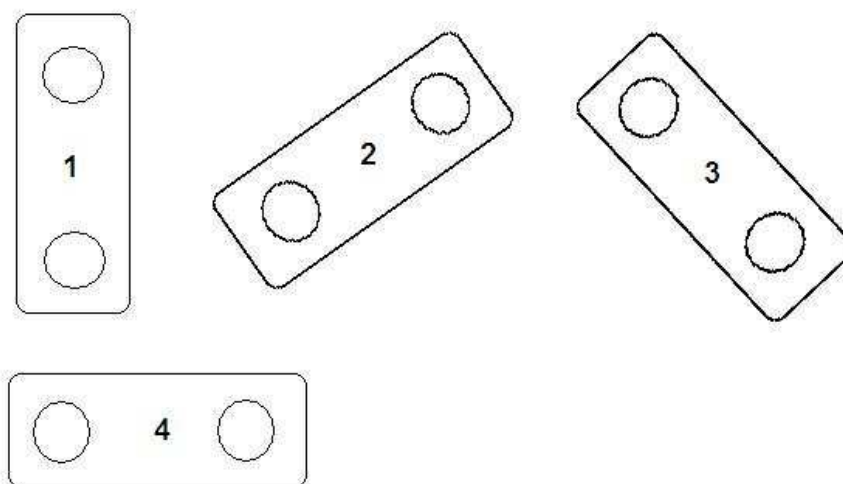


4.2.4.1 Činnost v jednotlivých fázích protokolu.

Fáze implantace srdečního monitoru

V této fázi projektu bylo mým úkolem ověřit přesnost nově zavedeného nástroje VECTOR CHECK. Dle protokolu studie jsem srdeční signály měřil v přesně definovaných pozicích, jak je schematicky znázorněno na obr. 6. Tyto pozice jsou definovány takto:

1. Vertikální pozice
2. Šikmá pozice směrem ke sternu
3. Šikmá pozice směrem od sternu
4. Horizontální pozice



Obr. 6 Testované pozice před implantací

Techniku snímání srdečních signálů pomocí systému VECTOR CHECK jsem aplikoval, jak je uvedeno v kapitole 4.1.1. Po změření amplitudy P- a R-vlny v jednotlivých pozicích jsem vyhodnotil detekované signály a pro implantaci použil tu pozici, která vykazovala nejvyšší amplitudy a současně nejlepší poměr P/R a R/T vln. V této pozici jsme provedli implantaci srdečního monitoru do podkožní kapsy, která z důvodu omezení atak artefaktů má být co nejtěsnější. Nicméně je vždy po implantaci nutno počítat s určitou volností implantátu a tím i se zvýšeným počtem artefaktů. Ověření vlivu této okolnosti bylo i jedním z cílů studie VISIT. Protokol této studie je popsán v kapitole 4.3. Po uzavření operační

rány jsem prováděl proměřování detekovaného signálu srdečním monitorem a poté jsem provedl finální programaci platnou do první kontroly pacienta.

Kontrola v souvislosti s Holterovou monitorací

Přibližně 6 týdnů po implantaci přístroje REVEAL[®]XT bude provedeno Holterovo vyšetření. Jde o běžný postup u pacientů s nepravidelným srdečním rytmem. Díky speciálnímu Holterovu zařízení DR 220 se získají současné a nepřetržité záznamy srdečního signálu povrchového EKG. Vyšetření trvalo 48 hodin a po této době se načítají data ze srdečního monitoru a vyhodnotí se procento zachycené síňové arytmie. Pokud bude méně než 29 minut (2%), pacient se podrobí druhému 48 hodinovému Holterovu hodnocení. Po vyhodnocení tohoto druhého vyšetření je účast pacienta na studii XPECT ukončena. Pokud trvá arytmie déle jak 29 min., pacient se již druhému Holterovu vyšetření napodrobuje a studie pro něj končí.

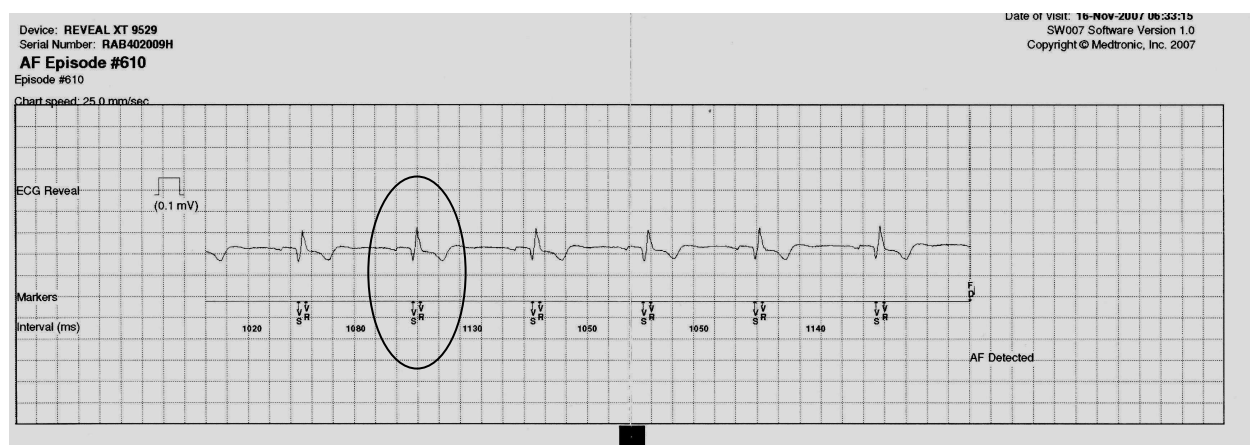
Optimalizace parametrů citlivosti

Před aplikací prvního Holterova vyšetření provedeme optimalizaci nastavení citlivosti detekce R-vlny. Prvním krokem je načtení dat ze srdečního monitoru a vyhodnocení označených arytmií pro další zpracování dle protokolu studie. Z tištěné formy zaznamenaných arytmií odečítáme amplitudy signálů, jak síňových, tak i komorových. Dle výsledků měření provedeme optimalizaci parametrů citlivosti detekce. Jedná se o parametry:

