

MASARYKOVA UNIVERZITA  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA

**Hodnocení krátkodobých změn srdeční frekvence  
a krevního tlaku u pacientů s esenciální arteriální  
hypertenzí**

DISERTAČNÍ PRÁCE  
**MUDr. Petr Fráňa**

II. interní klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně  
Odborný školitel: Doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Brno, 2007

# **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracoval samostatně pod vedením doc. MUDr. Miroslava Součka, CSc. a v seznamu literatury jsem uvedl všechny použité literární a odborné zdroje.

Brno, 2007

MUDr. Petr Fráňa

## Poděkování

Rád bych poděkoval svému školiteli doc. MUDr. Miroslavu Součkovi, CSc.  
za odborné vedení v celém průběhu mého postgraduálního studia,

ing. Josefu Halámkovi, CSc. a ing. Pavlu Jurákovi, CSc.  
za neocenitelnou pomoc při získávání a zpracovávání dat,

MUDr. Tomáši Károvi, PhD., ing. Jiřímu Nykodýmovi a ing. Pavlu Leinveberovi  
za pomoc při měření a podnětné připomínky při sestavování této práce.

## **Věnování**

Tuto práci bych chtěl věnovat své ženě Janě a svým dvěma synům Martinovi a Jakubovi, jako poděkování za jejich velkou podporu a toleranci.

# Obsah

|  |           |
|--|-----------|
| Obsah.....   | 5         |
| Použité zkratky a symboly.....   | 7         |
| Souhrn.....  | 9         |
| <b>1. Úvod.....</b>  | <b>11</b> |
| 1.1. Etiopatogeneze esenciální arteriální hypertenze.....                        | 11        |
| 1.2. Autonomní nervový systém a jeho podíl při vzniku esenciální hypertenze..... | 12        |
| 1.3. Možnosti hodnocení (dys)funkce autonomního nervového systému.....           | 17        |
| 1.3.1. Srdeční frekvence.....  | 19        |
| 1.3.2. Variabilita srdeční frekvence.....  | 20        |
| 1.3.2.1 Faktory ovlivňující variabilitu srdeční frekvence .....                  | 22        |
| 1.3.2.2. Metody hodnocení variability srdeční frekvence.....                     | 24        |
| 1.3.3. Variabilita krevního tlaku.....   | 26        |
| 1.3.4. Baroreflexní senzitivita.....   | 27        |
| 1.3.4.1. Vysokotlaké a nízkotlaké baroreflexy.....                               | 27        |
| 1.3.4.2. Interakce nízkotlakých a vysokotlakých baroreflexních systémů .....     | 28        |
| 1.3.4.3. Hodnocení baroreflexní senzitivity.....                                 | 30        |
| 1.3.5. Fázový posun mezi signály TK a SF.....                                    | 32        |
| 1.3.6. Vliv dýchání na autonomní nervový systém.....                             | 34        |
| <b>2. Cíle práce.....</b>  | <b>37</b> |
| <b>3. Metodika.....</b>  | <b>38</b> |
| 3.1. Soubory hodnocených subjektů .....  | 38        |
| 3.2. Protokol měření.....  | 39        |
| 3.3. Měření a zaznamenávání signálů.....   | 41        |
| 3.4. Analýza a zpracování naměřených dat .....                                   | 42        |
| 3.5. Statistické vyhodnocení.....  | 45        |
| <b>4. Výsledky.....</b>  | <b>46</b> |
| 4.1. Klidová měření vleže .....  | 46        |
| 4.1.1. Spontánní dechová frekvence.....  | 46        |
| 4.1.2. Excitace řízeným dýcháním s frekvencí 6 dechů/minutu (0.1 Hz).....        | 47        |
| 4.1.3. Excitace řízeným dýcháním s frekvencí 20 dechů/minutu (0.33 Hz).....      | 48        |
| 4.2. Test na nakloněné rovině s řízeným dýcháním.....                            | 50        |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.2.1. Test na nakloněné rovině s řízeným dýcháním 6 dechů/minutu - ustálený stav při vertikalizaci.....        | 50        |
| 4.2.2. Test na nakloněné rovině s řízeným dýcháním 6 dechů/minutu – změny parametrů (excitace – baseline).....  | 51        |
| 4.2.3. Test na nakloněné rovině s řízeným dýcháním 20 dechů/minutu - ustálený stav při vertikalizaci.....       | 53        |
| 4.2.4. Test na nakloněné rovině s řízeným dýcháním 20 dechů/minutu – změny parametrů (excitace – baseline)..... | 54        |
| 4.3. Početní test.....  | 56        |
| 4.3.1. Početní test - ustálený stav při excitaci psychickou zátěží.....   | 56        |
| 4.3.2. Početní test – změny parametrů (excitace – baseline).....  | 57        |
| 4.4. Zátěžový test.....   | 59        |
| 4.4.1. Zátěžový test - ustálený stav při excitaci fyzickou zátěží.....  | 59        |
| 4.4.2. Zátěžový test - změny parametrů ( excitace – baseline).....  | 60        |
| 4.5. Shrnutí výsledků.....  | 62        |
| <b>5. Diskuze.....</b>  | <b>63</b> |
| <b>6. Závěr.....</b>  | <b>73</b> |
| <b>7. Literatura.....</b>   | <b>74</b> |
| <b>Publikační činnost autora.....</b>   | <b>85</b> |

## Použité zkratky a symboly

|       |   |
|-------|---|
| ACTH  | Adrenokortikotropní hormon  |
| ANS   | Autonomní nervový systém  |
| BPV   | Variabilita krevního tlaku  |
| BRS   | Baroreflexní senzitivita  |
| BRSes | Baroreflexní senzitivita počítaná přes vzájemnou korelaci           |
| CNS   | Centrální nervový systém  |
| CO    | Srdeční výdej   |
| d/m   | Dechů za minutu   |
| DTK   | Diastolický krevní tlak   |
| DVRhf | Variabilita diastolického krevního tlaku v HF pásmu                 |
| DVRlf | Variabilita diastolického krevního tlaku v LF pásmu                 |
| EH    | Esenciální arteriální hypertenze                                    |
| EKG   | Elektrokardiograf/elektrokardiogram                                 |
| FI    | Fáze mezi systolickým krevním tlakem a srdeční frekvencí v LF pásmu |
| FIVR  | Variabilita FI  |
| FFT   | Rychlá Fourierova transformace                                      |
| Hz    | Herz  |
| HF    | Vysokofrekvenční pásmo spektra                                      |
| HRV   | Variabilita srdeční frekvence                                       |
| HRVhf | Variabilita srdeční frekvence v HF pásmu                            |
| HRVlf | Variabilita srdeční frekvence v LF pásmu                            |
| ICHS  | Ischemická choroba srdeční  |
| LED   | Světlo emitující dioda  |
| LF    | Nízkofrekvenční pásmo spektra                                       |
| mm Hg | Milimetr rtuti  |
| ms    | Milisekunda   |
| MSNA  | Aktivita sympatických nervů kosterního svalstva                     |
| NA    | Noradrenalin  |
| NS    | Nesignifikantní   |
| NSS   | Náhlá srdeční smrt  |
| OSA   | Obstrukční spánková apnoe   |
| p     | Hladina statistické významnosti                                     |

|                   |  |
|-------------------|--|
| PT                | Pulzní tlak  |
| PVR               | Periferní cévní rezistence                               |
| RR                | Časová vzdálenost dvou po sobě jdoucích R-R kmitů na EKG |
| SANS              | Sympatický adrenergní nervový systém                     |
| SDNN              | Standardní odchylka variability RR intervalů             |
| SF                | Srdeční frekvence  |
| SNS               | Sympatický nervový systém                                |
| STK               | Systolický krevní tlak                                   |
| SVR <sub>hf</sub> | Variabilita systolického krevního tlaku v HF pásmu       |
| SVR <sub>lf</sub> | Variabilita systolického krevního tlaku v LF pásmu       |
| TK                | Arteriální krevní tlak                                   |
| TSH               | Tyreostimulační hormon                                   |
| VLF               | Velmi nízkofrekvenční pásmo spektra                      |



## Souhrn

Autonomní nervový systém hraje jednu z klíčových rolí v regulaci krevního oběhu a jeho abnormální funkce se podílí významnou měrou v časných fázích vzniku esenciální arteriální hypertenze.

Cílem naší práce bylo zhodnotit rozdíly v krátkodobých změnách srdeční frekvence a krevního tlaku mezi zdravými subjekty a skupinou pacientů s nově diagnostikovanou lehkou esenciální arteriální hypertenzí.

Vyšetřované soubory tvořilo 39 zdravých dobrovolníků (mužů/žen 28/11, věk  $29.5 \pm 8.7$ ) a 37 pacientů s nově diagnostikovanou lehkou esenciální arteriální hypertenzí (mužů/žen 23/14, věk  $31.7 \pm 9.2$ ) ve věkovém rozmezí 18-45 let. Všechny testované subjekty jsme důkladně informovali o předpokládaném průběhu vyšetřování a před vlastním zařazením jsme si vyžádali jejich informované souhlasy. Veškerá prováděná vyšetření a měření byla předem schválena lokální etickou komisí.

Protokol vyšetřování byl zvolen tak, aby zahrnoval jak klidové měření se spontánní dechovou frekvencí, tak i 4 různé typy excitací k hodnocení jejich vlivu na krátkodobé změny v cirkulaci: 1) řízené dýchání s dechovou frekvencí 6 a 20 dechů za minutu, 2) test na nakloněné rovině s řízenou dechovou frekvencí 6 a 20 dechů za minutu, 3) psychická zátěž, 4) fyzická zátěž.

Měření probíhala v Laboratoři pro výzkum řízení krevního oběhu, na I. interní kardiologické klinice ve FN u sv. Anny v Brně. Veškerá vyšetření byla zcela neinvazivní, prováděla se vždy ve stejnou dobu a za standardních podmínek. Pro záznam signálů byl použit velmi výkonný systém pracující na platformě Silicon Graphics - ANNALab MI-2 a vlastní software ScopeWin NI. V průběhu měření se kontinuálně a časově synchronizovaně zaznamenávaly signály EKG (bedside monitor model 90308, SpaceLabs Inc., Redmond, WA, USA), systémového krevního tlaku (Finapres 2300, Ohmeda, Louisville, CO, USA) a impedanční kardiografie (IC-1, Laboratoř pro výzkum řízení krevního oběhu a ÚPT AV ČR, Brno).

Následně byly pomocí off-line analýzy vyhodnoceny 5ti minutové úseky měření, reprezentující ustálené podmínky (vzhledem k frekvenci dýchání, poloze těla, psychické a fyzické zátěži). Výsledné parametry byly použity pro stanovení základních odlišností funkce autonomního nervového systému a rozdílů v krátkodobé regulaci krevního oběhu mezi oběma testovanými soubory.

Vlastní numerické zpracování probíhalo v prostředí MATLAB a zahrnovalo celkem 14 základních parametrů (např. srdeční frekvence, systolický a diastolický krevní tlak, pulzní tlak, variabilita srdeční frekvence, variabilita systolického a diastolického krevního tlaku, baroreflexní senzitivita, fázový posun mezi signály systolického krevního tlaku a srdeční frekvence, atd.). Vyhodnocovala se vždy střední hodnota a směrodatná odchylka jednotlivých parametrů ve skupině zdravých a hypertoniků. K hodnocení statistické významnosti rozdílů mezi oběma skupinami byl použit test ANOVA.

Přestože jsme při měření zaznamenali změny v celé řadě parametrů, z našich výsledků vyplývá, že pouze malou část z nich je možné jednoduše využít v klinické praxi k testování (dys)funkce autonomního nervového systému. K nejvýznamnějším rozdílům mezi skupinou zdravých subjektů a pacientů s lehkou esenciální arteriální hypertenzí jsme dospěli při vyšetření pomocí řízeného dýchání s frekvencí 6 dechů za minutu. Mezi oběma skupinami došlo ke zvýraznění klidových diferencí v hodnotě variability srdeční frekvence (HRV), navíc se demaskovaly významné rozdíly v nízkofrekvenčním pásmu variability srdeční frekvence (HRVlf) a hodnotě baroreflexní senzitivity (BRS). Všechny tři výsledné hodnoty (HRV, HRVlf a BRS) byly u hypertoniků významně nižší než u zdravých subjektů a rozdíly mezi oběma skupinami byly statisticky velmi významné. Ostatní excitační manévry (test na nakloněné rovině, psychická a fyzická zátěž) vedly pouze k ojedinělým statisticky významným rozdílům mezi oběma skupinami a jejich interpretace není jednoznačná.

Hodnocení krátkodobých změn srdeční frekvence (SF) a krevního tlaku (TK), jako markerů stability regulačních mechanismů řízení krevního oběhu, představuje jednu z nejvýznamnějších neinvazivních metod testování (dys)funkce autonomního nervového systému.

Nejefektivnější a v klinické praxi akceptovatelné je použití 5ti minutového měření SF a TK vleže s řízeným dýcháním o frekvenci 6 dechů za minutu, které nejlépe zvýrazňuje rozdíly mezi zdravými subjekty a pacienty s lehkou esenciální arteriální hypertenzí. Jedná se o plně neinvazivní a časově nenáročné vyšetření. Zjištěné rozdíly ve variabilitě srdeční frekvence a baroreflexní senzitivitě představují jednoduché parametry s velmi vysokou signifikancí již v časných fázích vzniku hypertenze.

Navrhuje proto zavedení protokolu hodnocení HRV, HRVlf a BRS při řízeném dýchání s frekvencí 6 dechů za minutu do běžné klinické praxe jako rutinní metody časně detekce dysfunkce autonomního nervového systému u rizikových pacientů.

# 1. ÚVOD

## 1.1. Etiopatogeneze esenciální arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze je jedním z hlavních rizikových faktorů urychleného rozvoje aterosklerózy, vzniku ischemické choroby srdeční (ICHS) a cerebrovaskulárních příhod. Svou prevalencí 35% v dospělé populaci, se zřetelným nárůstem prevalence ve vyšších věkových skupinách, představuje jakousi neinfekční epidemii a tím i závažný zdravotnický a ekonomický problém současnosti.

Zatímco v léčbě hypertenze bylo v posledních desetiletích dosaženo velkého pokroku, etiopatogeneze esenciální hypertenze (EH) zůstává stále nedostatečně objasněna, přestože zahrnuje více jak 90% všech hypertoniků. Je to dáno jistě tím, že esenciální hypertenze je multifaktoriálním onemocněním, na jehož vzniku se podílí řada mechanismů genetických, faktorů zevního prostředí a poruch endogenních regulačních procesů (Tab. 1). Vzájemné interakce různých etiopatogenetických mechanismů se mohou ve své výsledku projevit patologickým zvýšením krevního tlaku.

**Tabulka 1.** Přehled etiopatogenetických mechanismů, které se účastní při vzniku esenciální arteriální hypertenze. (Upraveno podle Horký K. Genetické aspekty hypertenze. Publikováno v Souček M, Kára T a spol. Klinická patofyziologie hypertenze. Grada Publishing, 2002).

|  |
|--|
| <b>Genetické faktory</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• s etnickými rozdílnostmi</li><li>• s geografickými rozdílnostmi</li><li>• s rodinnými rozdílnostmi</li></ul>  |
| <b>Faktory zevního prostředí</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• vyšší příjem sodíku, nižší příjem draslíku a vápníku</li><li>• nadměrný příjem kalorií a obezita</li><li>• nadměrná konzumace alkoholu</li><li>• nedostatečná fyzická aktivita</li><li>• opakující se stresové situace</li></ul>                        |
| <b>Poruchy endogenních regulačních mechanismů</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• nervových (CNS, sympatikus, baroreceptory)</li><li>• humorálních (vazopresorické a depresorické působky)</li><li>• renálních (exkretorické a endokrinní funkce)</li><li>• cévních (endoteliální dysfunkce, remodelace stěny)</li></ul> |

Riziko arteriální hypertenze nespočívá pouze ve zvýšení systémového TK, ale zejména v tom, že tento nárůst je provázen změnou regulace celého krevního oběhu a současně i narušením neuroendokrinní a metabolické rovnováhy organismu jako celku [1].

## **1.2. Autonomní nervový systém a jeho podíl při vzniku esenciální hypertenze**

Podle současných znalostí se zdá, že zvláště u mladších hypertoniků je hypertenze funkční poruchou a jednou z možných příčin může být porucha regulačních mechanismů řízení krevního tlaku. Klíčovou roli ve vzniku této regulační poruchy přitom hraje autonomní nervový systém [2-4]. Autonomní nervový systém (ANS) je hlavním řídicím systémem organismu – zastává jednak funkci regulační (reguluje činnost jednotlivých orgánů), jednak funkci integrační (koordinuje činnost jednotlivých orgánů navzájem). Kombinací regulačních a integračních funkcí představuje ANS hlavní regulační mechanismus, který udržuje integritu organismu jako celku. Z pohledu teorie systémů se jedná o otevřený dynamický regulační systém s vysokým stupněm vnitřní inteligence. Do jeho činnosti se promítá prakticky každá informace z vnitřního a vnějšího prostředí.

Autonomní nervový systém je mimo jiné unikátní svou schopností jak okamžité (vteřiny až minuty), tak i trvalé (dny až roky) kontroly krevního tlaku (TK). Porušení rovnováhy ANS hraje klíčovou úlohu v patofyziologii esenciální i sekundární hypertenze a přidružených metabolických abnormalit.

ANS se tradičně rozděluje na dvě základní části – sympatický a parasympatický systém. Standardně se potom mluví o sympatiku či parasympatiku jako celku. Tento přístup však není zcela správný, protože dnes již víme o existenci minimálně čtyř podsystémů sympatiku. I když spolu tyto subsystémy úzce spolupracují, každý zprostředkovává jiný typ regulace, a jejich funkce se proto liší (Tab. 2).

Teoreticky tak lze na základě dysfunkce ANS vysvětlit nejen zvýšení TK, ale i přítomnost neurohumorální a metabolické rozlady, která je pro hypertenzi typická. Změna funkce cévní stěny a aktivity neurohumorálních působků, která přispívá k fixaci hypertenze, je pravděpodobně důsledkem těchto pochodů. Logickou otázkou je, co způsobuje dysfunkci ANS. Kromě genetických faktorů (regulační geny) bude mít pravděpodobně rozhodující vliv především změna životního prostředí a chronický kumulativní stres. Právě chronický stres je nový fenomén, který se vyskytuje od druhé poloviny dvacátého století. Opakující se stres vede k chronické stimulaci nervového systému, kde dochází k registraci těchto podnětů a jejich kumulaci. Složitým a doposud ne zcela jasným mechanismem vede kumulativní stres

k porušení funkce ANS s následnou neurohumorální rozladou organismu, což potvrdila řada domácích i zahraničních prací [5-9].

**Tabulka 2.** Základní struktura a funkce ANS. (Upraveno podle Souček M, Kára T a spol. Klinická patofyziologie hypertenze. Praha, Grada Publishing, 2002).

| <b>SYMPATICKÝ NERVOVÝ SYSTÉM</b>                      |                                 |   |
|---|---------------------------------|---|
| <b>Podsystem</b>                                      | <b>Mediátor</b>                 | <b>Hlavní účinek</b>  |
| sympatický adrenergní nervový systém (SANS)           | noradrenalin                    | vzestup srdečního výdeje, vazokonstrikce, stimulace uvolnění reninu, retence vody a natria, metabolické účinky                  |
| system renin-angiotenzin                              | angiotenzin II                  | vazokonstrikce, uvolnění reninu, stimulace SANS   |
| sympatický cholinergní nervový systém (SCHNS)         | acetylcholin                    | vazodilatace v kosterních svalech a v játrech, stimulace dřeně nadledvin, erekce  |
| cirkulující katecholaminy                             | adrenalin                       | vzestup srdečního výdeje, vazodilatace v kosterních svalech a v játrech, částečná stimulace uvolnění reninu, metabolické účinky |
| sympatický nonadrenergní noncholinergní systém        | oxid dusnatý                    | vazodilatace  |
| <b>PARASYMPATICKÝ NERVOVÝ SYSTÉM</b>                  |                                 |   |
| <b>Podsystem</b>                                      | <b>Mediátor</b>                 | <b>Hlavní účinek</b>  |
| prozatím je znám pouze jeden systém                   | acetylcholin                    | antagonizuje účinky SANS a cirkulujících katecholaminů, modulační vliv na CNS   |
| <b>OSTATNÍ AUTONOMNÍ NERVOVÉ SYSTÉMY</b>              |                                 |   |
| <b>Podsystem</b>                                      | <b>Mediátor</b>                 | <b>Hlavní účinek</b>  |
| nonadrenergní noncholinergní autonomní nervový systém | vazoaktivní intestinální peptid | bronchodilatace   |

Vlivem chronického stresu dochází v hypotalamu k poruše rovnováhy mezi tonem sympatiku a parasympatiku, zvyšuje se aktivita sympatického adrenergního nervového systému (SANS). Odtud je nadměrná aktivita SANS přenášena do dalších center v oblasti hypotalamo-hypofyzární soustavy a vede k nadměrné sekreci adrenokortikotropního hormonu (ACTH) a vasopresinu. Následný vzestup hormonů kůry nadledvin společně s uvolněním vazopresinu významně přispívá k elevaci hodnot systémového krevního tlaku. Pod přímým vlivem hypotalamu jsou také neurony, které vedou sympatické vzruchy do oblasti dřeně nadledvin, což způsobuje vzestup klidové hladiny cirkulujících katecholaminů. Již na úrovni hypotalamu tak může zvýšená sympatická stimulace vyvolat zvýšení klidových hodnot systémového krevního tlaku.

Z oblasti hypotalamu se zvýšená aktivita sympatiku přenáší do mozkového kmene, kde dochází ke stimulaci sympatických oblastí, které regulují činnost kardiovaskulárního systému [10]. Účinkem na srdce dochází ke zvýšení klidové srdeční frekvence, srdeční kontraktility, a tím zvýšení minutového srdečního výdeje (Obr. 1). Zvýšení systémového krevního tlaku je zpočátku korigováno pomocí vysokotlakých baroreceptorů, které jsou uloženy v oblasti karotických sinů a oblouku aorty. Baroreceptory hrají důležitou roli zejména pro krátkodobou regulaci krevního tlaku. Při vzestupu systémového tlaku dochází k reflexnímu zpomalení srdeční frekvence a k periferní vazodilataci [11]. Výsledkem je snížení systémového krevního tlaku. Trvá-li však nadměrné dráždění baroreceptorů delší dobu, dojde ke zmenšení jejich citlivosti, tzv. resettingu - stejné stimuly vedou k nižšímu poklesu krevního tlaku. Celý systém se tak nastaví na vyšší úroveň hodnot krevního tlaku, což je jeden z prvních kroků, ke kterému dochází při fixaci hypertenze. U esenciální hypertenze je však narušena i činnost nízkotlakých baroreceptorů.