- a. citlivost
 - b. „zaslepení po snímání“ zaznamenané události
 - c. zpoždění poklesu prahu citlivosti
- ad a) V tomto kroku programujeme minimální hodnotu prahu citlivosti dle naměřené R-vlny. Je vždy potřeba tuto hodnotu programovat s jistou opatrností. Příliš vysoko nastavená citlivost způsobí pokles zaznamenaných událostí s nižší amplitudou R-vlny a naopak příliš vysoká citlivost způsobí zvýšení počtu detekovaných arytmií, ale je zde riziko oversensingu způsobené elektromagnetickou interferencí, myopotenciály a P- a T-vlnou.
- ad b) Nyní programujeme čas „zaslepení po snímání“, který má začátek po zaznamenané R-vlně. Během tohoto intervalu jsou inhibovány jakékoliv signály přicházející do srdečního monitoru. Tento parametr slouží k prevenci vícenásobné detekci signálů následovaných bezprostředně po R-vlně nebo vícenásobné snímání v důsledku

širokého komplexu. Tato situace je patrna na obr. 7, kde sekvence VS-VR je charakteristická pro tento jev.

ad c) Posledním krokem je nastavení zpoždění poklesu prahu citlivosti, který je jedním z parametrů ovlivňující funkci automatické detekce arytmií. Nastavujeme délku periody, během které práh citlivosti zůstává na počáteční hodnotě po detekované R-vlně. K zajištění správného snímání komorového signálu je potřeba programovat tuto hodnotu delší než je nastaveno „zaslepení po snímání“.



Obr. 7 Detekce širokého QRS komplexu

4.3 Studie VISIT

Hlavním cílem studie VISIT (Variables Incfluencing Sensing after Reveal[®] XT Implantation) je systematické sledování vývoje R-vlny po dobu jednoho roku. Specificky se sleduje vliv změny amplitudy na přesnost detekce arytmií srdečním monitorem REVEAL[®] XT a dále interpretovatelnost srdečního signálu vzhledem k šumu. Studie je navržena pro skupinu 40 – 50 pacientů.

Základním problémem při detekci a analýze srdečního signálu implantabilním monitorem jsou:

1. Příležitostná variabilita R-vlny nebo její nízká amplituda
2. Příležitostný šum v signálu zapříčiněn pohybem implantátu v podkožní kapse, myopotenciály, elektromagnetickou interferencí případně špatným poměrem P/R nebo R/T vlny.

První uvedený jev vede k případu undersensingu, který se projevuje tím, že algoritmus srdečního monitoru nedetekuje R-vlnu. To vede k falešně negativnímu snímání R-vlny. Druhý jev vede k případu oversensingu, což se projevuje tím, že detekční algoritmus REVEAL[®] XT detekuje R-vlnu ačkoliv žádnou signál neobsahuje. Toto pak vede k falešně pozitivnímu snímání R-vlny.

4.3.1 Kritéria pro zařazení do studie

Předpokladem pro zařazení pacientů do studie je splnění následujících kritérií:

- Pacient musí být ochoten a schopen poskytnout informovaný souhlas
- Pacient má implantovaný monitor REVEAL[®] XT
- Pacient je ve věku zletilosti

4.3.2 Vylučující kritéria ze studie

Do studie nemohou být zařazeny pacienti, kteří budou mít kterékoliv z následujících vylučovacích kritérií.

- Pacient má implantovaný kardiostimulátor
- Pacient má implantovaný kardioverter-defibrilátor

4.3.3 Protokol studie VISIT

Jednotlivé klinické postupy studie jsou obsaženy v tabulce č.2.

Tabulka č.2

	Implantace	Kontrola 3měs.	Kontrola 6měs.	Kontrola 9měs.	Kontrola 12měs.
Pacientská data	x	(x)	(x)	(x)	(x)
Mapování signálu a nalezení optimálního místa implantátu	x				
Implantace a záznam detekovaného signálu monitorem	x				
Programace srdečního monitoru	x	x	X	x	x
Sběr uložených dat z REVEAL[®] XT a jejich analýza	x	x	X	x	x

(x) alternativní možnost nejsou-li data získána dříve

4.3.3.1 Činnost v jednotlivých fázích protokolu.