Důležitou roli ve vzniku hypertenze má i narušení diurnálních rytmů kolísání TK a SF, které souvisí s chronickým stresem a následnou dysfunkcí ANS. Dysfunkce ANS vede k poruše fyziologie spánku, čímž nedochází k přirozenému poklesu krevního tlaku. Regulační systém tak nemůže nastavit svoje spodní limity, a dochází k další pozitivní zpětné vazbě. Dysfunkce ANS může mít za následek také vznik obstrukčních a centrálních spánkových apnoí s patologickou aktivací chemoreflexu a následným dalším vzestupem aktivity SANS. Současné poznatky základního výzkumu ukazují, že význam poruch dechového režimu ve spánku je v patofyziologii kardiovaskulárních onemocnění mnohem větší, než se doposud předpokládalo. Svědčí o tom i zjištění, že pacienti s obstrukční spánkovou apnoí (OSA) mají extrémně vysoké hodnoty sympatické aktivity [12].

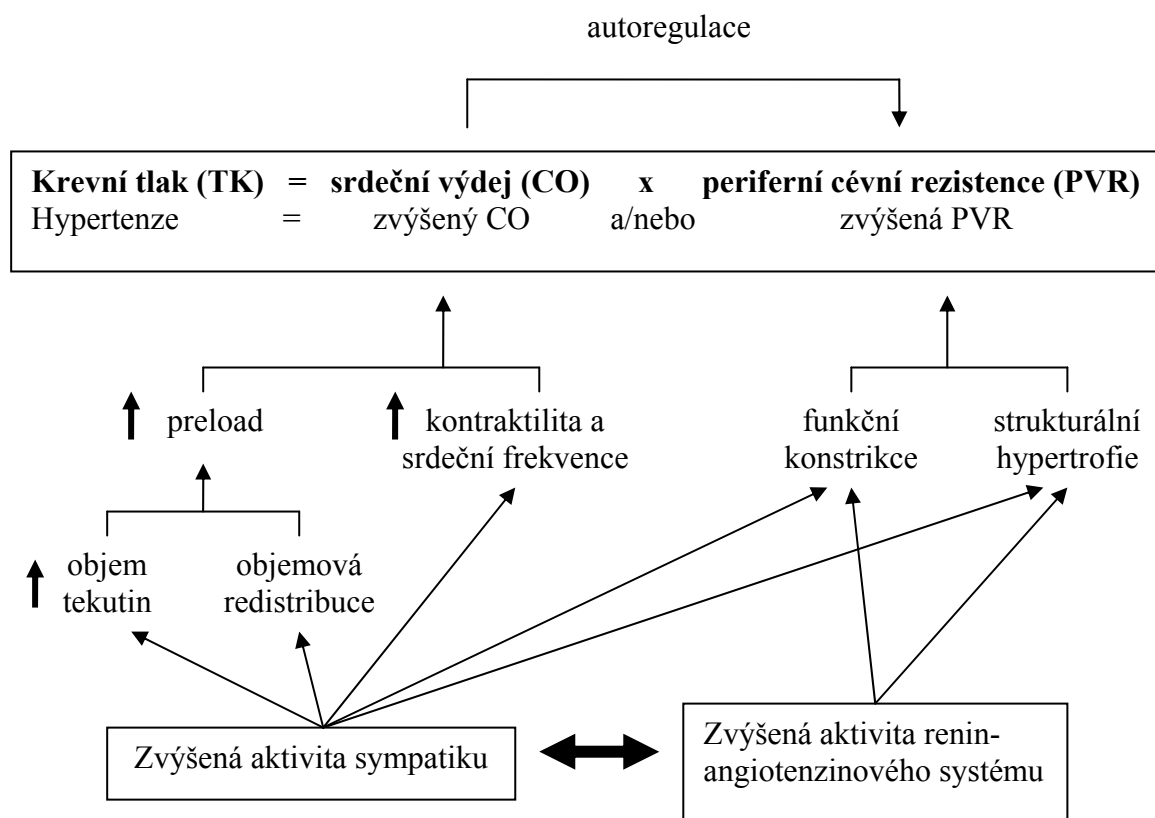
Působení chronické aktivace sympatiku na organismus je proto velmi komplexní a narušuje prakticky všechny systémy, které se podílejí na vzniku esenciální arteriální hypertenze. Zjednodušeně je lze rozdělit na čtyři základní účinky:

- cirkulační: zvýšení srdeční frekvence (SF), zvýšení kontraktility (kombinací obou faktorů zvýšení minutového srdečního výdeje), zvýšená periferní a renální vazokonstrikce;
- renální: zvýšení reabsorpce sodíku v ledvinách; zvýšení koncentrace angiotenzinu II (stimulace tvorby jeho prekursorů v ledvinách);
- metabolicko-endokrinní: zvýšení sekrece ACTH, tyreostimulačního hormonu (TSH), leptinu, narušení uvolňování hormonů řídících sexuální funkce; zvýšení hodnot cirkulujících katecholaminů (stimulace jejich uvolnění z nadledvin);

- lokální: zvýšení tkáňové produkce katecholaminů a angiotenzinu II.

Kombinací cirkulačních, renálních, metabolicko-endokrinních a lokálních účinků vzniká celá řada pozitivních zpětných vazeb, které vedou nejen k vzestupu TK, ale také například ke zvýšení agregability krevních destiček, zvýšení koagulačních vlastností krve, zvýšení glykemie, porušení citlivosti receptorů k inzulinu, narušení metabolismu a citlivosti receptorů k leptinu atd., se všemi důsledky, které z toho pro organismus vyplývají [13].

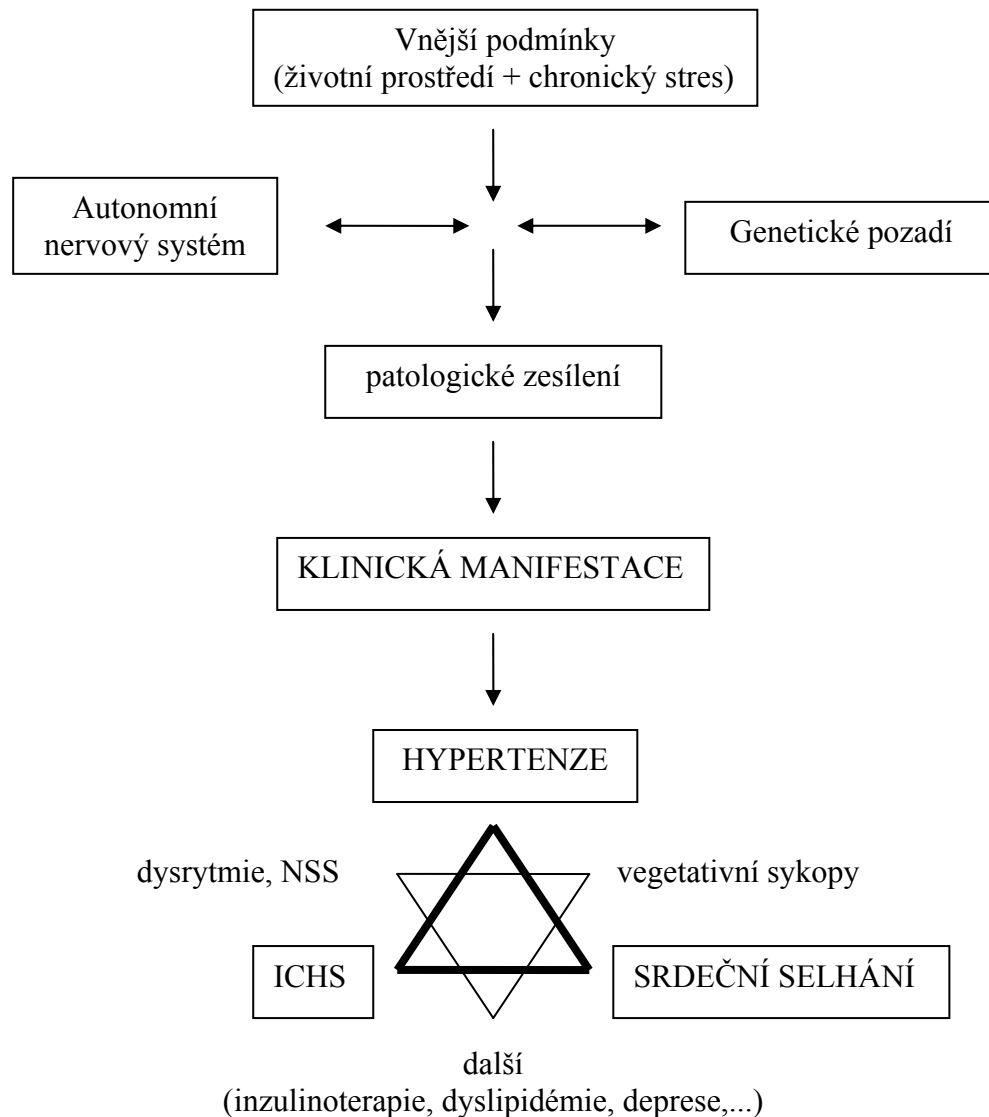
**Obrázek 1.** Hemodynamické důsledky zvýšené aktivity sympatiku. (Upraveno z Kaplan NM. Clinical Hypertension. Seventh edition ed: Williams&Wilkins, 1998).



Kromě kardiovaskulárních a metabolických onemocnění vede dysfunkce ANS podmíněná chronickým stresem i ke vzniku emočních poruch a depresí, které dále přispívají k progresi těchto onemocnění [14]. Působením změněných vnějších faktorů (životního prostředí a chronického stresu) dochází ke stimulaci autonomního nervového systému (ANS) a genetického pozadí. Mezi ANS a genetickým pozadím vznikají četné interakce. Je-li stimulace dostatečně silná a jedinec dostatečně vnímavý, může dojít k patologickému zesílení těchto interakcí, což následně vede ke vzniku a klinické manifestaci onemocnění (Obr. 2). Na

základě charakteru zevních stimulů, genetické výbavy jedince a intenzity stimulace ANS tak může dojít ke vzniku hypertenze, poruch srdečního rytmu, vegetativních synkop, ischemické choroby srdeční (ICHS), srdečního selhání či dalších onemocnění. Libovolné kombinace jsou přitom možné a jejich vznik pravděpodobně umožňuje další zesílení účinku pozitivních zpětných vazeb. Hypertenze, ischemická choroba srdeční a srdeční selhání v tomto schématu zcela záměrně tvoří tři vrcholy rovnostranného trojúhelníku, což znázorňuje těsnou patofyziologickou provázanost těchto jednotek [15].

**Obrázek 2.** Kombinované působení vnějších podmínek, autonomního nervového systému a genetického pozadí v patofyziologii kardiovaskulárních onemocnění. (Upraveno podle Kára T, Souček M, Jurák, P, 1998; publikováno v Souček M, Kára T a spol. Klinická patofyziologie hypertenze. Praha, Grada Publishing, 2002).





### 1.3. Možnosti hodnocení (dys)funkce autonomního nervového systému

Poznání klíčové úlohy zvýšené aktivity sympatiku, jenž může následně vést ke vzniku esenciální hypertenze a kardiovaskulárních chorob vůbec, zákonitě vedlo k vyvinutí metod a diagnostických postupů, kterými by bylo možno (dys)funkci ANS relativně spolehlivě hodnotit. Vyšetřování ANS se postupně stalo důležitou součástí výzkumných projektů i klinické praxe.

Metody hodnocení (dys)funkce autonomního nervového systému lze dělit na základní, které lze běžně provádět v ambulantní a klinické praxi, a speciální, jež vyžadují speciální přístrojovou techniku a další vybavení. Vzhledem k tomu, že autonomní nervový systém významně ovlivňuje kolísání TK a SF, je většina z nich založena právě na sledování těchto dvou veličin.

Nejjednodušší metodou pro zjišťování (dys)funkce ANS je měření srdeční frekvence a krevního tlaku v klidu a při reakci na různé provokační manévry. Přitom lze k hodnocení využít krátkodobých a dlouhodobých záznamů. Výhodnou neinvazivní metodou je spektrální analýza variability srdeční frekvence, variability krevního tlaku a baroreflexní senzitivity. Dalším možným ukazatelem je hladina neurotransmiteru noradrenalinu (NA) v plazmě a v moči či obrat NA a dalších neurohormonů v organismu.

Mezi nejmodernější metody v hodnocení aktivity ANS patří mikroneurografie (zatím nepřesnější metoda umožňující přímé měření napětí SNS pomocí elektrod umístěných na postgangliových vláknech svalových cév), dále metody využívající nukleární magnetickou rezonanci, pozitronovou emisní tomografii či farmakologické ligandové studie (Tab. 3).

Pokud však pomineme nejnovější výzkumné metody, náročné na čas a laboratorní vybavení, existuje řada poměrně jednoduchých a vcelku přesných metod, které lze využít v ambulantní i klinické praxi. V krátkosti zmíníme v další části textu nejčastěji užívané neinvazivní metody hodnocení aktivity autonomního nervového systému.

**Tabulka 3.** Přehled klinických a laboratorních metod používaných pro hodnocení aktivity autonomního nervového systému a jeho ovlivnění léčbou. (Upraveno podle Souček M, Kára T, a spol. Klinická patofyziologie hypertenze. Praha, Grada Publishing, 2002).

| <b>Základní metody</b>   |   |
|--|---|
| <i>klinické</i>  | <i>laboratorní</i>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• klidové hodnocení SF a TK</li> <li>• hodnocení reakce SF a TK na různé typy zátěže: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ statickou</li> <li>○ dynamickou</li> <li>○ chladový test</li> <li>○ mentální stres</li> <li>○ Lower Body Negative Pressure Test</li> <li>○ diving reflex</li> <li>○ další (v praxi méně rozšířené)</li> </ul> </li> <li>• ambulantní monitoring</li> <li>• hodnocení klidové dechové frekvence</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• stanovení katecholaminů v plazmě</li> <li>• stanovení degradačních produktů katecholaminů v moči</li> </ul>  |
| <b>Speciální metody</b>  |   |
| <i>klinické</i>  | <i>laboratorní</i>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• vyšetření variability SF a TK</li> <li>• vyšetření baroreflexní senzitivity SF</li> <li>• stanovení fázového posunu a XYt grafy</li> <li>• mikroneurografie</li> <li>• vyšetření cévní rezistence</li> <li>• testování chemoreflexů</li> <li>• spánkové studie</li> <li>• přímá vagová stimulace</li> <li>• hodnocení změn elektrické a magnetické aktivity mozku</li> <li>• studie v beztláčeném stavu</li> <li>• radioizotopové metody</li> <li>• NMR řezy a angiografie mozkového kmene</li> <li>• pozitronová emisní tomografie</li> <li>• polygrafická studia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• lokální a celkový spillover noradrenalinu</li> <li>• chromogranin</li> <li>• adrenulomedulin</li> <li>• stanovení celkové tělesné produkce katecholaminů</li> <li>• stanovení lokální produkce katecholaminů</li> <li>• stanovení aktivity dalších neurohumorálních působků a cytokinů</li> <li>• farmakologické ligandové studie</li> </ul> |

### 1.3.1. Srdeční frekvence

Stále větší pozornost se v poslední době věnuje klidovému měření srdeční frekvence, jež patří zcela neprávem mezi podceňované diagnostické metody. Přitom tento jednoduchý parametr umožňuje poměrně spolehlivé jak inter-, tak intraindividuální hodnocení stupně sympatické aktivity. Již v roce 1945 Levy při dlouhodobém sledování více než 22 000 dobrovolníků prokázal existenci přímého vztahu mezi výškou klidové SF a rizikem vzniku hypertenze u normotenzní populace v průběhu následujících pěti let [16].

Význam klidového měření SF potvrdila i Framinghamská studie, která prokázala, že lidé se SF pod 76/min. mají přibližně o 40 % vyšší šanci dožít se 75 let než lidé se SF nad touto hranicí [17]. Studie GISSI-2 hodnotila jednotlivé nezávislé rizikové faktory ve vztahu k půlroční mortalitě u 10 000 pacientů s akutním infarktem myokardu. Jako nejdůležitější prognostický faktor vysoké hospitalizační i půlroční mortality se ukázala hodnota SF při přijetí nad 100/min (relativní riziko 4,54). Avšak i pacienti s hodnotou SF 80–100/min měli vyšší riziko hospitalizační a půlroční mortality (2,97) než pacienti s dysfunkcí levé komory (1,83), recidivou infarktu myokardu (1,68), známkami srdečního selhání (1,65), věkem nad 70 let (1,62), komorovou ektopií (1,55) a hypertenzí (1,42) [18]. Analýzou údajů z Tecumseh Study byl prokázán statisticky významný vztah zvýšené srdeční frekvence k hyperinzulinemii, hypertenzi, hyperglykemií, hypercholesterolemii, indexu tělesné hmotnosti (BMI) a elevaci hematokritu [19]. Tato studie tak jasně ukázala komplexnost dějů, ke kterým ve svých důsledcích vede porušená funkce autonomního nervového systému.

Zvýšená klidová SF, která je dána zejména zvýšením aktivity SANS (a současným poklesem aktivity parasympatiku) a/nebo zvýšenými hladinami cirkulujících katecholaminů, se tak jeví jako důležitý indikátor nejen tonu sympatiku, ale i stupně metabolicko-endokrinní rozlady jako takového, a to se všemi důsledky, které z toho pro kardiovaskulární systém i prognózu pacienta vyplývají. Nízká hodnota klidové SF je proto podle některých autorů označována u člověka za možný ukazatel dlouhověkosti a zpomalení (normalizaci) SF lze považovat za důležitou součást léčby hypertenze [20].

Léky, které účinně blokují hyperaktivaci sympatiku, musí ovlivňovat nejen TK, ale i normalizovat SF. Jak jsme již uvedli, zvýšený TK je pouze jedním z mnoha projevů narušení tělesné homeostázy, a výše SF zřejmě lépe koreluje s celkovou neurohumorální, metabolickou a endokrinní rozladou organismu. Prokázala to i práce Gillmana a spol., kteří zjistili (na souboru více než 4 500 hypertoniků), že u hypertoniků s klidovou SF < 65 dosahuje dvouroční mortalita přibližně 1,5 %. Pacienti se SF 75–84 měli mortalitu v tomto období

přibližně dvojnásobnou, a pacienti se  $SF > 85/\text{min}$  dokonce trojnásobnou [21]. Vysoká aktivita sympatiku, jejímž projevem je zvýšená klidová srdeční frekvence, se vyskytuje přibližně u třetiny hypertoniků. Tito hypertonici představují skupinu s vyšším rizikem (komplikace z přidružené metabolicko-endokrinní aktivace) a jejich léčbě by měla být věnována zvýšená pozornost [22].

### ***1.3.2. Variabilita srdeční frekvence***

Skutečnost, že srdeční rytmus není za fyziologických podmínek zcela pravidelný, je známa po mnoho let. Přesto nebyl těmto přirozeným oscilacím srdečního rytmu až donedávna přikládán větší praktický význam. Pozorování toho, že zcela pravidelný sinusový rytmus představuje negativní prognostický faktor, bylo proto pro mnohé určitým překvapením. Pro oscilaci intervalů mezi po sobě následujícími srdečními stahy se ujal název variabilita srdeční frekvence, v praxi se pro ni takřka výhradně používá zkratka HRV (heart rate variability) či VSF.

Analýza HRV se stala v poslední době velmi populární metodou v oblasti kardiovaskulárního výzkumu. Dovoluje posouzení integrity a funkce komplexních fyziologických mechanismů, které kontrolují srdeční rytmus. Snížení HRV odráží ztrátu této integrity, a proto má zmíněná metoda před sebou celou řadu potenciálních praktických aplikací. Fyziologické studie používající spektrální analýzy krátkodobých záznamů získaných za standardních podmínek rozšiřují naše znalosti o normální funkci autonomního nervového systému a jeho účasti v patogenezi celé řady kardiovaskulárních onemocnění.

Snížená variabilita srdeční frekvence je vnímána jako indikátor rizika spojeného s rozvojem řady chorob zejména pak esenciální arteriální hypertenze, cukrovky, dyslipidémie a metabolického syndromu, ischemické choroby srdeční včetně stavů po infarktu myokardu, chronického srdečního selhání, synkopálních stavů, závažných poruch srdečního rytmu a syndromu spánkové apnoe. Mnozí autoři popisují variabilitu srdeční frekvence jako fenomén, který časně a velmi citlivě reaguje na přechod mezi zdravím a nemocí [23].

Nejčastější kardiovaskulární a metabolická onemocnění spojená se sníženou variabilitou srdeční frekvence:

- Hypertenze
- Diabetes mellitus
- Dyslipidémie

- Metabolický syndrom
- Ischemická choroba srdeční a stavy po infarktu myokardu
- Srdeční selhání včetně kardiomyopatií
- Maligní arytmie s rizikem náhlé smrti
- Syndrom spánkové apnoe

První zmínku o klinickém významu HRV nacházíme v práci Hona a Laeho z roku 1965. Autoři zjistili, že poškození plodu předchází ještě před očekávanými změnami tepové frekvence změna její variability [24]. Koncem 70. let byla poprvé publikována studie, popisující sníženou variabilitu srdeční frekvence korelující se zvýšenou mortalitou a četností arytmiických příhod u pacientů po infarktu myokardu [25]. Od té doby bylo publikováno mnoho prací z různých oborů medicíny, které se zabývaly hodnocením HRV.

Přestože automacie je vlastní srdeční svalovině, srdeční rytmus je do značné míry stále pod kontrolou autonomního nervového systému. Kardiovaskulární systém tak udržuje svoji dynamickou stabilitu neustálým přizpůsobováním srdeční frekvence a krevního tlaku mechanismy, které reagují na řadu vnitřních a zevních vlivů. Z vnitřních faktorů má nejvýznamnější vliv věk, dýchání, pohlaví a celkový zdravotní stav. Mezi hlavní zevní stresory, které ovlivňují autonomní regulaci, patří fyzické i psychické zatížení, nezanedbatelný je i vliv některých léků, působících na vegetativní systém.

Za klidových podmínek převažuje tonus vagu, a proto jsou spontánní variace srdečního cyklu převažující měrou závislé na vagové modulaci. Tuto modulaci stah od stahu dovoluje především rychlé odbourávání mediátoru parasympatického nervového systému – acetylcholinu, ve srovnání s metabolismem mediátorů sympatiku. V odpovědi na výše uvedené zátěžové situace se srdeční frekvence zrychluje či zpomaluje. Tato adaptace srdeční frekvence na různé typy zátěží patří k typickým znakům autonomních, integračních funkcí živých organismů. Vysoká variabilita srdeční frekvence je znakem dobré adaptability systému, tedy „zdravých“ regulací srdečních funkcí. Snížená variabilita bývá naopak známkou porušení adaptability systému a měla by vést k detailnější, cílené diagnostice její příčiny.

### *1.3.2.1 Faktory ovlivňující variabilitu srdeční frekvence*

Mnohé fyziologické studie HRV u lidí se soustředily na posouzení vlivu nejrůznějších manévrů a odhalení mechanismů, které ovlivňují HRV.

#### *Vliv dýchání*

Jednou z hlavních komponent HRV je respirační sinusová arytmie. V tomto směru bylo potvrzeno, že jednoduché odhady stupně respirační arytmie (např. rozdíl mezi maximální a minimální tepovou frekvencí během inspira a expira) koreluje těsně se silou v pásmu vysoko frekvenčního vrcholu spektra HRV. Proto lze stupeň respirační arytmie použít jako určitý neinvazivní index parasymptické kontroly srdečního rytmu [26]. Na druhé straně však skutečnost, že dýchání ovlivňuje podstatnou měrou HRV, komplikuje vlastní analýzu HRV.

Aby bylo možno oddělit vliv dýchání na HRV, bylo zavedeno vyšetřování při kontrolovaném dýchání pomocí metronomu. Proto je nutno při interpretaci výsledků spektrální analýzy z krátkodobých záznamů vzít vždy v úvahu frekvenci kontrolovaného dýchání, aby se předešlo nesprávným závěrům o úrovni sympatické a parasymptické modulace [27].

#### *Vliv prostředí*

Interakce mezi prostředím a úrovní kardiovaskulárních regulací sledoval Fuller při studiích změn HRV navozených psychických stresem. Prokázal přitom významné rozdíly mezi skupinou anxiózních žen a kontrolní skupinou [28]. Podobně Lucini a spol. pozorovali, že psychický stres vede k významným změnám HRV a to ve smyslu sympatické predominance [29]. Výše uvedená pozorování ukazují, že prostředí ovlivňuje významně HRV. V praxi to znamená, že při přehodnocení a interpretaci výsledků HRV v populaci nemocných jedinců je nutno vzít v úvahu vliv specifického prostředí. Nelze například srovnávat HRV zjišťovanou analýzou záznamů provedených při hospitalizaci s HRV získanou ze záznamů zhotovených v průběhu běžného života mimo nemocnici. V neposlední řadě je nutno upozornit na to, že HRV odráží úroveň parasymptických a sympatických modulací srdečního rytmu, a nikoliv stupeň tonu obou větví autonomního nervového systému.

#### *Vliv věku*

Řada prací postupně prokázala závislost HRV na věku. Například Soejijima a spol. při vyšetřování rozdílů HRV vleže a během testu na nakloněné rovině zjistili, že HRV se

významně snižuje se zvyšujícím se věkem a to jak vleže, tak i ve vzpřímené poloze. Tento pokles HRV odpovídal negativně exponenciálnímu vztahu [30]. Relativně nízkou negativní korelaci HRV s věkem pozorovali Farrell a spol. u početně rozsáhlejší populace nemocných po IM, kteří byli vyšetřeni před propuštěním z nemocnice [31]. V každém případě je nutno při interpretaci výsledků HRV brát věk vyšetřovaných jedinců v úvahu.

#### *Vliv pohlaví*

V současnosti již existují experimentální i klinická data, která dokumentují existenci pohlavně vázaných rozdílů v kardiovaskulární autonomní regulaci. U žen byl pozorován nižší stupeň sympatoadrenální aktivace v průběhu tilt – testu, mentálního stresu a fyzického cvičení. Kromě toho byly v porovnání s muži nalezeny u žen nižší hladiny adrenalinu i noradrenalinu [32,33]. Zdá se tedy, že i pohlavní rozdíly v kardiovaskulární adaptaci organismu mohou hrát významnou roli při porovnávání výsledků.

#### *Vliv srdeční frekvence*

HRV má těsný vztah k průměrné tepové frekvenci a snižuje se tehdy, když tepová frekvence stoupá. Tento vztah má z části čistě matematický podklad, neboť lineární transformace vedoucí ke změně průměrné hodnoty náhodného procesu pozměňuje také jeho rozptyl. Jinými slovy u kratších intervalů RR je mnohem menší pravděpodobnost, že budou měnit svou délku, zatímco u delších intervalů RR je tomu naopak. Kromě toho existují také fyziologické důvody pro snížení HRV v důsledku vzestupu tepové frekvence, neboť tendence k tachykardii je obecným projevem zvýšené sympatické aktivace a poklesu aktivity parasympatiky. V neposlední řadě je kolísání intervalu RR při tachykardii omezeno díky skutečnosti, že k zajištění plnění komor je vyžadován určitý minimální diastolický interval. Na druhé straně je nutno zdůraznit, že potenciální klinická využitelnost HRV se jeví do značné míry nezávislá na rozdílech tepové frekvence.

#### *Vliv fyzické zátěže*

Yamamoto a spol. studovali chování spektrálních komponent HRV během cvičení a prokázali, že se srdeční parasympatická aktivita postupně snižovala od počátku cvičení do středního stupně zátěže, zatímco sympatická aktivita se náhle zvýšila [34]. V rámci snah o nalezení vhodné metody ke zlepšení snížené HRV po infarktu myokardu byl zkoumán i vzájemný vztah mezi fyzickým cvičením a HRV. Ukázalo se, že již krátkodobý tréninkový

program (např. 1 měsíc) vede ke zlepšení snížené hodnoty HRV a představuje tak účinnou protekci proti vniku náhlé srdeční smrti.

### *1.3.2.2. Metody hodnocení variability srdeční frekvence*

Obecně je možné měření variability srdeční frekvence rozdělit na krátkodobé (několik minut až 1 hodina) a dlouhodobé (více hodin, až 24 hodin):

- Krátkodobé měření, kdy je možno dosáhnout určitého rovnovážného stavu pacienta (klid vleže, klid vstoje, řízené dýchání, rovnoměrná fyzická zátěž aj.). Používají se zvláštní monitorovací a vyhodnocovací systémy.
- Dlouhodobé měření, které v sobě zahrnují celodenní aktivitu pacienta, většinou jako součást Holterova EKG monitorování.

V zásadě lze dostupné metody analýzy HRV (ať už krátkodobého či dlouhodobého měření) rozdělit na metody časové analýzy (time-domain), které odpovídají na otázku: "Jak velká je HRV?", a frekvenční analýzy (frequency-domain), která dává odpověď na otázku: „Jaké existují rytmy?“

#### *Metody časové analýzy*

Analyzují buď srdeční rytmus v určitém časovém úseku, nebo časové intervaly mezi následnými komplexy QRS. Prakticky probíhá analýza tak, že se v kontinuálním EKG záznamu označí jednotlivé komplexy QRS a identifikují tzv. normální intervaly RR (tj. všechny intervaly RR mezi komplexy QRS, které následují po vlnách P sinusového původu neboli intervaly NN). Poté lze použít řadu metod, které jsou založeny buď na statistickém rozboru intervalů NN, nebo popisují geometrické tvary, na které lze sekvence intervalů NN převést [23,25].

#### *Metody spektrální analýzy*

Jsou založeny na hodnocení změn tepové frekvence, resp. změn délky R-R intervalu prostřednictvím statistických metod vyššího řádu za pomoci výpočetní techniky. Tento způsob posuzování HRV se označuje jako metodika hodnocení variability tepové frekvence ve frekvenční oblasti. Každý variabilní ukazatel, tedy i SF, může být popisován jako suma oscilačních komponent, které jsou definovány frekvencí a amplitudou (intenzita oscilací). Časové údaje o rozdílech mezi po sobě jdoucími intervaly jsou transformovány do



frekvenčních hodnot, a tak získáme výkonové spektrum, které obsahuje oscilace o různých frekvencích. Analýza hustoty (denzity) tohoto spektrálního výkonu, který vyjadřuje velikost variability R-R intervalů, informuje o tom, jak je tento výkon rozložen ve sledovaném frekvenčním pásmu [23,25].

K výpočtu spektrální denzity se používají dvě metody:

- neparametrická (rychlá Fourierova transformace) - rozkládá vstupní signál na součet periodických funkcí o různé frekvenci. Pro každou frekvenční složku je vyjádřen její amplitudový podíl na celkové variabilitě signálu.
- parametrická - používá autokorelačního modelu a je založena na srovnávání aktuální hodnoty signálu a metod periodicky zpožděných.

Takto mohou být hodnoceny pouze stahy sinusového původu, a proto je třeba eliminovat ventrikulární i supraventrikulární extrasystoly a všechny artefakty. Se zvyšující se četností ektopických stahů či artefaktů se analýza stává nespolehlivější [35].

Po převedení řady intervalů R-R, které byly získány jako číselné údaje v tisícinách sekundy, do "spektrálního obrazu" v rozmezí od 0 do 0.5 Hz můžeme identifikovat tři hlavní spektrální komponenty:

- HF - vysokofrekvenční pásmo (0.15 - 0.50 Hz), je ovlivněno výhradně vagovou aktivitou, zvyšující se dechový objem zvyšuje velikost komponenty HF, zatímco zvyšující se frekvence dýchání jej posouvá doprava a redukuje jej.
- LF - nízkofrekvenční pásmo (0.05 - 0.15 Hz), je nejvíce ovlivněno baroreflexní sympatickou aktivitou a koresponduje s pomalými oscilacemi variability arteriálního tlaku, ale také se stimulací vagu. Nemělo by být považováno za celkový ukazatel sympatické aktivity.
- VLF - velmi nízkofrekvenční pásmo (0.02 - 0.05 Hz), má vztah k termoregulační sympatické aktivitě cév, k hladině cirkulujících katecholaminů a k aktivitě renin-angiotenzinového systému. Představuje zatím nejméně objasněnou komponentu, přestože zabírá až 95% z celkového spektrálního výkonu.

Spektrální analýza HRV se dnes rutinně používá v klinické praxi především ke stanovení prognózy a jako ukazatel rizika u různých typů onemocnění. K redukci celkového spektrálního výkonu i jeho jednotlivých složek dochází např. u pacientů s hypertenzí,

diabetem, u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, po infarktu myokardu nebo u nemocných se srdečním selháváním [36].

### **1.3.3. Variabilita krevního tlaku**

Krevní tlak je charakterizován neustálým plynulým kolísáním, které je rytmicky modulováno centrálně nebo arteriálními a kardiopulmonálními reflexy. Běžně měřené hodnoty systolického a diastolického tlaku nejsou jedinými parametry spojovanými s hypertenzí. Další informace přináší variabilita krevního tlaku ať již stanovená z dlouhodobého 24hodinového nebo krátkodobého několikaminutového záznamu, vypočtená jako směrodatná odchylka nebo výkon ve spektru krevního tlaku. Mancina a spol. ve své práci ukázali, že směrodatná odchylka 24hodinového záznamu krevního tlaku postupně narůstá od normotoniců přes pacienty s hraniční hypertenzí až k pacientům se závažnou hypertenzí [37].

Zvýšená 24h variabilita krevního tlaku vede pravděpodobně i k dalším komplikacím hypertenze jako je např. hypertrofie levé komory [38], změna tloušťky intimy-medie [39], ateroskleróza [40] nebo léze bílé hmoty centrálního nervového systému (CNS) [41]. Zdá se, že 24h variabilita krevního tlaku nezávisle na průměrných hodnotách krevního tlaku úzce koreluje s orgánovým poškozením a s incidencí kardiovaskulárních [42] a cerebrovaskulárních příhod [43].

Nejen variabilita krevního tlaku (BPV) vypočtena jako směrodatná odchylka z 24h záznamu, ale i BPV z 30ti minutového záznamu byla významně vyšší u hypertoniců než u normotoniců [44]. Nakonec i spektrální analýza 5minutového záznamu ukázala ve frekvenční oblasti 0,1 Hz zvýšenou variabilitu krevního tlaku u osob s esenciální a sekundární hypertenzí v porovnání s normotonicy [45]. Při porovnání několika typů hypertenze (renovaskulární, střední a těžká esenciální hypertenze) nebyly mezi nimi nalezeny významné rozdíly ve výkonech jednotlivých částí spektra [46].

Při hodnocení BPV se využívá metod časové a spektrální analýzy kontinuálního záznamu krevního tlaku. Faktory, které ovlivňují BPV, a mechanismy určující stupeň krátkodobé variability krevního tlaku, jsou již delší dobu podrobovány hojně diskuzi [47].

Zdá se, že krátkodobá variabilita krevního tlaku je pod přímým vlivem autonomního nervového systému, kdežto dlouhodobá BPV v průběhu dne více odráží mentální a fyzické aktivity [48]. U variability krevního tlaku jsou rovněž popisovány rytmické oscilace spojené s dechovou frekvencí, podobně jako je tomu u variability srdeční frekvence.

BPV v HF pásmu je úzce spjata s frekvencí dýchání. Pravděpodobně nejvýznamnější příčina vyvolávající změny variability systolického tlaku v HF pásmu je samotná mechanika dýchání. Dýchací pohyby vyvolávají změny nitrohruďního tlaku, které mění plnicí tlak srdce, sekundárně pak systolický objem a krevní tlak.

BPV v LF pásmu je spojena s regulací cévního tonu a periferní vaskulární rezistence. Tato frekvenční oblast je zprostředkována převážně  $\alpha$ -adrenergním sympatickým systémem. Japundzic a spol. ve své práci použili k blokadě atropin a atenolol bez jakéhokoliv vlivu na výkon v LF pásmu, teprve prazosin významně snížil výkon v nízkofrekvenčním pásmu spektra systolického tlaku [49]. To může indikovat, že  $\alpha$ -adrenergní sympatický systém hraje dominantní roli v normální fluktuaci vasomotorické aktivity, nebo arteriální vazodilatace může redukovat amplitudu změn krevního tlaku vyplývající z daných vasoaktivních (humorálních nebo myogenních) stimulů [50]. Také se nemůže vyloučit centrální účinek prazosinu, který vede k ovlivnění aktivity sympatických center v mozku.

Pagani a spol. dosáhli podobných výsledků u člověka a psů a ukázali, že zvýšený sympatický tonus zesiluje LF komponentu spektra systolického krevního tlaku [51]. Autoři výše zmíněné práce rovněž navrhli používat LF komponentu spektra systolického krevního tlaku jako marker sympatické aktivity [52].

#### ***1.3.4. Baroreflexní senzitivita***

Baroreflexní senzitivita (BRS) je chápána jako vzájemná vazba mezi tepovými intervaly a systolickým krevním tlakem. Je definována jako vztah mezi změnou tepové frekvence a systolického krevního tlaku (RR/STK, ms/mmHg).

##### ***1.3.4.1. Vysokotlaké a nízkotlaké baroreflexy***

Vysokotlaké (aortokarotidové) baroreceptory jsou uloženy v oblouku aorty a v sinus caroticus, nízkotlaké (kardiopulmonální) baroreceptory zejména v oblasti pravé síně a plicnice. Oba typy baroreceptorů jsou v podstatě mechanoreceptory, které reagují na změnu natažení. Vysokotlaké baroreceptory reagují zejména na změnu tlaku, zatímco nízkotlaké zejména na změnu objemu. Oba typy baroreceptorů (a oba typy baroreflexů) působí jako tandem a představují hlavní mechanismus pro krátkodobou regulaci krevního tlaku, zejména v souvislosti se změnou polohy těla.

Baroreceptorový reflex odpovídá na zvýšení TK snížením aktivity SANS a zvýšením aktivity parasymptiku. To vede k poklesu periferní rezistence a snížení SF, čímž dochází k celkovému poklesu systémového TK. Tímto mechanismem se vrací krevní tlak k původním hodnotám. Naopak snížení systémového TK vyvolává pokles aktivity vysokotlakých baroreceptorů, což vede ke zvýšení aktivity SANS a poklesu aktivity parasymptiku. Tímto způsobem dochází k vzestupu systémového TK [53].

K aktivaci nízkotlakých baroreceptorů dochází snížením centrálního objemu krve (snížením srdečního předtížení), a to jak v důsledku snížení návratu krve do srdce (depozice krve v dolních končetinách po postavení, krevní ztráty atd.), tak při snížení extracelulárního objemu vlivem sníženého příjmu (event. zvýšeného výdeje) tekutin nebo nedostatkem příjmu (event. zvýšeným výdejem) soli. Aktivace nízkotlakých baroreceptorů vede (na rozdíl od vysokotlakých) k aktivaci SANS. Výsledkem aktivace nízkotlakých baroreceptorů je zvýšení systémového TK (zvýšení srdečního výdeje a vazokonstrikce), stimulace reabsorpce sodíku a vody v ledvinách, a to jednak přímo, jednak stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron. Celkovým výsledkem stimulace nízkotlakých baroreceptorů je tedy vzestup krevního tlaku spojený se vzestupem krevního objemu, který vede ke zvýšení návratu krve do srdce. Naopak zátěž solí nebo zvětšení extracelulárního objemu potlačuje aktivitu nízkotlakých baroreceptorů, a tím aktivitu SANS [54].

#### *1.3.4.2. Interakce nízkotlakých a vysokotlakých baroreflexních systémů*

I když spolu oba systémy velmi úzce spolupracují, existují situace, kdy dochází k dominantnímu působení jednoho či druhého systému. Je však mimo jakékoliv pochybnosti, že oba baroreflexní systémy sdílejí rozsáhlé vzájemné interakce [55].

Arteriální baroreceptory fyziologicky regulují krevní tlak zejména v rozmezí systolického tlaku mezi 110 mm Hg a 160 mm Hg. Pokud však dochází opakovaně (např. vlivem chronického stresu) k vzestupům krevního tlaku, vzniká tzv. resetting baroreflexu. To znamená, že na stejný vzestup systémového krevního tlaku reaguje arteriální baroreflex menším útlumem aktivity SANS (a tím menším poklesem systémového TK). Zatím není jasné, zdali je resetting způsoben mechanickou změnou receptorů (a tím snížením jejich citlivosti, např. v důsledku změny struktury cévní stěny či dysfunkce endotelu), nebo jakousi down-regulací příslušných center mozku v důsledku nadměrné stimulace (tj. stejná stimulace vyvolává menší odpověď). Pravděpodobně se kombinují oba faktory.

Resetting baroreceptorů je zřejmě jedním z klíčových momentů, který způsobuje přechod hyperkinetické cirkulace v esenciální arteriální hypertenzi [56].

Takto nově nastavený arteriální baroreflex je tak stále schopen reagovat na akutní změny systémového tlaku, ale není schopen vrátit krevní tlak do normálu. Snížená hodnota BRS byla u pacientů s esenciální hypertenzí opakovaně prokázána. Aktivita SANS u chronických hypertoniků tudíž není nikdy zcela potlačena na fyziologické hodnoty, i když je krevní tlak vysoký [57]. Důležité je, že resetting baroreceptorů je alespoň částečně reverzibilní, zejména nepůsobí-li zvýšený krevní tlak příliš dlouho, tak aby stačil vyvolat mechanické změny cévní stěny. Tento fakt podporuje nutnost včasného screeningu hypertenze a brzkého zahájení léčby (nefarmakologické a/nebo farmakologické).

Nízkotlaké baroreceptory mají zatím nejasnou (i když pravděpodobně důležitou) roli při vzniku EH a jejich funkce je prozkoumána podstatně méně než baroreceptorů vysokotlakých. V patofyziologii esenciální arteriální hypertenze se totiž uplatňuje nejen snížená citlivost arteriálních, ale zřejmě i změněná funkce kardiopulmonálních (nízkotlakých) baroreflexů, což vede ke zvýšení aktivity SANS a následně systémového TK. Opakovaně bylo totiž prokázáno, že když je plnění srdce rovnoměrně sníženo, osoby s hraniční hypertenzí projevují v porovnání s normotenzními osobami zvýšenou aktivaci svalových sympatických nervů [58]. Hajduczuk a spolupracovníci také prokázali, že oslabené kardiopulmonární reflexy přispívají ke zvýšení činnosti SANS související s věkem [59].

Předpokládá se, že vnitřní frekvence vysokotlakých baroreceptorů se pohybuje kolem 0,1 Hz, tedy že baroreceptory zasahují do regulace TK přibližně každých deset sekund. Jsou proto určeny zejména pro krátkodobou regulaci krevního tlaku a mimo jiné umožňují reakci cirkulace na rychlé změny tlaku, například na změnu polohy těla. Desetisekundový rytmus zřejmě není náhodný, protože úzce souvisí s dobou, kdy po zástavě oběhu dochází ke ztrátě vědomí. Vysokotlaké baroreceptory a celý barorecepční okruh tak vlastně tvoří jakýsi systém včasné výstrahy, která jako první informuje příslušná centra v mozku např. o vzniku hemodynamicky závažné arytmie. Pokud je tato včas rozpoznána, příslušná centra v CNS mohou zavčas podniknout příslušné kroky ke zrušení arytmie. Naopak pokud je funkce baroreceptorů porušena, k rozpoznání dysrytmie zřejmě nedochází. Potvrzují to i studie s hodnocením tzv. baroreflexní senzitivity srdeční frekvence. Pacienti s nízkou hodnotou BRS (tedy špatnou funkcí baroreceptorového okruhu) mají zvýšené riziko náhlé srdeční smrti v důsledku maligní dysrytmie [60].

#### 1.3.4.3. Hodnocení baroreflexní senzitivity

Existuje mnoho způsobů měření a vyhodnocení BRS a získané výsledky se mohou podstatně lišit. V zásadě lze měření BRS rozdělit do dvou typů:

- při excitaci událostí (použití vasoaktivních léků jako je fenylefrin nebo nitroprusid sodný [61]; technika „neck suction“ [62]; Valsalvův manévr [63]),
- při kontinuálním měření fluktuací STK a RR za více či méně determinovaných podmínek (spontánní dýchání, řízené dýchání, změna polohy těla, atd. [7, 9-12]).

Nejvíce užívaná metoda pro studování baroreflexní regulace srdeční frekvence byla zavedena v 60. letech minulého století Smythem a spol. Tato technika je založena na studiu reflexní odpovědi srdeční frekvence na fyziologickou aktivaci nebo deaktivaci baroreceptorů díky změnám v krevním tlaku vyvolaných vasoaktivní látkou. Měří se reflexní bradykardie během nárůstu krevního tlaku, která je vyvolána nitrožilní injekcí malého bolusu fenylefrinu, čistého  $\alpha$ -adrenoreceptorového stimulantu, zbaveného přímého účinku na srdeční stažlivost a centrální nervový systém [61].