Pacientská data

V této fázi protokolu získáváme informace, které mohou ovlivňovat kvalitu detekovaného signálu eventuálně o dalších činnostech ovlivňujících analýzu typu arytmií. Jsou to především:

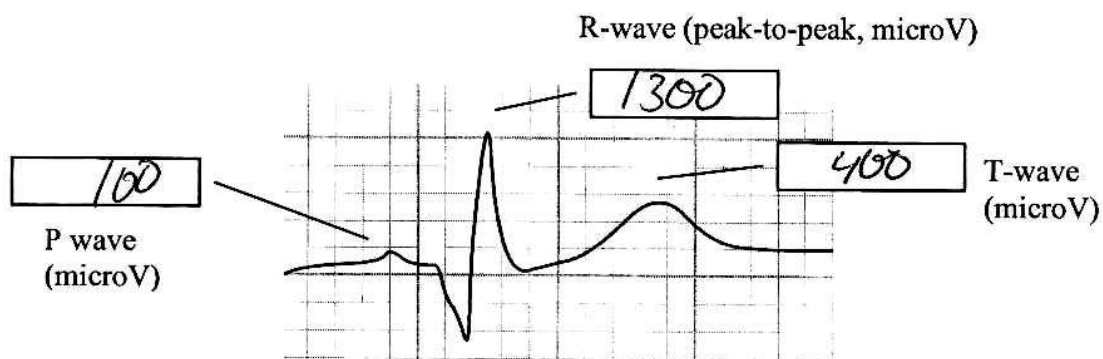
- BMI
- Dominantní pravorukost či levorukost
- Aktivita v zaměstnání či volném čase
- Pohlaví a věk pacienta
- Typ pokožky

Mapování signálu a nalezení optimálního místa implantátu

Nalezení nejvhodnější pozice pro implantaci srdečního monitoru jsem prováděl stejným postupem, jak je popsáno v kapitole 4.1.1. Hodnoty P-, R- a T-vlny ve finální pozici jsem podrobně zaznamenával do protokolu. Příklad vidíme na obr. 8.

Implantace a záznam detekovaného signálu monitorem

Během implantační procedury do zvoleného místa zaznamenáváme do protokolu velikost podkožní kapsy, hloubku uložení implantátu, délku procedury, přesnost umístění implantátu vzhledem k vyznačené pozici před implantací a typ sutury. Po implantaci srdečního monitoru provádím měření detekovaného signálu P- a R-vlny a tyto zaznamenávám do tabulky.



Obr. 8 Záznam naměřených hodnot ve finální poloze

Programace srdečního monitoru

V této fázi provádím závěrečnou programaci implantabilního srdečního monitoru. Ta se řídí základní diagnózou a charakterem obtíží pacienta a nastavené parametry detekce monitorem se řídí naměřenými hodnotami srdečního signálu po implantaci.

Sběr uložených dat z monitoru REVEAL[®] XT a jejich analýza

Posledním bodem protokolu je sběr dat uložených v paměti srdečního monitoru a celkové zhodnocení zaznamenaných epizod, jak bude uvedeno v kapitole 5 a 6. V případě potřeby provádím úpravu citlivosti pro detekci arytmií platnou pro následující období. Sběr a vyhodnocení zaznamenaných dat uskutečňuji vždy po 3, 6, 9 a 12 měsíci od implantace.

4.4 Přehled zkratk a definic použitých při statistickém vyhodnocení

AF	Síňová fibrilace
AT	Síňová tachykardie
DNPV	Trvání AF epizody s negativní předpovědní hodnotou
DPPV	Trvání AF epizody s pozitivní předpovědní hodnotou
Sn	Medián citlivosti R-vlny na pacienta
DSp	Specifita trvání AF epizody
FN	Falešně negativní
FP	Falešně pozitivní
NPV	Negativní předpovědní hodnota
PPV	Pozitivní předpovědní hodnota
TN	Pravdivě negativní
TP	Pravdivě pozitivní
DNPV	Je definován jako procento celkového trvání epizod detekované algoritmem, které neobsahují arytmií.
DPPV	Je definován jako procento celkového trvání epizod detekované algoritmem, které obsahují určité množství skutečných arytmií.
Sn	Je definován jako procento trvání epizod arytmií, které jsou detekovány algoritmem.
T _{DI}	Medián času na pacienta, kdy přístroj klasifikuje signál jako interpretovatelný

DSp Je definován jako procento celkového trvání nearytmických segmentů, které neobsahují žádnou epizodu detekovanou algoritmem.

NPV Je definován jako: $TN / (TN + FN)$

PPV Je definován jako: $TP / (TP + FP)$

Sensitivita Je definována jako: $TP / (TP + FN)$

Specifická Je definována jako: $TN / (TN + FP)$

Závislost jednotlivých definovaných veličin je patrna z tabulky č.3.

Tabulka č.3

		PODMÍNKA		
		Pozitivní	Negativní	
TEST	Pozitivní	Pravdivě pozitivní	Falešně pozitivní Chyba I typu	→ Pozitivní předpovědní hodnota
	Negativní	Falešně negativní Chyba II typu	Pravdivě negativní	→ Negativní předpovědní hodnota
		↓ Sensitivita	↓ Specifická	

Skupina TEST je vyhrazena pro hodnocení srdečním monitorem a skupina PODMÍNKA pro srovnávací Holterovo vyšetření.

V práci byly, kromě běžných nástrojů popisné statistiky, jako je medián (prostřední hodnota), použity některé klasické testy statistických hypotéz.

Jedním z nich je tzv. párový t-test, který se často využívá právě v medicíně, kde zkoumáme soubor pacientů, na které jsou aplikovány dva (či více) druhů léčby.

Testové kritérium

$$t = \frac{\bar{d}}{s_d} \sqrt{n-1}$$

, kde

$$d_i = x_{1i} - x_{2i}, i = 1, 2, \dots, n$$

je tedy založeno na jednoduchém porovnávání vždy dvou hodnot za jednoho pacienta. Čím více se hodnoty liší, pak je také vyšší difference a tím méně můžeme hodnoty jednotlivých typů léčby (medikamentů) považovat za shodné. Toto testové kritérium má Studentovo rozdělení, a jestliže překročí určitou kritickou hodnotu (kvantil právě Studentova rozdělení), pak můžeme tvrdit, že se hodnoty odlišují.

Dalším testem použitým pro srovnání variability byl F-test hypotézy o rovnosti rozptylů.

Testové kritérium

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}, \quad s_1^2 \geq s_2^2,$$

má pak Snedecovo F-rozdělení. Je zřejmé, že hodnoty těsně kolem jedné budou vypovídat o shodě rozptylů. S růstem hodnoty se bude projevovat rozdílnost a překročí-li určitou kritickou hranici (danou kvantilem F-rozdělení), pak variabilitu za shodnou považovat nemůžeme.

Získaná data jsem analyzoval odděleně pro každou studii. Pouze naměřená data z fáze před implantací a ihned po implantaci srdečního monitoru byly použity v obou studiích.

5 HLAVNÍ VÝSLEDKY PRÁCE

5.1 Studie XPECT

5.1.1 Kvantifikace P- a R-vlny

Srovnání hodnot P-vlny a R-vlny před implantací a po implantaci lze opět srovnat při použití párového t-testu. Jeho výsledky nalezneme v následujících výstupech:

Dvouvýběrový párový t-test na střední hodnotu		
P-vlna		
	<i>VECTOR CHECK</i>	<i>Srdeční monitor</i>
Stř. hodnota	0,0624	0,084
Rozptyl	0,000294	0,000117
Pozorování	25	25
Pears. Korelace	0,035997	
Hyp. rozdíl stř. hodnot	0	
Rozdíl	24	
t Stat	-5,41809	
P(T<=t) (1)	7,24E-06	
t krit (1)	1,710882	
P(T<=t) (2)	1,45E-05	
t krit (2)	2,063899	

Dvouvýběrový párový t-test na střední hodnotu		
R-vlna		
	<i>VECTOR CHECK</i>	<i>Srdeční monitor</i>
Stř. hodnota	0,648	0,86
Rozptyl	0,050933	0,056667
Pozorování	25	25
Pears. Korelace	-0,14891	
Hyp. rozdíl stř. hodnot	0	
Rozdíl	24	
t Stat	-3,01506	
P(T<=t) (1)	0,002994	
t krit (1)	1,710882	
P(T<=t) (2)	0,005987	
t krit (2)	2,063899	

V obou případech lze tvrdit, že hodnoty se signifikantně zvýšily (záporná hodnota testového kritéria -5,4 a -3,02) i na přísnějších úrovních hladiny významnosti.

Variabilita P-vlny se na hladině významnosti 5% snížila (hodnota testového kritéria 2,52), variabilita R-vlny se signifikantně nezměnila.

Dvouvýběrový F-test pro rozptyl

P-vlna

	<i>VECTOR CHECK</i>	<i>Srdeční monitor</i>
Stř. hodnota	0,0624	0,084
Rozptyl	0,000294	0,000117
Pozorování	25	25
Rozdíl	24	24
F	2,52	
P(F<=f) (1)	0,013803	
F krit (1)	1,98376	

Dvouvýběrový F-test pro rozptyl

R-vlna

	<i>VECTOR CHECK</i>	<i>Srdeční monitor</i>
Stř. hodnota	0,648	0,86
Rozptyl	0,050933	0,056667
Pozorování	25	25
Rozdíl	24	24
F	0,898824	
P(F<=f) (1)	0,398004	
F krit (1)	0,504093	

Při posuzování hodnot P-vlny a R-vlny před a po implantaci můžeme využít také možnosti relativně vyjádřit podíl osob, u kterých byla zjištěna vyšší hodnota před implantací, po ní nebo byly hodnoty shodné. Za shodné byly považovány hodnoty, které se od sebe nelišily o více jak 0,01 v případě P-vlny a 0,1 v případě R-vlny. Vyjádření v procentech nabízí tabulka č.4.

Tabulka č.4

	P-vlna	R-vlna
Větší VECTOR CHECK	4%	12%
Rovnost	28%	36%
Větší SRDEČNÍ MONITOR	68%	52%

5.1.2 Vyhodnocení funkčních vlastností software

5.1.2.1 Výkonnosti funkce denního zatížení algoritmu

Analýza tohoto parametru je založena na vyhodnocení přesnosti detekce u každého pacienta, jak je uvedeno v tabulkách č.7 a č.8. Procentuální vyjádření přesnosti detekce síňové fibrilace celého souboru pak shrnuje tabulka č.6.

Tabulka č.6

Skutečné denní zatížení	Přesnost detekce
> 1 %	92 %
≤ 1 %	96 %

Druhou statistickou metodou, kterou protokol studie vyžadoval, je vytvoření konfidenčních intervalů na hladině významnosti 0,025 (konfidence 97,5%) pro obě skupiny pacientů. Shrnutí těchto intervalů pro pacienty s denním zatížením algoritmu $> 1\%$ AF vyjadřuje tabulka č.7 a pro denní zatížení $\leq 1\%$ AF je v tabulce č. 8. Označení pacienti jsou mimo tento konfidenční interval.