Technika „neck suction“ dovoluje lokální aktivaci a deaktivaci karotických baroreceptorů aplikací měřitelného pozitivního a negativního tlaku na oblast krku. Aplikace podtlaku na krční oblast je díky zvýšení transmurálního tlaku vnímána baroreceptory jako zvýšení krevního tlaku [62].

Valsalvův manévr patří mezi nejčastěji užívaný test autonomních funkcí člověka. Test je nefarmakologický a může být použit ke zjištění kvantitativních informací o integritě odpovědi na vzestup a pokles tepelného tlaku zprostředkovaného jak sympatickým, tak parasympatickým systémem. Autonomní reflexy jsou vyvolány náhlým volním přechodným vzestupem nitrohruďního a nitrobřišního tlaku. Ke stanovení hodnoty BRS se nejčastěji používá čtvrtá fáze Valsalvova manévru [63].

Pro analýzu spontánní fluktuace srdeční frekvence a krevního tlaku se používají dva přístupy, jeden z nich je založen na analýze v časové doméně a druhý ve frekvenční doméně.

Sekvenční analýza je příkladem metody časové domény, kdy se baroreflexní citlivost stanovuje v průběhu času. Metoda je založena na identifikaci sekvencí, kdy u minimálně tří po sobě jdoucích srdečních cyklů dojde ke změně systolického krevního tlaku, která je následována souhlasnou změnou srdečních intervalů [64]. Jak bylo ukázáno, korelace mezi systolickým tlakem a srdečními intervaly specificky odrážejí baroreflexní aktivitu, proto je jejich sklon obvykle považován za index citlivosti srdečního baroreflexu.

Spektrální analýzou můžeme kvantifikovat BRS ve frekvenční doméně na základě předpokladu, že spontánní oscilace krevního tlaku vyvolá oscilaci srdečních intervalů ve stejné frekvenční oblasti [65]. Baroreflexní senzitivita je pak dána jako podíl spektrálního výkonu v R-R intervalech a v systolickém tlaku. Dalším předpokladem je, že určitá frekvenční doména variability srdečních intervalů je pod specifickým vlivem baroreflexu. Jedním z možných matematických přístupů je stanovení baroreflexní senzitivity pomocí vzájemné spektrální analýzy [66]. Tzv. modulus (MOD) nebo také zesílení se stanovuje jako podíl hustoty vzájemného spektra mezi systolickým tlakem a srdečními intervaly a výkonu spektrální hustoty systolického tlaku. BRS je obvykle stanovována jako průměr modulu nad celou frekvenční oblastí, ve které se předpokládá vliv baroreflexu, speciálně v okolí frekvence 0,1 Hz. Postup při výpočtu zahrnuje vliv koherence mezi systolickým krevním tlakem a srdečními intervaly.

Zjednodušený přístup měření BRS ve frekvenční doméně byl navržen Paganim a spol. Ve jeho studiích byl index definovaný jako alfa koeficient obdrženo výpočtem jako mocnina poměru mezi spektrálním výkonem srdečních intervalů a spektrálním výkonem systolického krevního tlaku [67]. Charakteristika pojetí alfa indexu je v tom, že modeluje vztah mezi systolickým krevním tlakem a srdečními intervaly na základě předpokladu, že veškerý výkon srdečních intervalů v uvažovaném frekvenčním pásmu je generovaný baroreflexem, proto BRS stanovené touto metodou nabývá poněkud vyšších hodnot než BRS stanovené vzájemnou spektrální metodou. Ze statistických důvodů je stanovení alfa koeficientu akceptovatelné, je-li koherence mezi systolickým tlakem a srdečními intervaly ve stanoveném frekvenčním pásmu větší než 0,5.

Mezi další méně často používané metody spektrální analýzy patří lineární predikce (LP technika), kontinuální vlnková transformace (CWT) a rychlá vlnková transformace (FWT), popřípadě komplexní demodulační technika [68].

Výpočet BRS je tedy částečně determinován způsobem měření. Při excitaci událostí se vyhodnocení počítá v časové oblasti a BRS je definována jako sklon (slope) odezvy. U kontinuálního záznamu může být použito vyhodnocení v časové oblasti (sekvenční metody) nebo ve frekvenční oblasti (spektrální metody). Dalším problémem hodnocení BRS je stanovení spolehlivosti získaných výsledků, tj. možnost přesvědčit se o tom, že získaná numerická hodnota skutečně odráží činnost baroreceptorů a nikoli náhodné či arteficiální oscilace TK a RR. Prozatím neexistují jednoznačně definovaná kritéria, kdy je měření úspěšné. Existují pouze určitá doporučení, jako např. minimální změna STK a R-R při vyhodnocení v časové oblasti, minimální počet detekovaných intervalů u sekvenční metody,

minimální koherence v analyzovaném pásmu u spektrálních metod atd. Tato doporučení byla stanovena většinou pouze empiricky. Obecně se tedy dá říci, že střední hodnota BRS získaná u dané skupiny měřených subjektů závisí na metodě měření, algoritmu vyhodnocení a kritériu spolehlivosti.

### ***1.3.5. Fázový posun mezi signály TK a SF***

Další metodou hodnocení funkce vysokotlakých baroreceptorů je stanovení tzv. fázového posunu mezi signály TK a SF. Fázový posun určuje, s jakým zpožděním po vzestupu krevního tlaku dochází k reflexnímu zpomalení srdeční frekvence, tj. s jakou rychlostí je schopen baroreflexní okruh reagovat na změny tlaku [69]. Fázový posun tak poměrně spolehlivě charakterizuje kvalitu a stabilitu zpětné vazby (a tím i řízení) baroreflexu v čase.

K hodnocení se používá původních metod kompletní digitální demodulace signálů systolického krevního tlaku a srdeční frekvence [70]. Jako excitační faktor se používá hluboké dýchání s frekvencí 6 dechů za minutu, čímž je dosaženo maximální shody mezi excitací a činností baroreceptorů. Při vyšetření se kontinuálně monitoruje SF, TK, frekvence a hloubka dýchání po dobu pěti minut. Po přesném určení fázového posunu v signálech STK a SF je konstruován XYt-graf. Každé hodnotě STK (osa y) je přiřazena v čase (t) aktuální hodnota intervalu R-R (SF - osa x) v průběhu 10 sekundového cyklu (baroreceptory regulují SF a TK v průběhu 10 sekundového cyklu). Celkem je při 5ti minutovém měření získáno 30 smyček, které vytvářejí XYt-graf. XYt-graf umožňuje hodnotit stabilitu řídicích center (symetrie kolem středu) a částečně i proporcionalitu řízení, tj. nakolik je výsledná změna krevního tlaku podmíněna periferní vazodilatací (vertikalizace dlouhé osy) a nakolik změnou srdečního výdeje (horizontalizace dlouhé osy).

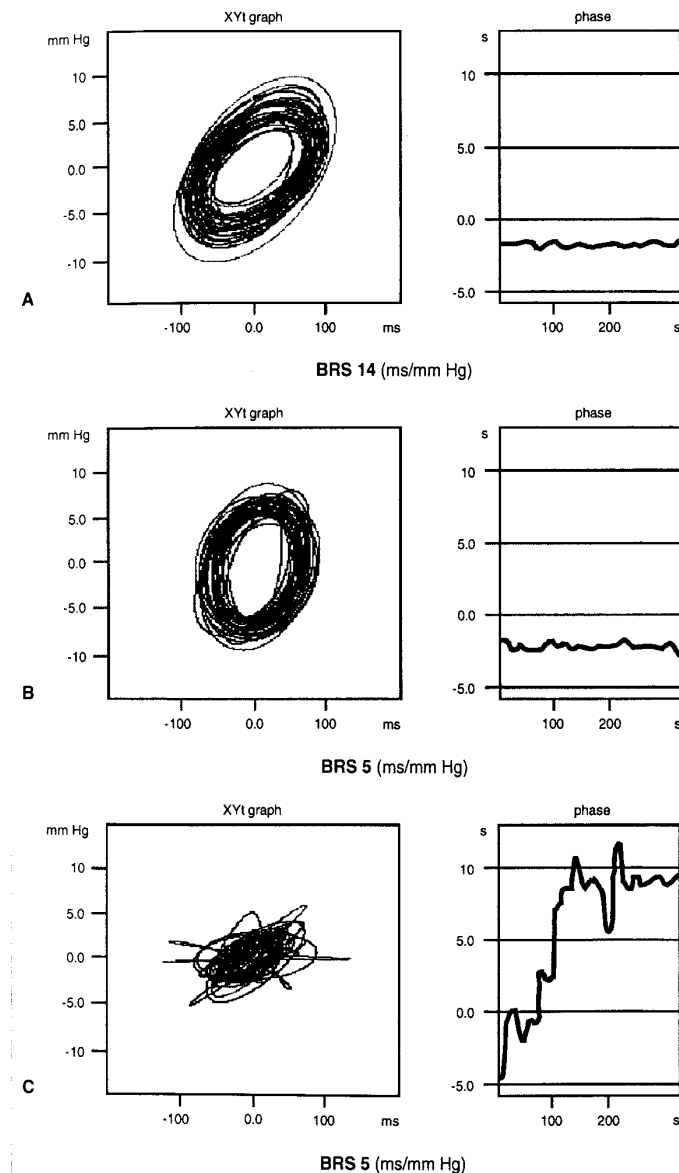
Předností metod hodnocení fázového posunu a XYt-grafu je skutečnost, že dokáží posuzovat činnost vegetativních center řídicích kolísání TK a SF v čase, což umožňuje mj. i určité interindividuální hodnocení funkce autonomního nervového systému u pacientů se stejnou hodnotou HRV a BRS. U zdravých jedinců je hodnota fázového posunu kolem 1,8 s (to znamená, že po vzestupu TK dochází k reflexnímu zpomalení SF způsobené baroreflexem asi za 1,8 s), u hypertoniků je hodnota fázového posunu kolem 2,5-3 s. Zdá se tedy, že reakce baroreflexního okruhu hypertoniků je pomalejší. Důležitým parametrem fázového posunu je nejen jeho absolutní hodnota vyjádřená v sekundách, ale i variabilita.

Zatímco u zdravých jedinců a hypertoniků je variabilita fázového posunu relativně



malá (stejný vzestup tlaku vyvolá reflexní pokles SF se stejným zpožděním), u některých pacientů s život ohrožujícími arytmiemi se nachází vysoká variabilita fázového posunu [71]. Zdá se proto, že jejich baroreflexní okruh reaguje chaoticky, což může mít význam v omezené schopnosti detekce vzniku arytmií (Obr. 3). Na základě teoretických rozborů a výsledků měření, publikovaných v předešlých letech, se stabilita fázového posunu mezi systolickým krevním tlakem a tepovými intervaly stává důležitým parametrem rychlé regulace krevního oběhu a predikce náhlé srdeční smrti.

**Obrázek 3.** Hodnocení stability baroreflexního systému pomocí detekce fázového posunu mezi signály systolického krevního tlaku a srdeční frekvence a pomocí XYt-grafů u různých subjektů. Všechna vyšetření byla získána při pravidelném sinusovém rytmu. (Převzatoz: Souček M, Kára T, et al. Klinická patofyziologie hypertenze. Praha, Grada Publishing, 2002).



*Vysvětlivky k obrázku:*

A - Zdravý jedinec: Stabilní fázový posun (průměrná hodnota kolem 1,8 s) s minimální variabilitou a symetrický XYt graf představují velmi dobrou charakteristiku stability baroreflexní regulace.

B - Pacient s esenciální arteriální hypertenzí: Charakteristika je podobná jako na obrázku A, pouze fázový posun je poněkud větší (přibližně 2,5 s) a má větší variabilitu. Stabilita baroreflexní regulace je však stále velmi dobrá.

C - Pacient s dokumentovanou fibrilací komor, na základě které mu byl následně implantován kardioverter-defibrilátor. Nestabilní fázový posun a chaotický XYt graf svědčí pro vysoce nestabilní baroreflexní systém.

Přestože pacienti na obrázcích B a C mají identické hodnoty BRS, jejich fázové posuny a XYt-grafy mají zcela odlišnou charakteristiku.

### ***1.3.6. Vliv dýchání na autonomní nervový systém***

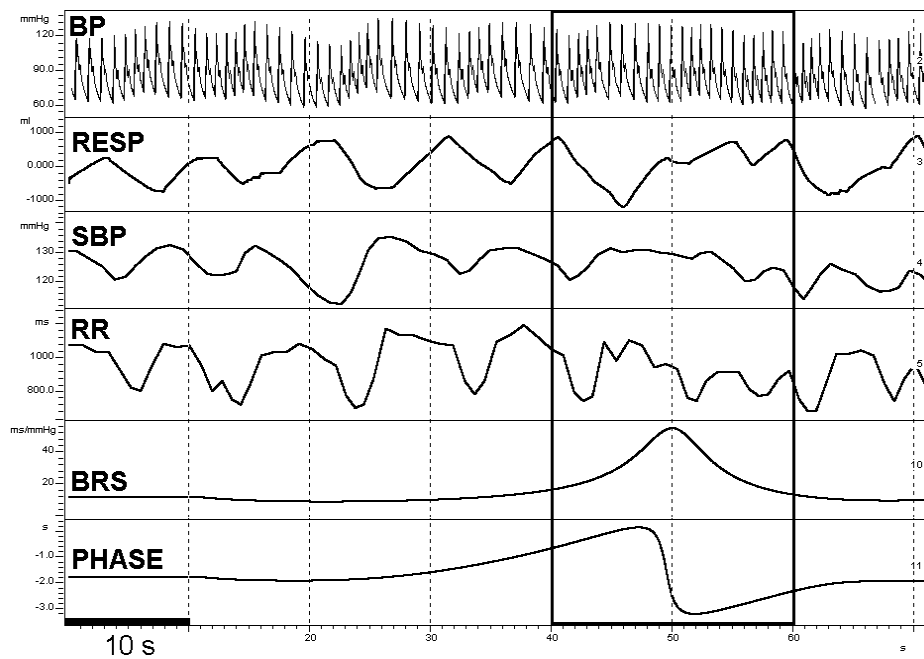
Existuje narůstající množství důkazů, že dýchání má důležitý význam při řízení krevního oběhu nejen za fyziologických, ale i patologických situací. Dýchání ovlivňuje krevní tlak v systémové i plicní cirkulaci pomocí mechanických i reflexních faktorů.

Mechanickým vlivem podtlaku při nádechu dochází ke zvýšení návratu krve do srdce, k aktivaci síňových mechanismů a Starlingova mechanismu a tím ke vzestupu srdečního výdeje. Při výdechu je situace opačná.

Změna frekvence a zejména hloubky dýchání vede ke změně návratu krve do pravého srdce, tím k ovlivnění srdečního výdeje, a to nejdříve pravé, ale po průchodu krve plicemi i levé komory. Změny výdeje vedou ke změně tlakových parametrů nejdříve v plicích a následně i v systémové cirkulaci. Tímto způsobem dýchání mechanicky ovlivňuje aktivitu nejdříve nízkotlakých a následně i vysokotlakých baroreceptorů, které reagují na změnu tlakových parametrů. Informace z obou typů baroreceptorů ovlivní aktuální tonus ANS [72].

V průběhu dechového cyklu dochází k modulaci krevního tlaku a srdeční frekvence přímým vlivem dechového centra na kardio- a vazomotorická centra v oblasti mozkového kmene, zejména prodloužené míchy. Tato interakce moduluje i funkci arteriálního (a zřejmě i nízkotlakého) baroreflexu, přičemž na změnu vegetativního tonu má vliv jak frekvence, tak i hloubka dýchání (Obr. 4).

**Obrázek 4.** Vliv nepravidelnosti v dýchání na hodnotu BRS a fáze. (Převzato z: Kára T, Jurák P, Halánek J, Souček M a spol., 1999).



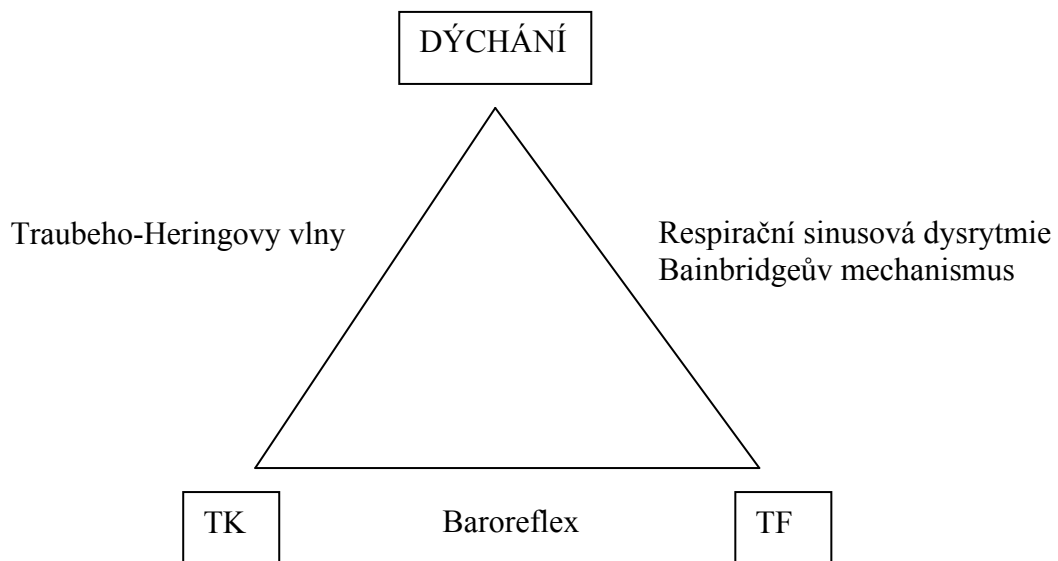
*Vysvětlivky k obrázku:* BP - systémový krevní tlak, RESP - dýchání, SBP - variabilita systolického krevního tlaku, RR - variabilita srdeční frekvence, BRS - okamžitá hodnota baroreflexní senzitivity, PHASE - okamžitá hodnota fáze.

Důležitou roli v ovlivnění vegetativního tonu zřejmě hrají i informace z napěťových receptorů v plicním parenchymu a kapilárách. Svědčí o tom i skutečnost, že při nádechu dochází ke značnému oslabení, při hlubokém nádechu až k úplnému „vypnutí“ aktivity sympatických nervů kosterního svalstva (MSNA), zatímco při výdechu dochází naopak ke zvýšení aktivity SANS [73]. Kombinace uvedených faktorů je zodpovědná jak za kolísání krevního tlaku s dýcháním (tzv. Traubeho-Heringovy vlny), tak za respirační sinusovou dysrytmii. Traubeho-Heringovy vlny jsou někdy chybně zaměňovány s Mayerovými vlnami, které vznikají působením chemoreflexu. Z popsaných souvislostí je jasné, že dýchání, krevní tlak a srdeční frekvence spolu velmi úzce souvisí a představují vlastně tři vrcholy jednoho trojúhelníku (Obr. 5).

Na základě těchto skutečností se izolované hodnocení variability srdeční frekvence nebo tzv. baroreflexní senzitivity srdeční frekvence jako markerů aktivity ANS nejeví jako správné, neboť tyto metody, tak jak jsou definovány, nezohledňují vliv dýchání. Baroreflexní senzitivita srdeční frekvence při své současné definici popisuje pouze jednu ze tří základních interakcí (systolický krevní tlak-srdeční frekvence), a to bez ohledu na zbývající dvě.

Z obrázku je také zřejmé, že nikdy nelze změřit tzv. „čistý baroreflex“ (tj. vztah závislosti změn SF na systémovém systolickém TK), neboť tento parametr je vždy ovlivněn dýcháním. Proto není správné hovořit izolovaně o regulaci krevního tlaku, srdeční frekvence a dýchání, ale naopak je nutné posuzovat tento systém jako celek.

**Obrázek 5.** Dýchání, krevní tlak a srdeční frekvence nepředstavují izolované veličiny, ale dynamický systém, který je uvnitř propojen mnoha vazbami. (Upraveno podle Souček M, Kára T a spol. Klinická patofyziologie hypertenze. Praha, Grada Publishing, 2002).



## 2. Cíle práce

- I. Vyšetření (dys)funkce autonomního nervového systému pomocí hodnocení krátkodobých změn srdeční frekvence a krevního tlaku u pacientů s nově diagnostikovanou lehkou esenciální arteriální hypertenzí a skupinou zdravých dobrovolníků v klidu a při definovaných excitačních manévrech:
  - a. pomocí standardních neinvazivních metod hodnocení (SF, STK, DTK, PT, HRV, BPV, BRS)
  - b. pomocí nových neinvazivních metod hodnocení (fázový posun mezi systolickým krevním tlakem a srdečními intervaly)
  - c. vzhledem ke způsobu měření (vliv dýchání, změny polohy těla, psychická či fyzická zátěž)
  
- II. Navržení jednoduché a srozumitelné metodiky neinvazivního hodnocení (dys)funkce autonomního nervového systému, použitelné v klinické praxi a vhodné pro časné testování a selekci rizikových pacientů.

### 3. Metodika

#### 3.1. Soubory hodnocených subjektů

Hodnocené soubory tvořilo 39 zdravých dobrovolníků (mužů/žen 28/11, věk  $29.5 \pm 7.9$ ) a 37 pacientů s nově diagnostikovanou lehkou esenciální arteriální hypertenzí (mužů/žen 23/14, věk  $30.7 \pm 8.2$ ). Věkové kritérium pro zařazení bylo 18 - 40 let. Základní charakteristika obou souborů včetně některých klinických a biochemických ukazatelů je uvedena v Tab. 4.

**Tabulka 4.** Základní charakteristika souboru.

| Parametr                   | Zdraví           | Hypertonici      | P             |
|----------------------------|------------------|------------------|---------------|
| Počet                      | 39               | 37               | NS            |
| Mužů/žen                   | 28/11            | 23/14            | NS            |
| Věk [roků]                 | $29.5 \pm 7.9$   | $30.7 \pm 8.2$   | NS            |
| SF [tepů/min]              | $66.1 \pm 9.0$   | $72.9 \pm 11.6$  | NS            |
| STK [mmHg]                 | $129.1 \pm 12.1$ | $147.3 \pm 18.6$ | <b>0.0038</b> |
| DTK [mmHg]                 | $73.7 \pm 9.5$   | $85.7 \pm 17.0$  | <b>0.0276</b> |
| BMI [ $\text{kg/m}^2$ ]    | $25.1 \pm 0.4$   | $26.4 \pm 0.5$   | NS            |
| Kuřáci [mužů/žen]          | 2/1              | 4/1              | NS            |
| Glukóza [mmol/l]           | $4.7 \pm 0.5$    | $4.9 \pm 0.6$    | NS            |
| Celk. cholesterol [mmol/l] | $4.4 \pm 0.5$    | $4.6 \pm 0.6$    | NS            |
| Triglyceridy [mmol/l]      | $1.3 \pm 0.5$    | $1.5 \pm 0.5$    | NS            |

Všechny testované subjekty jsme důkladně informovali o předpokládaném průběhu vyšetřování a před vlastním zařazením jsme si vyžádali jejich informované souhlasy. Veškerá vyšetření a měření u zařazených pacientů byla předem schválena lokální etickou komisí. Do souboru hypertoniců jsme zařazovali pacienty s nově diagnostikovanou lehkou arteriální hypertenzí, s kazuálním tlakem 140/90 - 160/100 mm Hg a anamnézou do 6 měsíců od diagnózy hypertenze, bez předchozí či současné farmakologické léčby. Současně jsme vyžadovali nepřítomnost jiného známého onemocnění, které by mohlo způsobovat změny v regulaci krevního oběhu.