Tabulka č.7

	HOLTER	SRDEČNÍ MONITOR $> 1\%$		
PACIENT	SOUČET ČASŮ EPIZOD AF (min)	SOUČET ČASŮ EPIZOD AF (min)	Dolní interval	Horní interval
AFB 001-001	190	229	142,5	237,5
AFB 001-002	76	66	57,0	95,0
AFB 001-003	650	710	487,5	812,5
AFB 001-004	590	615	442,5	737,5
AFB 001-005	349	405	261,75	436,25
AFB 001-006	902	1029	676,5	1127,5
AFB 001-007	77	96	57,75	96,25
AFB 001-008	316	281	237,0	395,0
AFB 001-009	289	358	216,75	361,25
AFB 001-010	201	250	150,75	251,25
AFB 001-011	513	500	384,75	641,25
AFB 001-012	101	174	75,75	126,25
AFB 001-013	31	38	23,25	38,75
AFB 001-014	55	68	41,25	68,75
AFB 001-015	471	515	353,25	588,75
AFB 001-016	115	120	86,25	143,75
AFB 001-017	249	230	186,75	311,25
AFB 001-018	310	381	232,5	387,5
AFB 001-019	532	662	399	665,0
AFB 001-020	90	79	67,5	112,5
AFB 001-021	35	59	26,25	43,75
AFB 001-022	185	217	138,75	231,25
AFB 001-023	264	301	198,0	330,0
AFB 001-024	67	59	50,25	83,75
AFB 001-025	639	685	479,25	798,75

Tabulka č. 8

	HOLTER	SRDEČNÍ MONITOR ≤ 1%		
PACIENT	SOUČET ČASŮ EPIZOD AF (min)	SOUČET ČASŮ EPIZOD AF (min)	Dolní interval	Horní interval
AFB 001-001	11,5	13,0	8,625	14,375
AFB 001-002	9,0	14,0	6,75	11,25
AFB 001-003	10,0	11,0	7,5	12,5
AFB 001-004	6,5	8,0	4,875	8,125
AFB 001-005	14,0	14,5	10,5	17,5
AFB 001-006	3,5	4,0	2,625	4,375
AFB 001-007	8,5	10,5	6,375	10,625
AFB 001-008	13,5	13,0	10,125	16,875
AFB 001-009	10,5	13,0	7,875	13,125
AFB 001-010	11,0	13,5	8,25	13,75
AFB 001-011	9,0	10,0	6,75	11,25
AFB 001-012	13,5	16,0	10,125	16,875
AFB 001-013	12,0	14,0	9,0	15,0
AFB 001-014	9,0	9,0	6,75	11,25
AFB 001-015	11,0	13,0	8,25	13,75
AFB 001-016	8,5	12,5	6,375	10,625
AFB 001-017	14,0	13,5	10,5	17,5
AFB 001-018	13,0	14,5	9,75	16,25
AFB 001-019	7,0	10,0	5,25	8,75
AFB 001-020	10,5	12,0	7,875	13,125
AFB 001-021	11,0	13,5	8,25	13,75
AFB 001-022	5,5	8,0	4,125	6,875
AFB 001-023	8,0	10,0	6,0	10,0
AFB 001-024	12,0	14,0	9,0	15,0
AFB 001-025	13,0	14,0	9,75	16,25

5.1.2.2 Výkonnost funkce detekce epizod

Detekce epizod byla hodnocena za použití všech epizod síňových arytmii detekovaných a uložených v paměti implantátu. Pro analýzu výkonnosti byly použity jednak všechny detekované epizody a dále epizody delší než 2 min. Dle protokolu studie se pro statistické zpracování používaly následující parametry:

Citlivost detekce epizod na pacienta

Pozitivní předpovědní hodnota detekce na pacienta

Specifická detekce epizod

Tyto hodnoty byly vypočítány pro každého pacienta individuálně, jak pro všechny epizody, tak i pro epizody delší než 2 minuty. Na závěr byly vypočítány průměrné hodnoty těchto parametrů. Výsledky jsou vyjádřeny v tabulce č.9. a č.10.

Tabulka č.9

PACIENT	Citlivost detekce	PPV	Specificita
Epizody AF > 2 min			
CZ 001-001	1,00	0,85	0,67
CZ 001-002	1,00	0,85	0,40
CZ 001-003	0,98	0,91	0,80
CZ 001-004	0,96	0,86	0,69
CZ 001-005	0,95	0,93	0,67
CZ 001-006	0,95	0,95	0,80
CZ 001-007	1,00	1,00	1,00
CZ 001-008	0,97	0,92	0,69
CZ 001-009	0,98	0,96	0,80
CZ 001-010	0,97	0,92	0,67
CZ 001-011	1,00	0,94	0,71
CZ 001-012	0,95	0,92	0,67
CZ 001-013	0,97	0,91	0,50
CZ 001-014	1,00	0,94	0,67
CZ 001-015	1,00	1,00	1,00
CZ 001-016	0,95	0,91	0,50
CZ 001-017	0,98	0,93	0,60
CZ 001-018	0,97	0,97	0,88
CZ 001-019	1,00	1,00	1,00
CZ 001-020	0,94	0,89	0,60
CZ 001-021	0,97	0,92	0,57
CZ 001-022	1,00	0,95	0,75
CZ 001-023	0,91	0,81	0,44
CZ 001-024	0,93	0,91	0,56
CZ 001-025	1,00	1,00	1,00
Průměr	0,97	0,93	0,70

Tabulka č.10

PACIENT	Citlivost detekce.	PPV	Specifická
Všechny epizody			
CZ 001-001	1,00	0,85	0,67
CZ 001-002	1,00	0,81	0,33
CZ 001-003	0,98	0,79	0,61
CZ 001-004	0,96	0,77	0,56
CZ 001-005	0,95	0,83	0,43
CZ 001-006	0,95	0,90	0,67
CZ 001-007	1,00	0,91	0,50
CZ 001-008	0,97	0,83	0,48
CZ 001-009	0,98	0,96	0,80
CZ 001-010	0,97	0,85	0,50
CZ 001-011	1,00	0,88	0,56
CZ 001-012	0,95	0,83	0,46
CZ 001-013	0,97	0,86	0,38
CZ 001-014	1,00	0,83	0,40
CZ 001-015	1,00	0,67	0,20
CZ 001-016	0,95	0,83	0,33
CZ 001-017	0,98	0,84	0,35
CZ 001-018	0,97	0,85	0,58
CZ 001-019	1,00	1,00	1,00
CZ 001-020	0,94	0,74	0,33
CZ 001-021	0,97	0,83	0,36
CZ 001-022	1,00	0,72	0,27
CZ 001-023	0,91	0,70	0,31
CZ 001-024	0,93	0,80	0,33
CZ 001-025	1,00	0,93	0,67
Průměrné hodnoty	0,97	0,83	0,48