U všech subjektů hodnocení bylo provedeno základní fyzikální a kompletní biochemické vyšetření krve a moče, dále byl u všech opakovaně změřen kazuální krevní tlak a srdeční frekvence. U všech hypertoniků jsme navíc provedli echokardiografické vyšetření, ultrazvukové vyšetření ledvin, vyšetření očního pozadí a ambulantní monitorování krevního tlaku s cílem vyloučit pacienty s eventuálním podezřením na sekundární příčinu hypertenze. Při zařazení jsme s každým subjektem vyplnili dotazník ohledně rodinné a osobní anamnézy, sportovní aktivity a chronickém abusu návykových látek.

### 3.2. Protokol měření

Protokol měření je zcela zásadní, jak z hlediska množství získané informace, tak i z hlediska její věrohodnosti. Klíčové bylo stanovení měřicího protokolu tak, aby vyhověl požadavkům na hodnocení cirkulačních mechanismů v rámci víceletých studií bez nutnosti výrazných modifikací. Důležitým faktorem bylo využití výsledků měření podle protokolu pro hodnocení z různých pohledů. Pro věrohodnou statistiku je nutný i dostatečný počet měřených subjektů ve všech srovnávaných kategoriích (například zdraví mladí, zdraví staří, mladí/staří hypertonici, apod.). Dlouhodobá stabilita protokolu je zásadní pro zachování kontinuity a možnosti srovnání měření časově posunutých i o několik let. Od začátku vhodně zvolený protokol umožnil tvorbu datové báze, kterou lze používat ve více studiích současně a data zpracovávat z různých pohledů. Důležitá je též reproducibilita měření spojená s kvalitou měření a dostatečná excitace regulačních mechanismů, při zachování přirozenosti podmínek a přiměřeného komfortu měřeného subjektu.

Pro splnění výše zmíněných kritérií byl navržen protokol HEM\_2, který představuje vhodný kompromis mezi zátěží měřeného subjektu a množstvím získávané informace.

Rozvržení protokolu HEM\_2 bylo následující:

Po příchodu byl pacient podrobně instruován o průběhu měření. Před vlastním počátkem měření podepsal informovaný souhlas s vyšetřením. Samotné měření zahrnovalo následující fáze:

- klid na lůžku se spontánním dýcháním, 10 minut.
- test na nakloněné rovině – 10\_15\_5 : 10 minut klid, 15 minut tilt 75 stupňů, 5 minut klid, řízené dýchání s frekvencí 6 dechů za minutu po celou dobu.
- test na nakloněné rovině – 10\_15\_5 : 10 minut klid, 15 minut tilt 75 stupňů, 5 minut klid, řízené dýchání s frekvencí 20 dechů za minutu po celou dobu.

- hluboké dýchání 6 krát za minutu po dobu 5 minut
- početní (count) test – 5\_5\_5 : 5 minut klid, 5 minut počítání, 5 minut klid
- zátěžový test – 5\_5\_5\_5\_5 : 5 minut klid, 5 minut zátěž (šlapání na horizontálním rotopedu s nastavitelnou zátěží), 5 minut klid, 5 minut zátěž, 5 minut klid.

Čísla X\_X\_X udávají minuty.

Protokol HEM\_2 obsahuje 6 měření, mezi kterými jsou krátké přestávky. Celková doba měření i s přípravou subjektu nepřesahuje 3 hodiny. Protokol je volen tak, aby zahrnoval 4 různé typy excitací změn krátkodobé cirkulace - nakloněná rovina (TILT, hydrostatická excitace), řízené dýchání (mechanická excitace), psychická a fyzická zátěž. Současně umožňuje analýzu typu test-retest. To znamená, že každý parametr lze počítat ze dvou samostatných a relativně stabilních úseků. Pro měření pacientů s těžším onemocněním nebo u starších osob doporučujeme použití zkráceného HEM\_2\_z protokolu, který neobsahuje měření typu test-retest. Doba měření při zkráceném protokolu je přibližně 1.5 hodiny. Všechna měření jsou kompletně neinvazivní (Obr. 6).

**Obrázek 6.** Měření dle protokolu HEM\_2, zátěžový test. Laboratoř pro výzkum řízení krevního oběhu, I interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny v Brně.



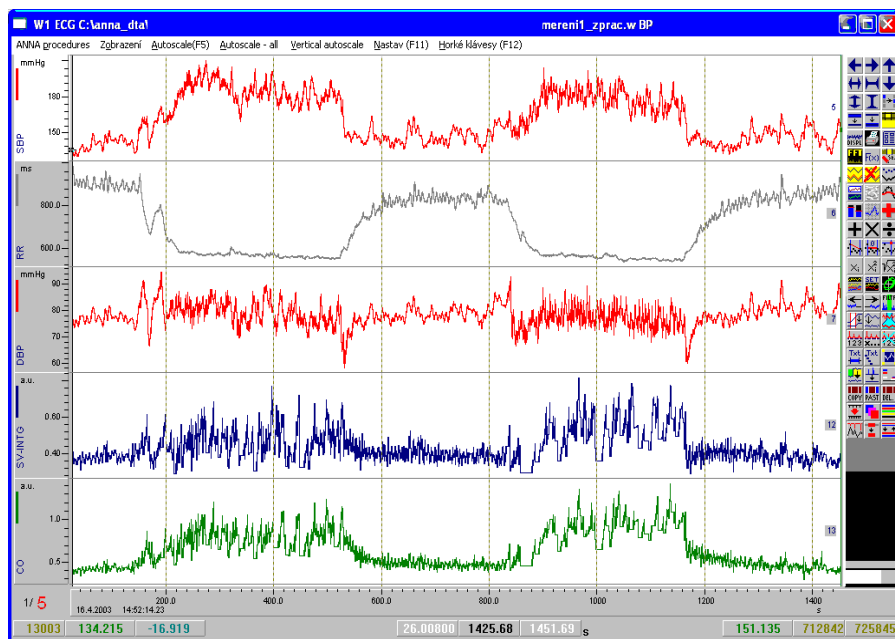


### 3.3. Měření a zaznamenávání signálů

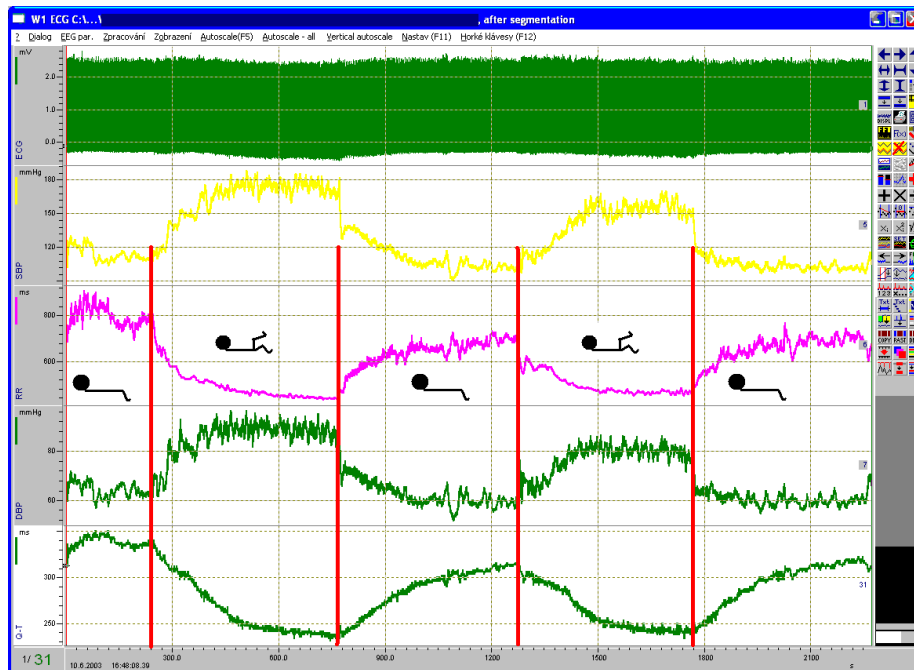
Všechna měření byla provedena v době mezi 13. a 16. hodinou v Laboratoři pro výzkum řízení krevního oběhu na I. interní kardiologické klinice ve FN u sv. Anny v Brně. Před vlastním měřením jsme vyžadovali, aby pacienti nejméně 12 hodin nekouřili, nepili alkoholické nápoje ani kávu a dodrželi pravidelný rytmus bdění/spánek. Vyšetření probíhala v tiché a teplotně stabilní laboratoři, za standardních podmínek.

Pro vlastní měření a záznam signálů byl použit vysoce výkonný systém pracující na platformě Silicon Graphics - ANNALab MI-2, software ScopeWin NI, rozlišení převodníku bylo 16 bitů a vzorkovací frekvence 500Hz. V průběhu vlastního měření byly kontinuálně a časově synchronizovaně zaznamenávány signály EKG (bedside monitor model 90308, SpaceLabs Inc., Redmond, WA, USA), systémového krevního tlaku (Finapres 2300, Ohmeda, Louisville, CO, USA) a impedanční kardiografie (IC-1, Laboratoř pro výzkum řízení krevního oběhu a ÚPT AV ČR, Brno). U každé vyšetřované osoby jsme měřili systémový krevní tlak tep po tepu z prstové tepny pomocí kontinuální neinvazivní fotopletysmografické metody (Finapres). Manžeta byla umístěna na druhém článku třetího nebo čtvrtého prstu pravé ruky, která byla fixována v úrovni srdce. Frekvence dýchání byla řízena sloupcovým LED indikátorem. Zpětná kontrola frekvence a hloubky dýchání byla prováděna prostřednictvím impedanční kardiografie.

**Obrázek 7.** Ukázka měřených signálů, protokol HEM\_2, zátěžový test. Shora dolů: změny STK, RR, DTK, SV, CO v klidu a při zátěži.



**Obrázek 8.** Ukázka měřených signálů, protokol HEM\_2, zátěžový test. Shora dolů: změny STK, RR, DTK a Q-T intervalu v klidu a při zátěži (šlapání).



### 3.4. Analýza a zpracování naměřených dat

Vyhodnocení krátkodobých 5ti minutových úseků měření reprezentujících ustálené podmínky (vzhledem k frekvenci dýchání, poloze těla, psychické a fyzické zátěži) bylo použito pro stanovení základních odlišností funkce autonomního nervového systému a rozdílů v krátkodobé regulaci krevního oběhu u zdravých subjektů a pacientů s nově diagnostikovanou lehkou esenciální arteriální hypertenzí. Jako baseline se analyzoval vždy 5ti minutový úsek měření za ustáleného stavu, předcházející bezprostředně vlastní excitaci. Při excitaci byl k analýze použit 5ti minutový úsek měření v ustáleném stavu (řízené dýchání, test na nakloněné rovině, psychická zátěž, fyzická zátěž). Zjištěné hodnoty parametrů sloužily k výpočtu diferencí mezi excitací a baseline (excitace-baseline).

Pro zpracování změřených dat byl použit software ScopeWin ANS, který byl pro tento účel vyvinut v těsné spolupráci s Ústavem přístrojové techniky Akademie věd České republiky (Obr. 7,8). Tato verze software umožňuje následující analýzy a zpracování:

- běžné zpracování - FFT, filtrace, grafická editace, datová konverze.
- automaty pro analýzu vlastností ANS a hemodynamiky, kompletní výpočet numerických parametrů v současné době používaných.

- interaktivní analýza signálu EKG, detekce RR intervalů, detekce konce T vlny s interaktivní grafickou verifikací a editací výsledků, automatické zpracování dlouhých záznamů EKG, analýza disperze a alternace T vlny.
- analýza signálu impedanční kardiografie, výpočet respirační křivky, přibližný výpočet srdečního výdeje s interaktivní eliminací artefaktů, možnost porovnání výsledků získaných různým způsobem výpočtu.

Výsledkem této části vyhodnocení byly podobné soubory obsahující velké množství parametrů (Obr. 9), popisujících činnost autonomního nervového systému. Tyto parametry byly vyhodnoceny ze signálu EKG a kontinuálního záznamu krevního tlaku a reprezentující ustálený stav měření o délce 5 minut za těchto podmínek:

- Hluboké dýchání s frekvencí 6 dechů za minutu (d/m), klid na lůžku.
- Klid na lůžku před tiltem, dýchání s frekvencí 6 d/m.
- Tilt 75 stupňů, dýchání s frekvencí 6 d/m.
- Klid na lůžku před tiltem, dýchání s frekvencí 20 d/m.
- Tilt 75 stupňů, dýchání s frekvencí 20 d/m.
- Klid před zátěžovým testem.
- Fyzická zátěž (ergometrický test na horizontálním rotopedu se zátěží 1W/kg).
- Klid před početním testem.
- Početní test (Count test).

**Obrázek 9.** Příklad numerických výsledků zpracování jednoho 5ti minutového měření s řízeným dýcháním o frekvenci 6 dechů za minutu (0.1 Hz).

```

%-- ScopeWin, ANS functions :
%-- PROCESSING DATE : 24.03.2007, 8:26:46.53
%-- FILE: O:\meas_data\ScopeWin\bioimpedance\zatezova\ans_vysledky_formulare\ANS_vysledky\34\dych_6.w
%-- MEASUREMENT DATE : 1.2.2007 14:31:53.81
%-- SAMPLING FREQUENCY: 500[Hz], SIZE:131072, TIME 262[s]
%-- COMMENTARY :
%-- L: 8127, 16.25[s]; R: 139198, 278.40[s]; O:\meas_data\ScopeWin\bioimpedance\zatezova\Zdravi\34\dych_6.w

%-- SBP [mmHg], mean / max / min / s.d.
159.52 178.22 137.68 9.84
%-- MBP [mmHg], mean / max / min / s.d.
105.33 114.79 85.80 4.17
%-- DBP [mmHg], mean / max / min / s.d.
81.31 91.35 74.92 2.63
%-- SBP-DBP [mmHg], mean / max / min / s.d.
78.21 92.90 61.75 7.95
%-- RR [ms], [beat/min], mean / max / min / s.d.
929 1016 548 41
64.60 59.06 109.49 2.84

%-- HRV index (SUMA/MAX) : 6.49

%-- BRS SLOPE / number / mean slope / delay [beat]
25.38 8.00 4.25 0
24.77 14.00 4.14 1
18.21 20.00 4.15 2
16.72 14.00 3.93 3

%-- BREATHING FREQUENCY : 0.100Hz, 6.00 resp/min

%-- IMMEDIATE COMPUTING
%-- BRS> MODULE RR/SBP LF [ms/mmHg] mean / max / min / s.d.
14.26 70.24 1.14 11.26
%-- BRS> MODULE RR/SBP HF [ms/mmHg] mean / max / min / s.d.
20.72 1772.76 1.46 50.39
%-- PHASE RR-SBP, 0.1Hz [s], [degree] mean / max / min / s.d.
-2.15 0.00 -10.00 1.79
-77.55 -0.01 -359.96 64.48
-1.35 0.00 -6.28 1.13
%-- BRS> MODULE RR/SBP 0.1Hz [ms/mmHg] mean / max / min / s.d.
16.65 63.75 3.26 11.91

%-- SPECTRAL ANALYSIS
%-- RR-SBP SPECTRAL results --ms--mmHg-----
%-- in ranges > 0.07-0.13 / BREATHING 0.07-0.13 / LF 0.04-0.15 / HF 0.15-0.40 [Hz]
%-- BRS index sum(A)/sum(B)
9.44 9.44 6.46 21.28
%-- BRS sum(A*B)/sum(B*B)
8.49 8.49 4.50 13.79
%-- ALPHA index sqrt(sum(A*A)/sum(B*B))
10.19 10.19 6.04 19.20
%-- CORRELATION
0.499 0.499 0.392 0.208
%-- PHASE SHIFT [degree] arctg(sum(Are-j*Aim)) - arctg(sum(Bre-j*Bim))
50.690 50.690 -63.936 -55.669

% FREQUENCY INTEGRAL in four ranges : ULF, VLF, LF, HF
% ULF: 0.0-0.003, VLF: 0.003-0.040, LF: 0.040-0.150, HF: 0.150-0.400 [Hz]
% UP row > intergral, DOWN row - normalised integral
%-- SBP [mmHg2] ULF , VLF, LF, HF [Hz]
0.00 158.48 33.04 0.66
0.000 82.466 17.190 0.344
%-- MBP [mmHg2] ULF , VLF, LF, HF
0.00 20.01 9.09 2.38
0.000 63.607 28.892 7.556
%-- DBP [mmHg2] ULF , VLF, LF, HF
0.00 7.90 5.03 0.26
0.000 59.936 38.139 1.945
%-- RR [ms2] ULF , VLF, LF, HF
0.00 678.47 1710.04 272.74
0.000 25.507 64.288 10.254
%-- RESP [ml2] ULF , VLF, LF, HF
0.0 0.0 0.0 0.0
0.000 2.873 16.745 80.392

%-- Integral of BP [mmHg] in time domain, mean / max / min / s.d.
28.57 40.54 -0.70 3.97

%-- FREQUENCY INTEGRAL of Integ. BP [mmHg2] ULF , VLF, LF, HF
0.00 9.62 4.36 0.20
0.000 67.856 30.735 1.409

```

### 3.5. Statistické vyhodnocení

Výsledné soubory byly vyhodnoceny v prostředí MATLAB. Vyhodnocovala se střední hodnota a směrodatná odchylka jednotlivých parametrů ve skupině zdravých a hypertoniků. Pro vyhodnocení statistické odlišnosti zdravých a hypertoniků se použila ANOVA.

Další vyhodnocení se zaměřilo na rozdílnou reakci u zdravých a hypertoniků při změně dýchání, polohy těla, psychickém či fyzickém zatížení. Byly vyhodnoceny rozdíly parametrů pro jednotlivé kombinace. Opět se vyhodnocovaly střední hodnoty, směrodatné odchylky a statistická významnost.

Při vyhodnocení se uvažovalo přes 50 parametrů z možných 320 parametrů souboru ScopeWin. Prezentace všech analyzovaných parametrů by však byla značně nepřehledná, proto jsme vybrali 14 základních, důležitých parametrů, popisujících shodu nebo odlišnost stavu autonomního nervového systému u zdravých a hypertoniků. Jedná se o následující parametry:

- a) Srdeční frekvence [tepů/min] – SF
- b) Standardní odchylka variability RR (SDNN), amplituda [ms] – HRV
- c) Variabilita RR v LF (0.05 až 0.15 Hz) pásmu, výkon [ $\text{ms}^2/1000$ ] – HRVlf
- d) Variabilita RR v HF (0.15 až 0.5 Hz) pásmu, výkon [ $\text{ms}^2/1000$ ] – HRVhf
- e) Systolický krevní tlak [mmHg] – STK
- f) Variabilita STK v LF pásmu, výkon [ $\text{mmHg}^2$ ] – SVRlf
- g) Variabilita STK v HF pásmu, výkon [ $\text{mmHg}^2$ ] – SVRhf
- h) Diastolický krevní tlak [mmHg] – DTK
- i) Variabilita DTK v LF pásmu, výkon [ $\text{mmHg}^2$ ] – DVRlf
- j) Variabilita DTK v HF pásmu, výkon [ $\text{mmHg}^2$ ] – DVRhf
- k) Pulzní tlak (STK - DTK) [mmHg] - PT
- l) Baroreflexní sensitivita počítaná přes vzájemnou korelaci [ms/mmHg] – BRScs
- m) Fáze mezi STK a RR v LF pásmu [stupně] – FI
- n) Variabilita fáze mezi STK a RR v LF pásmu, amplituda [stupně] - FIVR

## 4. Výsledky

### 4.1. Klidová měření vleže

#### 4.1.1. Spontánní dechová frekvence

| Parametr                      | Zdraví         | Hypertonici    | P             |
|-------------------------------|----------------|----------------|---------------|
| SF [tepů/min]                 | 66.13 ± 9.07   | 72.93 ± 11.69  | NS            |
| HRV [ms]                      | 79.53 ± 43.44  | 50.28 ± 34.81  | <b>0.0379</b> |
| HRVlf [ms <sup>2</sup> /1000] | 3.82 ± 3.79    | 1.96 ± 2.19    | NS            |
| HRVhf [ms <sup>2</sup> /1000] | 2.55 ± 2.88    | 1.34 ± 2.44    | NS            |
| STK [mmHg]                    | 129.10 ± 12.18 | 147.32 ± 18.68 | <b>0.0038</b> |
| SVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 26.14 ± 24.74  | 21.16 ± 20.59  | NS            |
| SVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 3.76 ± 2.35    | 5.81 ± 3.29    | NS            |
| DTK [mmHg]                    | 73.74 ± 9.59   | 85.70 ± 17.02  | <b>0.0276</b> |
| DVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 10.27 ± 7.37   | 9.39 ± 7.25    | NS            |
| DVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 1.57 ± 1.27    | 1.73 ± 1.28    | NS            |
| PT [mmHg]                     | 55.37 ± 7.91   | 61.61 ± 14.05  | NS            |
| BRScs [ms/mmHg]               | 10.62 ± 4.67   | 8.28 ± 6.49    | NS            |
| FI [stupně]                   | -49.28 ± 18.12 | -64.91 ± 33.62 | NS            |
| FIVR [stupně]                 | 62.63 ± 22.98  | 61.07 ± 24.89  | NS            |

Hodnoty v tabulce jsou uvedeny jako střední hodnota ± směrodatná odchylka. Statistická významnost mezi skupinami je uvedena podle ANOVA (sloupec P).

Při klidovém měření se spontánní dechovou frekvencí jsme mezi oběma skupinami našli předpokládaný, statisticky významný rozdíl v hodnotě STK ( $p < 0.01$ ) a DTK ( $p < 0.05$ ).