5.2 Studie VISIT

5.2.1 Statistické vyhodnocení variability amplitudy R-vlny

Při posuzování variability dvou signálů v čase byly zvoleny dva okamžiky – 6 a 12 měsíců po operaci. K porovnání byl použit dvouvýběrový F-test pro porovnání výběrových rozptylů. Výsledek je v následující tabulce:

Dvouvýběrový F-test pro rozptyl 6 a 12 měsíců

	6 měsíců	12 měsíců
Stř.		
hodnota	0,918	0,99
Rozptyl	0,055791837	0,042143
Pozorování	50	50
Rozdíl	49	49
F	1,323874092	
P(F<=f) (1)	0,164684797	
F krit (1)	1,607289464	

Hodnota testového kritéria 1,32 v porovnání s kritickou hodnotou 1,6 dokládá, že nelze tvrdit, že variabilita těchto dvou souborů se liší.

Pro porovnání hodnot R-vlny před implantací a po ní je vhodné použít dvouvýběrový párový t-test, který hodnotí, zda rozdíly mezi jednotlivými okamžiky jsou signifikantní. Hodnoty směrodatné odchylky a průměru můžeme nalézt v následující tabulce č.11.

Tabulka č.11

	VECTOR CHECK	SRDEČNÍ MONITOR	1 M	6 M	9 M	12 M
Směrodatná odchylka	0,22	0,20	0,20	0,24	0,19	0,21
Průměr	0,69	0,86	1,12	0,92	0,98	0,99

K vyhodnocení může sloužit následující tabulka č.12 testových kritérií testů pro jednotlivé dvojice. Výrazné záporné hodnoty znamenají, že došlo ke zvýšení hodnoty mezi těmito okamžiky, výrazné kladné hodnoty naopak signalizují snížení. Hodnoty kolem nuly (přibližně od -2 do 2) lze interpretovat, jako shodné.

Tabulka č.12

	VECTOR CHECK	SRDEČNÍ MONITOR	1 M	6 M	9 M	12 M
VECTOR CHECK	Xxx	-4,48	-10,03	-5,00	-7,30	-6,80
SRDEČNÍ MONITOR		Xxx	-9,92	-1,61	-3,39	-4,39
1 M			xxx	6,34	4,71	3,97
6 M				xxx	-2,26	-2,98
9 M					xxx	-0,47
12 M						Xxx

Z obou tabulek je zřejmé, že porovnáme-li hodnoty před operací a jakékoliv hodnoty po ní, pak zjistíme, že došlo ke zvýšení, a to ke zvýšení výraznému. I srovnání ihned po operaci s ostatními okamžiky dává stejný závěr, tedy hodnoty rostou. V prvním měsíci po operaci dochází k výraznému nárůstu, který je následně v dalších obdobích korigován na průměrné úrovni těsně nad 0,9. Hodnoty mezi 6. – 12. měsícem se liší jen velmi málo a zejména hodnoty v 9. a 12. měsíci lze považovat za shodné. Je tedy možné tvrdit, že po rozkolísání bezprostředně po operaci dochází k ustálení hodnot.

5.2.2 Statistické vyhodnocení interpretovatelnosti R-vlny vzhledem k zatížení signálu šumem

Jako užitečný signál jsem hodnotil všechny záznamy, které vedly k označení epizody jako arytmie bez rozlišení zda se jednalo o arytmií síňovou nebo komorovou. Jako nehodnotitelné pak všechny epizody, které vykazovaly jev oversensingu nebo undersensingu. Statistické zhodnocení je uvedeno v tabulce č.13.

Tabulka č.13

	SOUČET ČASŮ OVERSENSINGU	SOUČET ČASŮ UNDERSENSINGU	SOUČET ČASŮ INTERPRETOVATELNÉ R-VLNÝ	% INTERPRETOVATELNÉHO SIGNÁLU
Mediány	3,50	5,00	1427,50	99,10
Průměr	6,18	7,58	1426,24	99,03

Dále jsem statisticky hodnotil parametry, které kvantifikují schopnost implantabilního monitoru detekovat srdeční signál v takové kvalitě, aby bylo možné uplatnit další již popsane algoritmy k vyhodnocení typu arytmie. Tato data jsou sumarizována v tabulce č.14.

Tabulka č.14

PARAMETR	HODNOTA
T _{DI}	99%
Sn	98%
PPV ^a	99%

a) Medián pozitivní předpovědní hodnoty R-vlny na pacienta

6 ZÁVĚR

Disertační práce komplexně zpracovává problematiku implantabilních srdečních monitorů nejnovější generace speciálně zaměřených na diagnostiku síňových arytmií. Shrnuje data, která byla shromážděna jako součást dvou celoevropských multicentrických studií XPECT a VISIT. V práci analyzuji data, která vznikla na pracovišti akutní kardiologie nemocnice Na Homolce, která byla vybrána jako jediná v České republice. Takže i práce, kterou předkládám, je v této souvislosti unikátní i rozsahem mnou zpracovávaných dat. Je nutno poznamenat, že studie je vždy prací kolektivní, ale v mé kompetenci byla analýza srdečního signálu z různých pohledů včetně sběru dat a toto jsem zpracovával zcela samostatně. Práce lékaře spočívala ve sběru pouze anamnestických dat pacienta a samozřejmě v chirurgické části a to implantací srdečního monitoru, případně změnou medikace.

Soubor dat nabízí komplexní pohled na možnosti subkutánních srdečních monitorů od fáze předimplantační až po jednorocní sledování detekčních vlastností a klasifikací srdečních arytmií s velkým důrazem na analýzu síňových tachyarytmií. Na základě takto vytvořeného souboru, který byl analyzován dle protokolů studií, lze učinit následující závěry.

Nejdůležitější je ten, že implantabilní srdeční monitor REVEAL[®] XT splňuje očekávání vývojového pracoviště firmy MEDTRONIC v tom smyslu, že je schopen detekovat a analyzovat srdeční signály s přesností předepsanou protokoly studií. Je tedy vhodný ke klinickým aplikacím dlouhodobé monitorace srdečního rytmu, jak v oblasti komorových, tak i síňových arytmií.

Studie XPECT prokázala, že detekční algoritmus, který je aplikován v implantovaných přístrojích, je schopen detekovat fibrilaci síní s mírou shody 92% respektive 96 % dle procenta zatížení algoritmu. Klasifikovat typy arytmií algoritmus dokáže s přesností 97%, což je zcela dostatečné pro sledování úspěšnosti ablačních technik. U předcházejících modelů se tato hodnota pohybovala od 72% do 92% dle denní zátěže detekčního algoritmu. Určitá nepřesnost v klasifikaci arytmií se projevila převážně v oblasti rozpoznávání síňové tachykardie a síňové fibrilace. Využívání Lorenzových map prokázalo svou funkčnost, ale z pohledu velké variability síňových arytmií docházelo k jistým chybám falešného zařazení síňové tachykardie pod obraz síňové fibrilace. Přesnost detekčního algoritmu je však do velké míry závislá na kvalitě a stabilitě zachyceného srdečního signálu. Tento aspekt je analyzován ve studii VISIT, která se zabývá stabilitou a mírou interpretovatelnosti signálu a to v čase od implantace až po dobu jednoho roku. Prokázal jsem, že s rostoucím časem po implantaci (od 6

měsíců) nelze variabilitu signálu považovat za rozdílnou (p-value 0,16), ale lze pozorovat zvýšení jednotlivých hodnot z průměrné hodnoty 0,86 (hodnota srdečního monitoru) až k hodnotám nad 0,9 (více, než 6 měsíců po operaci), což lze interpretovat jako signifikantní nárůst (p-value < 0,001). Uvážíme-li tedy výsledky obou studií, můžeme učinit závěr, že vyhodnocené arytmie v trvání do 2 minut jsou zatíženy větší nepřesností v klasifikaci zachycené arytmie. Nejlepší obraz nám dávají parametry specifity a citlivosti záchytu síňové fibrilace. Bereme-li v úvahu jak všechny zachycené epizody, tak epizody delší než 2 minuty, u obou skupin se citlivost nezměnila (0,97 pro oba typy). Výrazně se však zvýšila specifita detekovaných epizod u skupiny, kde epizody s trváním síňové fibrilace jsou delší než 2 minuty (z hodnoty 0,48 na 0,7). Zvláštní pozornost je nutno věnovat pacientům se zvýšenou pohybovou aktivitou. Detekční algoritmus je u těchto pacientů více zatížen signálem rušeným myopotenciály a paměť srdečního monitoru se rychle plní neadekvátně vyhodnocenými arytmiemi. Nepříznivým důsledkem je skutečnost, že při vyčerpání kapacity paměti jsou detekované epizody popsány pouze v textové podobě bez grafického záznamu arytmie. Tím se snižuje vypovídající hodnota epizody, protože nelze bez reálného signálu arytmií spolehlivě analyzovat. Stejná situace se nabízí u pacientů s dobou od implantace kratší než 6 měsíců. Řešením u popsanych skupin pacientů je častější ambulantní kontrola vhojování implantátu se současnou archivací zachycených epizod na paměťové medium, které je součástí pacientovy dokumentace.

Další otázkou, na kterou měly studie odpovědět, je funkčnost zcela nového mapovacího nástroje VECTOR CHECK. Tento prvek v procesu implantace srdečního monitoru se ukázal jako velmi prospěšný a výsledky, které jsem analyzoval, potvrzují záměr zjednodušit ale i zpřesnit výběr pozice implantátu tak, aby již od okamžiku implantace a zahájení monitorace srdečního rytmu bylo možno dosáhnout optimálních výsledků s limitacemi, které byly již uvedeny. Dle statistického vyhodnocení, ale i ze zkušeností při testování systému, lze dokumentovat určitý nárůst hodnot P-vlny (p-value < 0,001) a R-vlny (p-value 0,003) mezi hodnotami VECTOR CHECK a srdečního monitoru. V obou případech systém VECTOR CHECK částečně podhodnocoval. Při měření amplitudy obou stěžejních charakteristik EKG signálu po implantaci došlo ke zvýšení naměřených hodnot u P-vlny u 68 % pacientů a u R-vlny u 52 %. Je zřejmé, že měření signálu systémem VECTOR CHECK je zatíženo větším vlivem artefaktů, které pochází ze samotného principu povrchového snímání srdečního signálu. Lze tedy uzavřít, že při dodržení doporučení výrobcem akceptovat pozici se srdečním signálem R-vlny větším jak 0,3 mV je systém VECTOR CHECK naprosto

spolehlivý, časově nenáročný a lze ho velmi úspěšně aplikovat před každou implantací subkutánního srdečního monitoru.