Variabilita srdeční frekvence při klidovém vyšetření se spontánní dechovou frekvencí u skupiny hypertoniků byla významně snížena a rozdíl mezi oběma skupinami nabývá statistické významnosti ( $p < 0.05$ ). V ostatních hodnocených parametrech nedosahují rozdíly mezi oběma skupinami statistické významnosti.

#### 4.1.2. Excitace řízeným dýcháním s frekvencí 6 dechů/minutu (0.1 Hz)

| Parametr                      | Zdraví         | Hypertonici    | P             |
|-------------------------------|----------------|----------------|---------------|
| SF [tepů/min]                 | 69.86 ± 6.74   | 73.20 ± 12.49  | NS            |
| HRV [ms]                      | 104.76 ± 43.11 | 72.86 ± 28.91  | <b>0.0098</b> |
| HRVlf [ms <sup>2</sup> /1000] | 17.88 ± 13.02  | 8.46 ± 6.25    | <b>0.0058</b> |
| HRVhf [ms <sup>2</sup> /1000] | 2.43 ± 2.61    | 1.32 ± 2.30    | NS            |
| STK [mmHg]                    | 117.71 ± 21.79 | 145.99 ± 15.26 | <b>0.0001</b> |
| SVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 45.03 ± 20.66  | 53.98 ± 29.44  | NS            |
| SVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 5.64 ± 3.81    | 3.23 ± 4.16    | NS            |
| DTK [mmHg]                    | 61.88 ± 13.42  | 79.43 ± 11.25  | <b>0.0001</b> |
| DVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 12.40 ± 8.30   | 18.01 ± 13.37  | NS            |
| DVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 2.90 ± 4.07    | 1.16 ± 0.94    | NS            |
| PT [mmHg]                     | 55.83 ± 11.00  | 66.58 ± 12.26  | <b>0.0131</b> |
| BRScs [ms/mmHg]               | 17.33 ± 5.84   | 11.17 ± 4.64   | <b>0.0014</b> |
| FI [stupně]                   | -47.86 ± 21.67 | -66.90 ± 44.02 | NS            |
| FIVR [stupně]                 | 20.95 ± 11.48  | 20.69 ± 19.05  | NS            |

Hodnoty v tabulce jsou uvedeny jako střední hodnota ± směrodatná odchylka. Statistická významnost mezi skupinami je uvedena podle ANOVA (sloupec P).

Při excitaci řízeným dýcháním s frekvencí 6 dechů/minutu dochází u obou hodnocených skupin k významnému zvýšení HRV, i když u hypertoniků zůstává tato hodnota i nadále signifikantně nižší než u zdravých a rozdíl mezi oběma skupinami se stává statisticky velmi významný ( $p < 0.01$ ). Současně s nárůstem celkové HRV dochází k prudkému zvýšení HRVlf v obou skupinách, u zdravých kontrol je však tento nárůst významně větší a rozdíl mezi oběma skupinami je proto opět statisticky velmi významný ( $p < 0.01$ ). Srdeční frekvence ani HRVhf se u obou skupin nikterak významně nemění ve srovnání s měřením při spontánní dechové frekvenci. Při řízeném dýchání 0.1 Hz dochází v obou skupinách také k nárůstu hodnoty BRScs, u zdravých je zvýšení opět markantnější, což je příčinou statisticky velmi významného rozdílu při srovnání obou skupin ( $p < 0.01$ ). Pomalá dechová frekvence snižuje hodnotu STK i DTK, k většímu poklesu však dochází u zdravých subjektů a rozdíl v pulzním tlaku se mezi oběma skupinami stává statisticky významný. Dechová frekvence 6 d/m zvyšuje variabilitu systolického i diastolického krevního tlaku v LF pásmu a ve srovnání se spontánní

dechovou frekvencí nacházíme při řízeném dýchání s frekvencí 0.1 Hz u obou skupin především významný nárůst v hodnotě SVRlf a DVRlf u hypertoniků, ale rozdíl mezi oběma skupinami není statisticky významný. Hodnoty SVRh<sub>f</sub> i DVRh<sub>f</sub> se významně nemění. V hodnotě okamžité fáze a variabilitě fáze není mezi oběma skupinami statistický rozdíl jak při spontánní, tak i řízené dechové frekvenci 0.1 Hz. Oproti spontánní dechové frekvenci však dochází v obou skupinách k významnému poklesu variability fáze, přičemž hodnota okamžité fáze se nemění.

#### 4.1.3. Excitace řízeným dýcháním s frekvencí 20 dechů/minutu (0.33 Hz)

| Parametr                               | Zdraví         | Hypertonici    | P             |
|--|----------------|----------------|---------------|
| SF [tepů/min]                          | 67.07 ± 8.20   | 72.84 ± 12.95  | NS            |
| HRV [ms]                               | 65.26 ± 31.06  | 39.45 ± 19.12  | <b>0.0195</b> |
| HRVlf [ms <sup>2</sup> /1000]          | 2.15 ± 2.51    | 0.82 ± 0.89    | <b>0.0279</b> |
| HRVhf [ms <sup>2</sup> /1000]          | 2.06 ± 2.04    | 0.72 ± 1.07    | NS            |
| STK [mmHg]                             | 116.66 ± 20.93 | 144.67 ± 17.25 | <b>0.0001</b> |
| SVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]             | 17.88 ± 18.71  | 15.51 ± 10.30  | NS            |
| SVRh <sub>f</sub> [mmHg <sup>2</sup> ] | 3.71 ± 2.05    | 5.28 ± 8.40    | NS            |
| DTK [mmHg]                             | 60.33 ± 12.87  | 81.15 ± 9.67   | <b>0.0001</b> |
| DVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]             | 5.63 ± 5.27    | 5.74 ± 3.65    | NS            |
| DVRh <sub>f</sub> [mmHg <sup>2</sup> ] | 1.18 ± 0.57    | 1.58 ± 2.97    | NS            |
| PT [mmHg]                              | 56.33 ± 16.53  | 63.52 ± 12.04  | NS            |
| BRS <sub>cs</sub> [ms/mmHg]            | 9.92 ± 6.11    | 5.87 ± 3.12    | <b>0.0120</b> |
| FI [stupně]                            | -65.60 ± 52.82 | -73.58 ± 40.13 | NS            |
| FIVR [stupně]                          | 70.91 ± 22.51  | 72.44 ± 21.73  | NS            |

Hodnoty v tabulce jsou uvedeny jako střední hodnota ± směrodatná odchylka. Statistická významnost mezi skupinami je uvedena podle ANOVA (sloupec P).

Ve srovnání s vyšetřením při spontánním dýchání, dochází při řízeném dýchání na frekvenci 0.33 Hz k poklesu celkové HRV, rozdíl mezi oběma skupinami se snižuje, ale zůstává i nadále statisticky významný (p<0.05). Na rozdíl od významného vzestupu HRVlf při pomalé



dechové frekvenci 6 dechů za minutu, dochází při řízeném dýchání s rychlou dechovou frekvencí 20 dechů za minutu k mírnému poklesu HRVlf. Rozdíl mezi oběma skupinami zůstává statisticky signifikantní ( $p < 0.05$ ). Změna HRVhf je bez statistického významu. Snižuje se také hodnota BRSsc v obou skupinách, k většímu poklesu dochází u hypertoniků a rozdíl mezi skupinami tak nabývá statistického významu ( $p < 0.05$ ). Dále se při dechové frekvenci 0.33 Hz snižuje hodnota STK i DTK v obou skupinách podobně jako při dechové frekvenci 0.1 Hz, větší pokles jak STK tak i DTK pozorujeme u zdravých kontrol, ale rozdíl v pulzním tlaku zůstává bez statistické významnosti. Hodnoty SVR i DVR v LF i HF pásnu se při dechové frekvenci 0.33 Hz ve srovnání se spontánním dýcháním snižují v obou skupinách a nedochází tak ke vzniku statisticky významného rozdílu při porovnání obou skupin. Hodnota okamžité fáze se v obou skupinách zvyšuje a současně vzrůstá i variabilita fáze, nicméně ke statisticky významnému rozdílu mezi skupinami nedochází.

## 4.2. Test na nakloněné rovině s řízeným dýcháním

### 4.2.1. Test na nakloněné rovině s řízeným dýcháním 6 dechů/minutu - ustálený stav při vertikalizaci

| Parametr                      | Zdraví         | Hypertonici     | P             |
|-------------------------------|----------------|-----------------|---------------|
| SF [tepů/min]                 | 84.14 ± 10.72  | 90.26 ± 12.57   | NS            |
| HRV [ms]                      | 73.64 ± 44.43  | 52.43 ± 25.33   | NS            |
| HRVlf [ms <sup>2</sup> /1000] | 11.70 ± 14.86  | 5.21 ± 5.27     | NS            |
| HRVhf [ms <sup>2</sup> /1000] | 1.05 ± 2.16    | 0.32 ± 0.52     | NS            |
| STK [mmHg]                    | 119.65 ± 24.74 | 144.86 ± 26.74  | <b>0.0001</b> |
| SVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 117.81 ± 74.20 | 157.09 ± 103.65 | NS            |
| SVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 5.30 ± 2.81    | 8.35 ± 6.68     | NS            |
| DTK [mmHg]                    | 70.40 ± 12.67  | 88.95 ± 16.34   | <b>0.0009</b> |
| DVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 40.18 ± 19.30  | 45.43 ± 37.56   | NS            |
| DVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 2.04 ± 0.84    | 3.25 ± 2.19     | NS            |
| PT [mmHg]                     | 49.24 ± 13.46  | 55.91 ± 15.76   | NS            |
| BRScs [ms/mmHg]               | 8.67 ± 4.45    | 5.66 ± 3.17     | <b>0.0223</b> |
| FI [stupně]                   | -65.92 ± 24.45 | -67.04 ± 28.96  | NS            |
| FIVR [stupně]                 | 16.43 ± 16.92  | 25.41 ± 20.79   | NS            |

Hodnoty v tabulce jsou uvedeny jako střední hodnota ± směrodatná odchylka. Statistická významnost mezi skupinami je uvedena podle ANOVA (sloupec P).

V ustáleném stavu, při vertikalizaci s řízeným dýcháním o frekvenci 6 dechů za minutu, nacházíme statisticky významné rozdíly mezi oběma skupinami pouze v hodnotě STK a DTK ( $p < 0.001$ ) a v hodnotě BRScs ( $p < 0.05$ ). V ostatních hodnocených parametrech nedosahují rozdíly mezi oběma skupinami statistické významnosti.

4.2.2. Test na nakloněné rovině s řízeným dýcháním 6 dechů/minutu - změny parametrů  
(excitace – baseline)

| Parametr                               | Zdraví             | Hypertonicí          | P  |
|--|--------------------|----------------------|----|
| $\Delta$ SF [tepů/min]                 | 10.72 ± 9.06 *     | 12.52 ± 5.41 ****    | NS |
| $\Delta$ HRV [ms]                      | - 4.14 ± 30.68     | - 3.69 ± 19.76       | NS |
| $\Delta$ HRVlf [ms <sup>2</sup> /1000] | -1.91 ± 8.52       | - 0.09 ± 4.32        | NS |
| $\Delta$ HRVhf [ms <sup>2</sup> /1000] | - 0.18 ± 0.91      | - 0.16 ± 0.51 *      | NS |
| $\Delta$ STK [mmHg]                    | - 5.85 ± 9.91      | - 10.62 ± 19.52      | NS |
| $\Delta$ SVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 89.12 ± 71.14 **   | 118.16 ± 160.73 **** | NS |
| $\Delta$ SVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 3.03 ± 2.94 **     | 5.74 ± 7.69 ***      | NS |
| $\Delta$ DTK [mmHg]                    | 4.31 ± 8.39        | 3.84 ± 12.77         | NS |
| $\Delta$ DVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 25.75 ± 23.00 **   | 31.24 ± 36.94 **     | NS |
| $\Delta$ DVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 0.91 ± 0.98 *      | 2.24 ± 2.40 ***      | NS |
| $\Delta$ PT [mmHg]                     | - 10.16 ± 5.97 *** | - 14.46 ± 9.87 ****  | NS |
| $\Delta$ BRScs [ms/mmHg]               | - 6.39 ± 5.04 ***  | - 4.57 ± 3.22 ***    | NS |
| $\Delta$ FI [stupně]                   | 2.81 ± 26.01       | 8.12 ± 36.26         | NS |
| $\Delta$ FIVR [stupně]                 | - 9.15 ± 29.45     | 3.18 ± 24.90         | NS |

Hodnoty v tabulce jsou uvedeny jako střední hodnota ± směrodatná odchylka. Statistická významnost změny parametru pro danou skupinu (sloupec Zdraví/Hypertonicí) a statistická významnost změny parametru mezi skupinami (sloupec P) podle ANOVA: \* P < 0.05, \*\* P < 0.01, \*\*\* P < 0.001, \*\*\*\* P < 0.0001.

Při vertikalizaci s řízenou dechovou frekvencí 0.1 Hz dochází k nárůstu SF v obou skupinách ve srovnání s hodnotou SF v ustáleném stavu před excitací (baseline), rozdíl v jednotlivých skupinách je statisticky významný (p<0.05 u zdravých, p<0.0001 u hypertoniků). Hodnota HRV, HRVlf i HRVhf se mírně snižuje v obou skupinách, ale statisticky významnou změnu ve srovnání s hodnotami v baseline nacházíme pouze u hypertoniků v hodnotě HRVhf (p<0.05). Při vertikalizaci s řízeným dýcháním o frekvenci 6 d/m dochází také k poklesu systolického a mírnému vzestupu diastolického krevního tlaku ve srovnání s hodnotami v baseline, změny jsou však bez statisticky významného rozdílu v jednotlivých skupinách. V důsledku těchto změn však nacházíme významné snížení hodnoty pulzního tlaku a tato změna oproti hodnotě v baseline dosahuje velmi vysoké statistické významnosti v obou

skupinách ( $p < 0.001$  u zdravých;  $p < 0.0001$  u hypertoniků). Variabilita STK v LF pásmu se při vertikalizaci mohutně zvyšuje v obou skupinách a oproti hodnotě v baseline má tato změna velkou statistickou významnost ( $p < 0.01$  u zdravých;  $p < 0.0001$  u hypertoniků). Taktéž hodnota DVRIf se při vertikalizaci výrazně zvyšuje a rozdíl oproti hodnotě v baseline je v obou skupinách statisticky významný ( $p < 0.01$ ). Variabilita STK v HF pásmu se také zvyšuje, i když ne tolik jako variabilita v LF pásmu, i tak ale dosahuje v obou skupinách statisticky významného rozdílu oproti hodnotě v baseline ( $p < 0.01$  u zdravých,  $p < 0.001$  u hypertoniků). Variabilita DTK v HF pásmu také po vertikalizaci mírně stoupá, nárůst je větší ve skupině hypertoniků, ale v obou skupinách dosahuje změna statistické významnosti při srovnání s hodnotou v baseline ( $p < 0.05$  u zdravých,  $p < 0.001$  u hypertoniků). Hodnota BRScs se po vertikalizaci s řízeným dýcháním o frekvenci 6 d/m výrazně snižuje v obou skupinách, snížení je oproti hodnotě v baseline statisticky velmi významné v obou skupinách ( $p < 0.001$ ). Hodnota okamžité fáze a její variabilita se při vertikalizaci podstatněji nemění ve srovnání s její hodnotou v horizontální poloze.

Rozdíly ve změnách velikosti jednotlivých parametrů, při srovnání obou skupin mezi sebou, nejsou statisticky významné ani v jedné hodnotě.

4.2.3. Test na nakloněné rovině s řízeným dýcháním 20 dechů/minutu - ustálený stav při vertikalizaci

| Parametr                      | Zdraví         | Hypertonici    | P             |
|-------------------------------|----------------|----------------|---------------|
| SF [tepů/min]                 | 87.24 ± 15.03  | 89.55 ± 11.77  | NS            |
| HRV [ms]                      | 40.80 ± 26.14  | 30.40 ± 13.31  | NS            |
| HRVlf [ms <sup>2</sup> /1000] | 2.04 ± 3.48    | 0.86 ± 0.87    | NS            |
| HRVhf [ms <sup>2</sup> /1000] | 0.53 ± 0.80    | 0.16 ± 0.20    | NS            |
| STK [mmHg]                    | 108.07 ± 13.52 | 134.62 ± 22.04 | <b>0.0002</b> |
| SVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 37.49 ± 20.58  | 34.48 ± 27.12  | NS            |
| SVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 11.62 ± 8.34   | 8.45 ± 6.24    | NS            |
| DTK [mmHg]                    | 65.90 ± 11.95  | 84.23 ± 15.36  | <b>0.0005</b> |
| DVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 16.28 ± 7.74   | 15.38 ± 10.81  | NS            |
| DVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 2.70 ± 2.73    | 1.84 ± 1.14    | NS            |
| PT [mmHg]                     | 42.16 ± 7.23   | 50.38 ± 10.63  | NS            |
| BRScs [ms/mmHg]               | 6.37 ± 3.65    | 4.57 ± 2.11    | NS            |
| FI [stupně]                   | -74.79 ± 26.44 | -66.59 ± 19.24 | NS            |
| FIVR [stupně]                 | 47.14 ± 26.28  | 43.47 ± 22.31  | NS            |

Hodnoty v tabulce jsou uvedeny jako střední hodnota ± směrodatná odchylka. Statistická významnost mezi skupinami je uvedena podle ANOVA (sloupec P).

V ustáleném stavu, při vertikalizaci s řízeným dýcháním o frekvenci 20 dechů za minutu, nacházíme statisticky významné rozdíly mezi oběma skupinami pouze v hodnotě STK a DTK ( $p < 0.001$ ). V ostatních hodnocených parametrech nedosahují rozdíly mezi oběma skupinami statistické významnosti.

4.2.4. Test na nakloněné rovině s řízeným dýcháním 20 dechů/minutu - změny parametrů  
(excitace – baseline)

| Parametr                               | Zdraví                | Hypertonici           | P             |
|--|-----------------------|-----------------------|---------------|
| $\Delta$ SF [tepů/min]                 | 22.17 ± 12.59 ***     | 18.14 ± 4.80 *****    | NS            |
| $\Delta$ HRV [ms]                      | - 24.46 ± 21.75 **    | - 9.30 ± 17.02 **     | <b>0.0270</b> |
| $\Delta$ HRVlf [ms <sup>2</sup> /1000] | - 0.10 ± 1.91         | - 0.01 ± 0.62         | NS            |
| $\Delta$ HRVhf [ms <sup>2</sup> /1000] | - 1.53 ± 1.54 ***     | - 0.51 ± 1.07 *****   | <b>0.0273</b> |
| $\Delta$ STK [mmHg]                    | - 8.58 ± 18.71        | - 8.31 ± 19.04        | NS            |
| $\Delta$ SVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 19.60 ± 21.19 **      | 20.34 ± 27.80 *       | NS            |
| $\Delta$ SVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 7.83 ± 7.40 ***       | 4.85 ± 5.90 ***       | NS            |
| $\Delta$ DTK [mmHg]                    | 5.56 ± 11.57          | 3.83 ± 11.84          | NS            |
| $\Delta$ DVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 10.65 ± 7.93 *****    | 9.74 ± 8.51 *****     | NS            |
| $\Delta$ DVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 1.52 ± 2.36 *         | 0.94 ± 1.10 *         | NS            |
| $\Delta$ PT [mmHg]                     | - 14.16 ± 11.40 ***** | - 12.14 ± 9.67 *****  | NS            |
| $\Delta$ BRScs [ms/mmHg]               | - 3.55 ± 5.16         | - 1.52 ± 2.93         | NS            |
| $\Delta$ FI [stupně]                   | - 9.21 ± 48.26        | - 0.54 ± 25.12        | NS            |
| $\Delta$ FIVR [stupně]                 | - 23.76 ± 34.39 *     | - 24.99 ± 25.61 ***** | NS            |

Hodnoty v tabulce jsou uvedeny jako střední hodnota ± směrodatná odchylka. Statistická významnost změny parametru pro danou skupinu (sloupec Zdraví/Hypertonici) a statistická významnost změny parametru mezi skupinami (sloupec P) podle ANOVA: \* P < 0.05, \*\* P < 0.01, \*\*\* P < 0.001, \*\*\*\*\* P < 0.0001.

Při vertikalizaci s řízenou dechovou frekvencí 0.33 Hz dochází v obou skupinách k nárůstu SF ve srovnání s hodnotou v baseline, rozdíl v jednotlivých skupinách je statisticky významný (p<0.001 u zdravých, p<0.0001 u hypertoniků). Hodnota HRV se oproti hodnotě v baseline významně snižuje v obou skupinách (p<0.01), přičemž k většímu poklesu dochází u zdravých kontrol, což je příčinou statisticky významného rozdílu při srovnání změn v obou skupinách mezi sebou (p<0.05). Změna hodnoty HRVlf není v obou skupinách statisticky významná. Hodnota HRVhf se snižuje v obou skupinách a změna oproti hodnotě v baseline je statisticky velmi významná (p<0.001 u zdravých, p<0.0001 u hypertoniků). Větší pokles hodnoty HRVhf nacházíme u zdravých kontrol, což je příčinou vzniku statisticky významného rozdílu při porovnání změn v hodnotách mezi oběma skupinami (p<0.05). Při vertikalizaci s řízeným

dýcháním o frekvenci 20 d/m dochází také k poklesu systolického a mírnému vzestupu diastolického krevního tlaku ve srovnání s hodnotami v baseline, změny jsou však bez statisticky významného rozdílu v jednotlivých skupinách. V důsledku těchto změn však dochází k významnému snížení hodnoty pulzního tlaku a tato změna oproti hodnotě v baseline dosahuje velmi vysoké statistické významnosti v obou skupinách ( $p < 0.0001$ ). Variabilita STK v LF pásmu se při vertikalizaci zvyšuje v obou skupinách a oproti hodnotě v baseline má tato změna statistickou významnost ( $p < 0.01$  u zdravých;  $p < 0.05$  u hypertoniků). Taktéž hodnota DVRIf se při vertikalizaci zvyšuje a rozdíl oproti hodnotě v baseline je v obou skupinách statisticky velmi významný ( $p < 0.0001$ ). Variabilita STK v HF pásmu se zvyšuje, i když ne tolik jako variabilita v LF pásmu, i tak ale dosahuje v obou skupinách statisticky významného rozdílu oproti hodnotě v baseline ( $p < 0.001$ ). Variabilita DTK v HF pásmu také po vertikalizaci mírně stoupá a změna oproti hodnotě v baseline dosahuje v obou skupinách statistické významnosti ( $p < 0.05$ ). Hodnota BRScs se po vertikalizaci s řízeným dýcháním o frekvenci 20 d/m mírně snižuje v obou skupinách, přičemž větší pokles nacházíme u zdravých dobrovolníků, ale změna je ve srovnání s hodnotou baseline v obou skupinách statisticky nevýznamná. Hodnota okamžité fáze se snižuje, více u zdravých kontrol, ale její změna je oproti hodnotě v baseline v obou skupinách statisticky nevýznamná. Naproti tomu variabilita fáze se při vertikalizaci s řízeným dýcháním o frekvenci 20 d/m mohutně snižuje, s podobným poklesem v obou skupinách, a tato změna je oproti hodnotě v baseline v obou skupinách statisticky významná ( $p < 0.05$  u zdravých,  $p < 0.0001$  u hypertoniků).

Rozdíly ve změnách velikosti jednotlivých parametrů, při srovnání obou skupin mezi sebou, nejsou statisticky významné, kromě hodnoty  $\Delta$  HRV a  $\Delta$  HRVhf.

### 4.3. Početní test

#### 4.3.1. Početní test - ustálený stav při excitaci psychickou zátěží

| Parametr                      | Zdraví         | Hypertonici    | P  |
|-------------------------------|----------------|----------------|----|
| SF [tepů/min]                 | 79.02 ± 11.56  | 79.70 ± 10.18  | NS |
| HRV [ms]                      | 47.87 ± 18.79  | 48.89 ± 29.76  | NS |
| HRVlf [ms <sup>2</sup> /1000] | 2.01 ± 2.04    | 1.69 ± 1.64    | NS |
| HRVhf [ms <sup>2</sup> /1000] | 0.68 ± 0.74    | 0.83 ± 1.06    | NS |
| STK [mmHg]                    | 154.57 ± 30.73 | 168.62 ± 18.81 | NS |
| SVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 20.03 ± 13.80  | 27.46 ± 27.49  | NS |
| SVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 3.67 ± 1.86    | 9.21 ± 13.38   | NS |
| DTK [mmHg]                    | 88.80 ± 21.07  | 94.84 ± 12.52  | NS |
| DVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 9.74 ± 8.43    | 13.11 ± 11.51  | NS |
| DVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 1.50 ± 0.86    | 3.01 ± 4.77    | NS |
| PT [mmHg]                     | 65.76 ± 13.60  | 73.78 ± 15.99  | NS |
| BRScs [ms/mmHg]               | 8.98 ± 5.23    | 6.92 ± 3.45    | NS |
| FI [stupně]                   | -71.23 ± 21.78 | -64.83 ± 39.76 | NS |
| FIVR [stupně]                 | 62.81 ± 24.70  | 63.30 ± 22.83  | NS |

Hodnoty v tabulce jsou uvedeny jako střední hodnota ± směrodatná odchylka. Statistická významnost mezi skupinami je uvedena podle ANOVA (sloupec P).

V ustáleném stavu, při excitaci početním testem, nenacházíme statisticky významný rozdíl v žádném z hodnocených parametrů při porovnání obou skupin mezi sebou.



#### 4.3.2. Početní test – změny parametrů (excitace – baseline)

| Parametr                               | Zdraví          | Hypertonici        | P             |
|--|-----------------|--------------------|---------------|
| $\Delta$ SF [tepů/min]                 | 12.05 ± 6.74 *  | 5.59 ± 7.24 *      | <b>0.0448</b> |
| $\Delta$ HRV [ms]                      | - 17.00 ± 28.87 | - 7.84 ± 32.76     | NS            |
| $\Delta$ HRVlf [ms <sup>2</sup> /1000] | - 1.02 ± 1.34   | - 0.86 ± 2.65      | NS            |
| $\Delta$ HRVhf [ms <sup>2</sup> /1000] | - 0.95 ± 1.08   | -1.17 ± 2.72       | NS            |
| $\Delta$ STK [mmHg]                    | 17.14 ± 14.21 * | 22.35 ± 13.66 **** | NS            |
| $\Delta$ SVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 2.76 ± 10.41    | - 6.40 ± 26.33     | NS            |
| $\Delta$ SVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | - 0.81 ± 1.84   | - 0.12 ± 4.66      | NS            |
| $\Delta$ DTK [mmHg]                    | 11.25 ± 8.28 *  | 11.75 ± 9.83 ****  | NS            |
| $\Delta$ DVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | - 0.46 ± 4.65   | - 0.89 ± 11.38     | NS            |
| $\Delta$ DVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 0.21 ± 0.71     | 0.51 ± 1.72        | NS            |
| $\Delta$ PT [mmHg]                     | 5.90 ± 10.76    | 10.59 ± 10.20 ***  | NS            |
| $\Delta$ BRScs [ms/mmHg]               | - 1.16 ± 2.12   | - 0.72 ± 3.49      | NS            |
| $\Delta$ FI [stupně]                   | 0.71 ± 17.89    | 4.85 ± 24.35       | NS            |
| $\Delta$ FIVR [stupně]                 | - 9.68 ± 18.75  | - 6.15 ± 34.54     | NS            |

Hodnoty v tabulce jsou uvedeny jako střední hodnota ± směrodatná odchylka. Statistická významnost změny parametru pro danou skupinu (sloupec Zdraví/Hypertonici) a statistická významnost změny parametru mezi skupinami (sloupec P) podle ANOVA: \* P < 0.05, \*\* P < 0.01, \*\*\* P < 0.001, \*\*\*\* P < 0.0001.

Početní test vede ke zvýšení SF v obou skupinách a rozdíl ve srovnání s hodnotou v baseline je statisticky významný (p<0.05), přičemž k mnohem většímu nárůstu dochází u skupiny zdravých a dochází tím ke vzniku staticky významného rozdílu při srovnání změny SF mezi oběma skupinami (p<0.05). Hodnoty HRV, HRVlf i HRVhf se oproti hodnotám v baseline snižují v obou skupinách, ale změny nejsou statisticky významné. Excitace psychickým stresem vede významnému nárůstu v hodnotě STK, přičemž vzestup je vyšší u hypertoniků, ale statisticky významný rozdíl ve srovnání s hodnotou v baseline nacházíme v obou skupinách (p<0.05 u zdravých, p<0.0001 u hypertoniků). Také hodnota DTK se v obou skupinách zvyšuje, nárůst je v obou skupinách podobný a ve srovnání s hodnotou v baseline je statisticky významný (p<0.05 u zdravých, p<0.0001 u hypertoniků). Vzhledem k vyšší nárůstu STK než DTK dochází ke zvýšení hodnoty PT, statisticky významný nárůst oproti

hodnotě v baseline však nacházíme pouze u hypertoniků ( $p < 0.001$ ). Variabilita STK ani DTK se významně nemění, stejně tak nedochází k významné změně ani v hodnotě BRScs. Hodnota fáze zůstává podobná jako hodnota v baseline, pouze variabilita fáze se mírně snižuje, ale její pokles není statisticky významný.

Rozdíly ve změnách velikosti jednotlivých parametrů, při srovnání obou skupin mezi sebou, nejsou statisticky významné, kromě hodnoty  $\Delta SF$ .

#### 4.4. Zátěžový test

##### 4.4.1. Zátěžový test - ustálený stav při excitaci fyzickou zátěží

| Parametr                      | Zdraví         | Hypertonici    | P             |
|-------------------------------|----------------|----------------|---------------|
| SF [tepů/min]                 | 113.78 ± 11.62 | 116.81 ± 13.96 | NS            |
| HRV [ms]                      | 33.92 ± 44.98  | 26.15 ± 34.54  | NS            |
| HRVlf [ms <sup>2</sup> /1000] | 0.22 ± 0.46    | 3.52 ± 15.11   | NS            |
| HRVhf [ms <sup>2</sup> /1000] | 0.03 ± 0.04    | 1.82 ± 7.75    | NS            |
| STK [mmHg]                    | 174.64 ± 11.51 | 198.41 ± 28.33 | <b>0.0075</b> |
| SVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 30.56 ± 13.69  | 33.07 ± 22.58  | NS            |
| SVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 6.44 ± 6.69    | 8.13 ± 10.48   | NS            |
| DTK [mmHg]                    | 89.94 ± 12.39  | 99.40 ± 17.38  | NS            |
| DVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 11.62 ± 6.93   | 12.17 ± 8.84   | NS            |
| DVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 2.21 ± 1.49    | 3.07 ± 1.88    | NS            |
| PT [mmHg]                     | 84.69 ± 13.90  | 99.01 ± 26.32  | NS            |
| BRScs [ms/mmHg]               | 1.73 ± 1.00    | 4.42 ± 10.71   | NS            |
| FI [stupně]                   | -69.71 ± 20.62 | -59.12 ± 50.42 | NS            |
| FIVR [stupně]                 | 5.45 ± 32.97   | 81.90 ± 33.08  | NS            |

Hodnoty v tabulce jsou uvedeny jako střední hodnota ± směrodatná odchylka. Statistická významnost mezi skupinami je uvedena podle ANOVA (sloupec P).

V ustáleném stavu, při zátěžovém testu, nacházíme statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami pouze v hodnotě STK ( $p < 0.01$ ). V ostatních hodnocených parametrech nedosahují rozdíly mezi oběma skupinami statistické významnosti.

#### 4.4.2. Zátěžový test - změny parametrů (excitace – baseline)

| Parametr                               | Zdraví             | Hypertonici        | P  |
|--|--------------------|--------------------|----|
| $\Delta$ SF [tepů/min]                 | 47.65 ± 5.65 ***   | 44.09 ± 15.82 **** | NS |
| $\Delta$ HRV [ms]                      | - 45.61 ± 66.23 ** | - 24.10 ± 50.58 ** | NS |
| $\Delta$ HRVlf [ms <sup>2</sup> /1000] | - 3.60 ± 3.74 ***  | - 1.53 ± 15.59 *** | NS |
| $\Delta$ HRVhf [ms <sup>2</sup> /1000] | - 2.52 ± 2.86 ***  | - 0.47 ± 8.43 ***  | NS |
| $\Delta$ STK [mmHg]                    | 45.53 ± 19.82 **   | 51.72 ± 18.97 **** | NS |
| $\Delta$ SVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 4.41 ± 29.82       | 11.40 ± 27.36 *    | NS |
| $\Delta$ SVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 2.67 ± 7.01        | 2.54 ± 11.85       | NS |
| $\Delta$ DTK [mmHg]                    | 16.20 ± 9.76 ***   | 14.21 ± 6.17 ****  | NS |
| $\Delta$ DVRlf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 1.34 ± 9.89        | 2.68 ± 8.96        | NS |
| $\Delta$ DVRhf [mmHg <sup>2</sup> ]    | 0.64 ± 1.37 *      | 1.42 ± 1.99 *      | NS |
| $\Delta$ PT [mmHg]                     | 29.32 ± 14.36 **   | 37.50 ± 16.14 **** | NS |
| $\Delta$ BRScs [ms/mmHg]               | - 8.89 ± 4.42 ***  | - 3.87 ± 13.06 *** | NS |
| $\Delta$ FI [stupně]                   | - 20.42 ± 17.34 *  | - 4.12 ± 34.85     | NS |
| $\Delta$ FIVR [stupně]                 | 12.83 ± 33.08      | 19.51 ± 36.38      | NS |

Hodnoty v tabulce jsou uvedeny jako střední hodnota ± směrodatná odchylka. Statistická významnost změny parametru pro danou skupinu (sloupce Zdraví/Hypertonici) a statistická významnost změny parametru mezi skupinami (sloupec P) podle ANOVA: \* P < 0.05, \*\* P < 0.01, \*\*\* P < 0.001, \*\*\*\* P < 0.0001.

Zátěžový test se stabilní velikostí zátěže 1W/kg vede k mohutnému nárůstu SF v obou skupinách, zvýšení je v jednotlivých skupinách ve srovnání s hodnotou baseline statisticky velmi významné (p<0.001 u zdravých, p<0.0001 u hypertoniků). Hodnota HRV se oproti hodnotě v baseline prudce snižuje v obou skupinách (p<0.01), přičemž k většímu poklesu dochází u zdravých kontrol. Hodnota HRVlf se oproti hodnotě v baseline snižuje v obou skupinách a změna oproti hodnotě v baseline je statisticky významná (p<0.001), přičemž k většímu poklesu dochází u zdravých dobrovolníků. Podobně se snižuje i hodnota HRVhf a v obou skupinách je změna oproti hodnotě v baseline taktéž statisticky velmi významná (p<0.001), přičemž větší pokles nacházíme opět u zdravých dobrovolníků. Hodnota STK při zátěži prudce narůstá v obou skupinách a změna oproti hodnotě v baseline je statisticky významná, přičemž zvýšení je větší u hypertoniků (p<0.01 u zdravých, p<0.0001

u hypertoniků). Hodnota DTK při fyzické zátěži taktéž významně vrůstá a změna ve srovnání s hodnotou v baseline je statisticky významná v obou skupinách ( $p < 0.001$  u zdravých,  $p < 0.0001$  u hypertoniků). Vyšší nárůst STK je příčinou markantního vzestupu PT, markantnější zvýšení nacházíme u hypertoniků, nicméně statisticky významná změna PT ve srovnání s hodnotou v baseline je v obou skupinách ( $p < 0.01$  u zdravých,  $p < 0.0001$  u hypertoniků). Přes velmi značný vzestup STK i DTK, dochází ve variabilitě STK i DTK jen k mírnému nárůstu, a to jak v LF tak v HF pásmu. Statisticky významný vzestup oproti hodnotám v baseline nacházíme v hodnotě SVRlf u hypertoniků ( $p < 0.05$ ) a v hodnotě DVRhf v obou skupinách ( $p < 0.05$ ). Hodnota BRScs při fyzické zátěži významně klesá v obou skupinách ( $p < 0.001$ ), ale větší pokles nacházíme u zdravých kontrol než u hypertoniků. Hodnota okamžité fáze se v obou skupinách snižuje, přičemž snížení je mnohem významnější u zdravých kontrol a dosahuje ve srovnání s hodnotou v baseline statistické významnosti ( $p < 0.05$ ). U hypertoniků není pokles okamžité hodnoty fáze statisticky významný. Variabilita fáze se v obou skupinách souhlasně zvyšuje, ale změna ve srovnání s hodnotou v baseline nedosahuje statistické významnosti.

Rozdíly ve změnách velikosti jednotlivých parametrů, při srovnání obou skupin mezi sebou, nejsou statisticky významné.

#### 4.5. Shrnutí výsledků

Přestože jsme při měření zaznamenali změny v celé řadě parametrů, z našich výsledků vyplývá, že pouze malou část z nich je možné jednoduše využít v klinické praxi k testování (dys)funkce autonomního nervového systému. K nejvýznamnějším rozdílům mezi skupinou zdravých subjektů a pacientů s lehkou esenciální arteriální hypertenzí jsme dospěli při vyšetření pomocí řízeného dýchání s frekvencí 6 dechů za minutu. Mezi oběma skupinami došlo ke zvýraznění klidových diferencí v hodnotě variability srdeční frekvence (HRV), navíc se demaskovaly významné rozdíly v nízkofrekvenčním pásmu variability srdeční frekvence (HRVlf) a hodnotě baroreflexní senzitivity (BRS). Všechny tři výsledné hodnoty (HRV, HRVlf a BRS) byly u hypertoniků významně nižší než u zdravých subjektů a rozdíly mezi oběma skupinami byly statisticky velmi významné. Ostatní excitační manévry (test na nakloněné rovině, psychická a fyzická zátěž) vedly pouze k ojedinělým statisticky významným rozdílům mezi oběma skupinami a jejich interpretace není jednoznačná.

## 5. Diskuze

Autonomní nervový systém hraje jednu z klíčových rolí v regulaci krevního oběhu. Není pochyb o tom, že abnormální funkce autonomního nervového se podílí významnou měrou v časných fázích vzniku esenciální arteriální hypertenze. Zvýšená sympatická aktivita u hraniční hypertenze byla literárně dokumentována za použití nejmodernějších, vysoce senzitivních a více či méně invazivních experimentálních metod (např. přímo měřená aktivita sympatických nervů příčně pruhovaných svalů pomocí mikroneurografie) [74].

Vzhledem k vysoké prevalenci v populaci je dalšímu výzkumu v oblasti etiopatogeneze esenciální arteriální hypertenze věnováno mnoho úsilí. Přes veškerý pokrok v diagnostice a léčbě hypertenze zůstává více než 70% hypertoniků nedostatečně léčeno [75]. Poněvadž hypertenze patří k důležitým rizikovým faktorům většiny kardiovaskulárních nemocí, dá se při její lepší kontrole očekávat i redukce výskytu těchto onemocnění.

Jednou z možností, jak zlepšit kontrolu hypertenze u nás i ve světě, je časná selekce rizikových jedinců, a v případě potřeby okamžité zahájení jejich léčby (nefarmakologické či farmakologické).

Vzhledem k výše uvedeným faktům by k časné diagnostice pacientů s rizikem vzniku esenciální arteriální hypertenze mohly přispět testy se zaměřením na (dys)funkci autonomního nervového systému. Zatím však chybí jednotná a jasná metodika hodnocení a interpretace měřených parametrů. Výsledky se různí při použití rozdílných způsobů měření a odlišných protokolů.

Cílem naší práce bylo zhodnotit krátkodobé změny základních cirkulačních parametrů u skupiny nově diagnostikovaných pacientů s neléčenou lehkou arteriální hypertenzí a porovnat je s jím věkově odpovídající skupinou zdravých dobrovolníků. Srovnání se týkalo základních 14 parametrů, které se v současnosti jeví jako nejvhodnější v neinvazivní diagnostice (dys)funkce ANS. Testování probíhalo v klidu a při různých typech excitace.

### ***Klidové měření se spontánní dechovou frekvencí***

V literatuře najdeme mnoho odkazů, které dávají zvýšenou tepovou frekvenci do přímé souvislosti se vznikem hypertenze. Již v roce 1945 Levy a spol. hovoří ve své práci o zvýšené srdeční frekvenci jako prediktoru vzniku hypertenze a dává do přímé souvislosti

zvýšení srdeční frekvence a úmrtí z kardiovaskulárních příčin [16]. Na něj navazuje ve své práci Widimský a spol., který prokázal, že pacienti s mírnou hypertenzí mají zvýšenou srdeční frekvenci a srdeční výdej [76]. V další práci z r. 1981 Widimský a spol. poukazují na to, že zvýšení srdečního výdeje u juvenilních hypertoniků je dosaženo především zvýšením tepového objemu, ale zvýšení srdeční frekvence nachází jen u části nemocných [77]. Současně autoři dodávají, že hyperkinetická cirkulace, zjišťovaná u významné části mladých hypertoniků, je způsobena zvýšenou aktivitou sympatoadrenálního systému, což dokládá i zvýšená hladina katecholaminů u těchto osob. Při dalším vývoji hypertenze a stárnutí, jak autoři naznačují, klesá minutový srdeční výdej k normálním hodnotám a dochází k vzestupu periferního cévního odporu. U osob středního věku je hypertenze způsobena zvýšením periferního cévního odporu při normální hodnotě minutového srdečního výdeje a tudíž ani tepová frekvence nemusí být významně zvýšena.

Mnoho studií v minulosti také potvrdilo nález snížené HRV u pacientů s hypertenzí jako markeru zvýšení sympatického a/nebo snížení parasympatického tonu [78, 79]. Přestože se vědělo o redukci HRV a předpokládala se dysfunkce ANS v regulaci řízení krevního tlaku, zůstával časový sled vzniku hypertenze a snížené HRV stále nedostatečně objasněn. Předpokládalo se, že alterace autonomní regulace krevního oběhu v podobě snížené aktivity parasympatiky s výslednou relativní sympatickou predominancí může přispívat k rozvoji hypertenze a být tím pádem jedním z patofyziologických mechanismů, který stojí v pozadí zvýšení systémového krevního tlaku [80]. Avšak alterace HRV v podobě jejího snížení může být sekundárně způsobena déletrvající hypertenzí, která je spojená se strukturálními změnami cév (endoteliální dysfunkce a hypertrofie média) či resettingem baroreflexu při dlouhodobém zvýšení krevního tlaku [81, 82]. V roce 2003 byla publikována data velké prospektivní kohortové studie ARIC, která zahrnovala 11 061 pacientů s věkem od 45 do 54 let. Tato studie potvrdila snížení HRV u pacientů, kteří se v průběhu následujících 9 let stali hypertoniky, ještě v době před elevací krevního tlaku [83]. Výsledky této nesmírně důležité studie odpověděly na otázku, zdali dochází ke snížení variability srdeční frekvence ještě před vznikem hypertenze. Snížení HRV signifikantně predikovalo zvýšení rizika incidence hypertenze v průběhu následujících 9 let sledování.

V kardiovaskulárních studiích bylo mnohokrát prokázáno, že snížení variability srdeční frekvence je asociováno se zvýšeným rizikem kardiovaskulární morbidity a mortality [84-86]. Bude však třeba dalších výzkumů, abychom zjistili, zdali snížení HRV přispívá ke zvýšení kardiovaskulární mortality také u hypertenze. Je docela možné, že hodnocení HRV



bude mít v budoucnu daleko širší využití a může být například užitečné při výběru, vedení a kontrole úspěšnosti antihypertenzní léčby [87].

### ***Klidové měření s řízenou frekvencí dýchání***

Frekvence a hloubka dýchání má významný vliv na autonomní regulaci krevního oběhu nejen za fyziologických, ale i za patologických situací [88]. Dýchání ovlivňuje krevní tlak v systémové i plicní cirkulaci pomocí mechanických i reflexních faktorů. Změna frekvence a hloubky dýchání vede ke změně návratu krve do pravého srdce, tím k ovlivnění srdečního výdeje s následnou změnou tlakových parametrů v plicní a systémové cirkulaci. Tímto způsobem dýchání mechanicky ovlivňuje aktivitu nejdříve nízkotlakých a následně i vysokotlakých baroreceptorů, které regulují aktuální tonus ANS [72]. V průběhu dechového cyklu dochází k modulaci krevního tlaku a srdeční frekvence přímým vlivem dechového centra na kardio- a vazomotorická centra v oblasti mozkového kmene, zejména prodloužené míchy. Změnou frekvence a hloubky dýchání se mění chemoreflexní senzitivita s následným ovlivněním baroreflexní senzitivity, aktivity MSNA a regulací tonu ANS [89-92].