Při použití všech dat, která jsem během vyhodnocování studií získal, lze učinit závěr, že implantabilní srdeční monitor REVEAL[®] XT dokáže s velkou přesností detekovat a správně klasifikovat jednotlivé formy srdečních arytmií. Z analyzovaných patientských dat pro další generaci software vyplývají následující doporučení.

Velmi důležitým prvkem celého detekčního a klasifikačního algoritmu je získat kvalitní srdeční signál a zde vidím největší rezervy implantabilního srdečního monitoru. Vhodnou filtrací signálu ukládat do paměti implantátu pouze vzorky eliminované od vlivu myopotenciálů a elektromagnetické interference a tím již na začátku rozhodovacího procesu vytvořit předpoklady pro přesnější klasifikaci převážně síňových arytmií, které jsou na kvalitě detekovaného signálu velmi závislé. Dalším prvkem, který významným způsobem zkvalitní klinické využití srdečních monitorů, je zvýšení kapacity paměti převážně v automaticky detekovaných epizodách. V případech síňové fibrilace pacient většinou nepociťuje významné obtíže a tak využití patientského aktivátoru není příliš aktivní a paměť vyhrazená pro tuto variantu zůstává nevyužita. Navrhované řešení je, jak jsem uvedl, v rozšíření celkové kapacity paměti nebo flexibilní využívání současné kapacity. Posledním doporučením, vyplývajícím z této práce, je doplnit systém srdeční monitorace dálkovým přenosem dat mezi pacientem a centrem, kde jsou vyhodnocována pacientova data a lze je okamžitě archivovat. Tím nedojde ke ztrátě důležitých informací o srdečním rytmu pacienta vlivem přeplněné kapacity a sníží se tím požadavek na rostoucí kapacitu paměti implantátu.

Soubor uvedených doporučení by mohl posunout již tak velké klinické využití analyzovaného systému monitorace srdečního rytmu REVEAL[®] XT do pozice, která odpovídá současné úrovni zobrazovacích a terapeutických možností moderní kardiologie.

7 LITERATURA

- [1] GO AS, HYLEK EM, PHILIPS KA, CHANG Y, HENAULT LE, SELBY JV, ET AL: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implication for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. JAMA 2001; 285: 2370-2375
- [2] AMERICAN HEART ASSOCIATION. Heart disease and stroke statistics – 2003 update Dallas: American Heart Association , 2002
- [3] FEINBERG WM, BLACKSHEAR JL, LAUPACIS A, KRONMAL R, HART RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. Arch Intern Med 1995; 155: 469-473
- [4] BENJAMIN EJ, LEVY D, VAZIRI SM, D'AGOSTINO RB, BELANGER AJ, WOLF PA. Independent Risk Factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham Heart Study. JAMA 1994; 271: 840-844
- [5] PSATY BM, MANOLIO TA, KULLER LH, KRONMAL RA, CUSHMAN M, FRIED LP, ET AL. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation 1997; 96: 2455-2461
- [6] MORBIDITY AND MORTALITY: 2002 Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. Washington, DC: United States Public Health Service, National Institute of Health, 2002
- [7] PHILLIPS SJ, WHISNANT JP, OFALLON WM, FRYE RL. Prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus in residents of Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1990; 65: 344-359
- [8] WOLF PA, DAWBER TR, THOMAS HE JR, KANDEL WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. Neurology 1978; 28: 973-977
- [9] FEINBERG WM, BLACKSHEAR JL, LAUPACIS A, KRONMAL R, HART RG. Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 1995; 155: 469-473
- [10] FUSTER V, RYDEN LE, ZWINGER RW, ET AL. Practice Guidelines, European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). North American Society of Pacing and Electrophysiology.

ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 2001;104(17):2118-2150

- [11] REVEAL[®] PLUS 9526, Insertable Loop Recorder System, Technical Manual, Medtronic, Inc. 2001.
- [12] REVEAL[®] XT 9529, Insertable Cardiac Monitor, Technical Manual, Medtronic, Inc. 2008.
- [13] RIEGER, G. XPECT, Clinical Investigation Plan, Version 1, 2007.
- [14] BECKERS, F. VISIT, Clinical Investigation Plan, Version 1, 2007.
- [15] REVEAL[®] XT 9529, Insertable Cardiac Monitor, Clinician Manual, 2007.
- [16] Holčík, J. R. Diagnostika srdce. In Elektronické přístroje v lékařství. Praha: ACADEMIA 2006, str. 89-93

Curriculum Vitae

Ing. Roman VOPÁLKA

Datum narození: 8.4.1959

Vzdělání: 1974 - 1978 SPŠD Masná ul. Praha 2
1978 – 1983 ČVUT Fakulta elektrotechnická
1985 – 1989 Specializační kurz u ILF – biomedicínská kybernetika
2006 Registrace Ministerstva zdravotnictví pro funkci klinického inženýra

Praxe: 1984 – 1985 Všeobecná fakultní nemocnice, Karlovo nám., klinika anesteziologie a resuscitace
1986 – 1989 Fakultní nemocnice Na Bulovce, gynekologicko-porodnická klinika
1989 – 2007 Nemocnice Na Homolce, oddělení zdravotnické techniky jako klinický specialista
2007 Nemocnice Na Homolce, kardiocentrum jako klinický specialista

Jazykové znalosti: Anglický jazyk aktivně i pasivně