V posledních dvaceti letech byla publikována celá řada studií, založených na analýze spontánních oscilací srdeční frekvence a krevního tlaku pomocí neinvazivních metod hodnocení (dys)funkce autonomní regulace krevního oběhu. Široké odborné veřejnosti jsou předkládány výsledky výzkumů, které jsou založeny na různých algoritmech hodnocení. Aby se předešlo účinku řady faktorů na měřené parametry, jsou hodnoceny především krátkodobé záznamy signálů v laboratořích za přesně stavovených podmínek, s vyloučením emočních a sensorických stimulů. Přes všechny známé údaje o vlivu dýchání na autonomní regulaci krevního oběhu zůstává jeho význam při měření v klinických protokolech a studiích často podceňován a opomíjen. Jen velmi malá pozornost je věnována frekvenci a hloubce dýchání, přestože významně ovlivňuje kardiovaskulární variabilitu [93, 94]. V konečném důsledku vede používání nejednotné metodiky, různých protokolů vyšetření opomíjejících vliv dýchání nebo používání různých dechových frekvencí například k těmto nedorozumění a matoucím výsledkům: ...použití řízeného dýchání zvyšuje vagovou modulaci srdeční frekvence [95]; .... použití řízeného dýchání vede ke snížení parasympatického tonu [96]; .....použití řízeného dýchání neovlivňuje vagovou modulaci či vagový tonus [97]. Výše citované závěry pocházejí ze tří studií, ve kterých se používali různé protokoly nebo metody hodnocení a k výpočtu relevantní parametrů byly využity rozdílné algoritmy. Ačkoliv tyto příklady kontroverzních

výsledků volají po zavedení standardizované metodiky používání řízeného dýchání při výzkumu v oblasti (dys)funkce autonomní regulace a analýzy kardiovaskulární variability, žádného všeobecného konsenzu nebylo dosud dosaženo a není o něm ani zmínka v současných guidelines. Hlavním důvodem jsou jistě rozporuplné výsledky, které byly publikovány na adresu řízeného dýchání v posledních několika letech [98]. Paradoxní ovšem je, že je to právě nejednotná metodika, která produkuje často protichůdné výsledky. Z literárního přehledu vyplývá, že pouze v 1/3 všech prací, které se zabývaly výzkumem autonomních funkcí, používali autoři dýchání s řízenou frekvencí [99]. Bohužel z tohoto počtu se ještě většina autorů lišila v použité frekvenci dýchání. Zavedení metody řízeného dýchání na přesně stanovené frekvenci by zamezilo zmatečným výsledkům, nastolilo by standardizaci měření v krátkodobém hodnocení autonomních regulací a zlepšilo by reprodučibilitu měření [100].

V naší práci jsme použili k excitaci řízené dýchání o frekvenci 6 dechů za minutu. Tato dechová frekvence odpovídá frekvenci baroreflexního zpětnovazebného systému, tj. 0.1 Hz, čímž dochází k jeho excitaci a rezonanci s maximálním ziskem měřených signálů [27]. Při tomto vyšetření jsme zjistili mezi skupinou zdravých a hypertoniků významné rozdíly v některých hodnocených parametrech. Obzvláště došlo, na rozdíl od spontánní dechové frekvence, k demaskování velmi signifikantní difference v hodnotách HRVlf a BRScs s jejich významným snížením ve skupině hypertoniků.

V mnoha dříve publikovaných studiích nacházíme u hypertoniků sníženou hodnotu BRS, která je v souladu s našimi výsledky [65, 101-103, 110]. V naší práci, za použití řízeného dýchání, dosahuje rozdíl v BRScs mezi oběma skupinami velmi vysoké statistické významnosti ( $p < 0.01$ ). Snížení BRS u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí vedlo k závěru, že nedostatečná funkce arteriálního baroreflexu má za následek vznik hypertenze [56, 104]. Některé práce však uvádějí snížení BRS až po vzniku hypertenze [105]. Pokles BRS je dáván do souvislosti se zvýšením BPV. Zatím však není zcela jasné, která z teorií je přesnější, totiž, jestli je snížení BRS následkem hypertenze či její příčinou, upřesnění té či oné teorie si vyžádá ještě mnohé prospektivní studie. Každopádně, snížená hodnota BRS je nezávislý marker zvýšené kardiovaskulární mortality a náhlé srdeční smrti u pacientů po infarktu myokardu [106]. Zdali to bude platit i pro pacienty s hypertenzí bez infarktu myokardu je otázkou dalších výzkumů.

V důsledku již zmíněné nejednotné metodiky a standardně nepoužívaného řízeného dýchání při hodnocení parametrů (dys)funkce autonomního systému se v literatuře setkáme u hypertoniků jak se zvýšenou [78], stejnou [107], tak i sníženou [108] hodnotou HRVlf ve

srovnání se zdravými subjekty. V dřívějších studiích spíše převažovaly výsledky se zvýšením hodnoty HRVlf, neboť se HRV v LF pásmu považovala za marker sympatické aktivity. V poslední době se však zjistilo, že HRV v LF pásmu je ovlivňována jak sympatickou aktivitou, tak i tonem vagu, a navíc hrají hlavní roli v regulaci HRV v LF pásmu signály z baroreceptorů, mechanoreceptorů a chemoreceptorů v cévách a srdci. Hodnota HRV v LF pásmu je nyní spíše chápána jako vyjádření sympatiko-parasympatického tonu a změny její hodnoty jako dysbalance mezi sympatikem a parasympatikem. V posledních několika letech bylo publikováno několik prací, které jasně dokazují snížení hodnoty HRV a HRVlf u hypertoniků [79, 109, 110]. Zajímavá data přinesl ve své práci, která zahrnovala asi 1 400 hodnocených subjektů, Singh a spol. Její výsledek jasně ukázal, že ti pacienti, u kterých se v následujících 4 letech sledování objevila hypertenze, měli již na počátku studie signifikantně nižší hodnoty HRV a HRVlf ve srovnání s ostatními subjekty, u kterých k vývoji hypertenze nedošlo [111]. Tato práce tedy jasně prokázala snížené hodnoty HRV a HRVlf ještě před vznikem hypertenze. Uvedené markery autonomní dysregulace je tedy možné použít v predikci zvýšeného rizika vzniku hypertenze.

U pacientů s hraniční hypertenzí je popisováno v literatuře také snížení hodnoty HRV v HF pásmu ve srovnání se zdravými subjekty [112]. V naší práci jsme také pozorovali při řízeném dýchání s frekvencí 6 d/m sníženou hodnotu HRV v HF pásmu u skupiny hypertoniků, ale nedosahovala statistické významnosti při srovnání s hodnotou u zdravých subjektů. U hypertoniků je také popisováno zvýšení BPV v LF pásmu ve srovnání se zdravými subjekty [108]. Tyto hodnoty, tedy SVRlf i DVRlf, byly taktéž ve skupině hypertoniků zvýšené, ale rozdíl v hodnotách mezi skupinami nedosahoval statistické významnosti.

Pokles krevního tlaku v průběhu dýchání s řízenou frekvencí 6 dechů/minutu je popisován v práci Josepha a spol. z roku 2005 [113]. Autoři se zabývali vlivem pomalého řízeného dýchání o frekvenci 6 dechů/minutu na autonomní systém. Při této dechové frekvenci, která je identická s frekvencí, na níž pracuje baroreflex, tj. 0.1 Hz, dochází ke zvýšení variability RR intervalů, zvýšení hodnoty baroreflexu a poklesu krevního tlaku. V naší práci jsme pozorovali při řízeném dýchání s frekvencí 6 d/m podobné změny, vedoucí k amplifikaci některých signálů a demaskování rozdílů mezi skupinou hypertoniků a zdravých. Mnohem výraznější pokles STK i DTK byl patrný u skupiny zdravých, což vedlo ke vzniku signifikantního rozdílu v pulzním tlaku mezi oběma skupinami ( $p < 0.05$ ). Pokles krevního tlaku, zvýšení variability srdeční frekvence a vzestup hodnoty baroreflexní senzitivity nebyl spojen s markatnější změnou srdeční frekvence v obou skupinách.

O nové metodě hodnocení stability baroreflexní regulace pomocí fázového posunu mezi hodnotami TK a SF zatím v literatuře moc odkazů nenajdeme. Zdá se, že rozdíly jak v hodnotě fázového posunu, tak i v její variabilitě se u zdravých a hypertoniků výrazně neliší. Zatímco u zdravých jedinců a hypertoniků je variabilita fázového posunu relativně malá (stejný vzestup tlaku vyvolá reflexní pokles SF se stejným zpožděním), u některých pacientů s život ohrožujícími arytmiemi nacházíme vysokou variabilitu fázového posunu [71]. Je tedy možné konstatovat, že stabilita baroreflexní regulace je u nově diagnostikovaných hypertoniků stále velmi dobrá. Dokazují to i výsledky naší práce, kdy jsem při spontánní i řízené dechové frekvenci 6 d/m nezjistili statisticky významné rozdíly mezi skupinou zdravých a hypertoniků. Při řízeném dýchání s frekvencí 6 d/m dochází k významnému snížení variability fáze, která je téměř identická v obou skupinách.

Z důvodu srovnání vlivu různých dechových frekvencí na autonomní regulaci krevního oběhu jsme do vyšetřovacího protokolu zahrnuli i řízené dýchání s frekvencí 20 dechů/minutu. Kromě této dechové frekvence jsou v klinických výzkumech vzhledem k nejednotnosti metodiky používány také protokoly s dechovou frekvencí 12 či 15 dechů za minutu.

Při řízeném dýchání s dechovou frekvencí 20 dechů za minutu, tj. 0.33 Hz, dochází ve většině sledovaných parametrů k opačným jevům, než jsme pozorovali při dechové frekvenci 6 d/m. Ve srovnání se spontánní dechovou frekvencí jsme zaznamenali v obou skupinách snížení hodnoty HRV, HRVlf a HRVhf, dále vede tato dechová frekvence k poklesu hodnoty BRSSc, SVR i DVR v LF i HF pásmu, zvýšení hodnoty fázového posunu a jeho variability. Souhlasně s řízenou dechovou frekvencí 6 d/m, dochází i při dechové frekvenci 20 d/m ke snížení STK i DTK, bez signifikantního rozdílu v pulzním tlaku a bez markantnějšího ovlivnění hodnoty srdeční frekvence. Hodnota okamžité fáze mírně stoupá a souhlasně s ní i její variabilita, na rozdíl od řízeného dýchání s frekvencí 0.1 Hz, kde jsme zaznamenali výraznou redukci variability fáze.

Vlivem různých dechových frekvencí na variabilitu RR intervalů se zabýval ve své práci Brown a spol. [99]. Výsledky naší práce se shodují s jejich zjištěním, že změna dechové frekvence výrazně ovlivňuje celkovou HRV a především HRV v LF pásmu, bez výrazného ovlivnění hodnoty srdeční frekvence. Závislost je přitom nepřímou úměrnou, se stoupající dechovou frekvencí klesá hodnota HRVlf i HRV. Podobné výsledky popisují ve svých pracích také Hirsch s Bishopem [114] a Saul a spol. [115]. Brown a spol. rozebírají problematiku výrazného vzestupu variability RR při sinusové arytmií, v důsledku pomalé dechové frekvence, z pohledu zvýšené vagové modulace, která je ovšem vzhledem k téměř

nezměněné hodnotě srdeční frekvence nepravděpodobná. Taktéž si autoři nemyslí, že výrazné zvýšení hodnoty HRV v LF pásmu by souviselo se zvýšením sympatické aktivity. To je zřejmé i z práce Sealse a spol., kteří ve své práci potvrdili redistribuci hodnot MSNA v průběhu různých fází dechového cyklu, celkový sympatický tonus se nezměnil [116].

Z našich výsledků je zřejmé, že při řízeném dýchání o frekvenci 0.33 Hz nedochází k výraznější amplifikaci parametrů hodnotících dys(funkci) ANS, naopak dochází k jejich snížení. Nicméně i při této dechové frekvenci dochází ke vzniku statisticky významných rozdílů mezi oběma skupinami v hodnotách některých parametrů jako je HRV, HRVlf a BRScs.

Výrazně signifikantnější rozdíly mezi oběma sledovanými skupinami, tudíž i menší pravděpodobnost chyby při hodnocení jednotlivých parametrů a přesnější interpretaci výsledků jsme zjistili při vyšetření s řízeným dýcháním o frekvenci 6 dechů za minutu.

### ***Test na nakloněné rovině***

Změna polohy z horizontální do vertikální při testu na naklonění rovině vede v cirkulaci k mnoha změnám, které mají za cíl udržet srdeční výdej a střední arteriální tlak na stejné úrovni i při sníženém návratu žilní krve v důsledku jejího hromadění v dolních končetinách.

Laitinen a spol. ve své práci z roku 2004 velice pěkně ukázal reakci kardiovaskulárního systému na vertikalizaci. V důsledku snížení žilního návratu dochází k vzestupu srdeční frekvence a kontraktility, zvyšuje se periferní rezistence, klesá HRV, snížení je však také pozorováno v hodnotách HRVlf a HRVhf. Variabilita STK vzrůstá jak v LF, tak i v HF pásmu a současně klesá BRS [117]. Pokles BRS při vertikalizaci byl pozorován i v práci Luciniho a spol., přičemž autoři prokázali závislost výše poklesu BRS na výši krevního tlaku. Čím vyšší byl v této práci krevní tlak, tím nižší byl pokles BRS v reakci na vertikalizaci [118]. U pacientů s hypertenzí byl také pozorován nižší pokles HRV a vyšší vzestup variability STK než u zdravých při testu na nakloněné rovině [119].

K podobným výsledkům jako předchozí citace jsme dospěli i v naší práci, s tím rozdílem, že jsme neměřili srdeční výdej ani periferní rezistenci. Naproti tomu jsme však zjišťovali i reakci diastolického tlaku včetně variability, hodnotu pulzního tlaku a fáze včetně její variability. Navíc jsme HUT test prováděli s řízeným dýcháním o frekvenci 6 a 20 dechů za minutu, čímž jsme vyloučili nepříznivý vliv nepravidelného dýchání na parametry

hodnotící autonomní regulaci. Zatím se jen několik předchozích studií zabývalo použitím HUT testu s řízeným dýcháním při výzkumu vlivu autonomního systému v regulaci krevního oběhu [120].

Přestože dochází při testu na naklonění rovině s řízeným dýcháním o frekvenci 6 a 20 dechů za minutu k významným hemodynamickým změnám, při porovnání sledovaných parametrů za ustáleného stavu po vertikalizaci nenacházíme mezi oběma skupinami statisticky významné rozdíly, kromě těch, které pozorujeme již v klidovém stavu vleže při řízeném dýchání (STK, DTK, BRScs). Naopak, některé rozdíly v hodnocených parametrech mezi oběma skupinami, které mají při klidovém vyšetření s řízeným dýcháním statistickou významnost, ji po vertikalizaci ztrácí (HRV, HRVlf, PT). Tato vyšetřovací metoda proto není vhodná k detekci rozdílů v autonomní regulaci krevního oběhu mezi skupinou zdravých a pacientů s nově diagnostikovanou lehkou arteriální hypertenzí.

### ***Počtení test***

Co se týká reaktivity kardiovaskulárního systému na psychickou zátěž, nacházíme v literatuře dosti rozporuplné údaje. Například z metaanalýzy, kterou v roce 1990 provedli Fredrikson a Matthews, vyplývá, že existuje zvýšená reaktivita kardiovaskulárního systému u pacientů s hypertenzí, avšak pouze menší počet publikovaných studií (asi 40%) podporuje zcela jasně tuto hypotézu [121]. Bohužel mnoho studií se liší v prováděných testech, definici hypertenze, vzorku populace, způsobu měření atd., což vše komplikuje interpretaci výsledků [122].

Práce Tsaie a spol. z roku 2003, která se zabývala sledováním krátkodobých změn krevního tlaku, srdeční frekvence a systémové compliance mezi zdravými dobrovolníky a pacienty s lehkou arteriální hypertenzí, nenašla, podobně jako naše práce, statisticky významné rozdíly v reaktivitě krevního tlaku a srdeční frekvence na mentální stres [123].

V naší práci jsme dospěli k podobným výsledkům, které prezentoval Tsai a spol. Při psychické zátěži, v našem případě pomocí počteního testu, dochází v obou testovaných skupinách k významnému vzestupu systolického i diastolického krevního tlaku, současně se zvyšuje pulzní tlak a srdeční frekvence. Nicméně statisticky významné rozdíly v hodnocených parametrech jsme v ustáleném stavu při mentálním stresu mezi oběma skupinami nezjistili. Zdá se však, že reaktivita systémového řečiště je u skupiny nově diagnostikovaných hyperteniků větší než u zdravých dobrovolníků. Tyto závěry naznačily i některé práce, které

se zabývaly vlivem mentální zátěže na reaktivitu systémového řečiště u hypertoniků [124, 125].

Přestože jsme při excitaci mentálním stresem pomocí početního testu zjistili některé hemodynamicky významné změny, ke kterým dochází v jednotlivých skupinách, při porovnání sledovaných parametrů za ustáleného stavu jsme nenašli mezi oběma skupinami statisticky významné rozdíly. Tato vyšetřovací metoda se proto nejeví jako vhodná k detekci rozdílů v autonomní regulaci krevního oběhu mezi skupinou zdravých a pacientů s nově diagnostikovanou lehkou arteriální hypertenzí.

### ***Zátěžový test***

Při zátěžovém testu na bicyklovém ergometru dochází k mnoha hemodynamicky významným změnám v cirkulaci. Z výsledků práce Christensena a spol. z roku 1983 vyplývá, že v průběhu dynamické zátěže dochází u člověka nejdříve k poklesu aktivity parasymptiku a teprve později k aktivaci sympatiku [126]. V důsledku snížení aktivity parasymptiku dochází k nárůstu SF a poklesu HRV. V dalším průběhu při setrvalé zátěži dochází k aktivaci sympatiku, která je zodpovědná za výrazný vzestup SF [127]. Současně dochází ke zvýšení koncentrace katecholaminů v plazmě [128]. Pokles HRV v LF i HF pásmu v průběhu dynamické fyzické zátěže napovídá, že snížení aktivity parasymptiku bude hrát při autonomní regulaci krevního oběhu při fyzické zátěži významnou roli [67, 129].

Podobné výsledky nacházíme i v naší práci. Kromě výrazného vzestupu SF a poklesu HRV však dochází současně k výrazné elevaci STK, menšímu vzestupu DTK a zvýšení variability systolického i diastolického krevního tlaku. Dále jsme také prokázali pokles BRScs. Zvýšená absolutní hodnota STK a zvýšená variabilita systolického tlaku u hypertoniků během zátěže může být známkou nejen snížené účinnosti baroreflexu, ale rovněž zvýšené aktivity sympatiku či sníženého tonu vagu.

Zvýšená variabilita krevního tlaku v LF pásmu v průběhu fyzické zátěže skutečně naznačuje zvýšenou aktivitu cévního sympatiku [130, 131]. Zvýšení variability krevního tlaku v HF pásmu bylo v předchozích studiích taktéž prokázáno, ale fyziologické interpretace tohoto zvýšení je zatím nejasná [132, 133].

Shrneme-li však výsledky zátěžového testu, musíme bohužel konstatovat, že kromě signifikantního rozdílu v hodnotě STK jsou všechny ostatní hodnocené parametry bez statistické významnosti při srovnání obou vyšetřovaných skupin. Tato vyšetřovací metoda

není vhodná k detekci rozdílů v autonomní regulaci krevního oběhu mezi skupinou zdravých a pacientů s nově diagnostikovanou lehkou arteriální hypertenzí.

### *Limitace*

Hlavní limitací naší práce může být dodržení pravidelné dechové frekvence při vyšetření s řízeným dýcháním. Vzhledem k významnému ovlivnění některých parametrů krevního oběhu pomocí dýchání vede nedodržení pravidelné dechové frekvence k získání nepřesných výsledků, které mohou být následně nesprávně interpretovány. Tomuto problému lze většinou předejít dostatečnou edukací pacienta.

Další limitací je použití neinvazivního měření krevního tlaku z prstové tepny, které nekopíruje zcela přesně intraarteriální TK. Nicméně z literatury vyplývá, že rozdíly mezi tlakem v prstové a pažní tepně studované u dospělých osob jsou relativně malé, a tak je možné použít tuto metodu měření v běžné klinické praxi [134].

Limitací měření může být také významnější nepravidelnost srdečního rytmu v podobě četnější extrasystolie či ztráty sinusového rytmu, která znemožní přesnou analýzu a může zkreslit výsledné parametry.



## 6. Závěr

Hodnocení krátkodobých změn srdeční frekvence a krevního tlaku jako markerů stability regulačních mechanismů řízení krevního oběhu představuje jednu z nejvýznamnějších neinvazivních metod testování (dys)funkce autonomního nervového systému.

Nejefektivnější a v klinické praxi akceptovatelné je použití 5ti minutového měření SF a TK vleže s řízeným dýcháním o frekvenci 6 dechů za minutu, které nejlépe zvýrazňuje rozdíly mezi zdravými subjekty a pacienty s lehkou esenciální arteriální hypertenzí. Jedná se o plně neinvazivní a časově nenáročné vyšetření. Zjištěné rozdíly ve variabilitě srdeční frekvence a baroreflexní senzitivitě představují jednoduché parametry s velmi vysokou signifikancí již v časných fázích vzniku hypertenze.

Navrhujeme proto zavedení protokolu hodnocení HRV, HRVlf a BRS při řízeném dýchání s frekvencí 6 dechů za minutu do běžné klinické praxe jako rutinní metody časně detekce dysfunkce ANS u rizikových pacientů.

## 7. Literatura

1. Souček M, Kára T, a spol. Klinická patofyziologie hypertenze. Praha, Grada Publishing, 2002.
2. Kára T, Somers VK. The sympathetic nervous system in human hypertension. In: Izzo JL, Black HR, eds. Hypertension primer: the essentials of high blood pressure. Baltimore: Williams & Wilkins, 2003:123–125.
3. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens.* 2000;13:112-122.
4. Mancia G. The sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens.* 1997;15:1553–1565.
5. Kölbel F. Kardiovaskulární systém. In Schreiber V a spol. (ed): *Stres.* Praha, Avicenum, 1985.
6. Kloner RA, Leor J, Poole WK et al. Population - based analysis of the effect of Norridge Earthquake on cardiac death in Los Angeles County, California. *Am J Coll Cardiol* 1997;30:1174-1180.
7. Siegrist J, Peter R, Motz W, et al. The role of hypertension, left ventricular hypertrophy and psychological risks in cardiovascular disease: prospective evidence from blue-collar men. *Eur Heart J* 1992;13:89-95.
8. Jenešovský J. Kardiovaskulární důsledky neurohumorální odpovědi na stres. *Kardiologická revue* 1999;2:63-66.
9. Rosolová H. Úloha sympatické nervové aktivity u esenciální hypertenze. *Cor Vasa* 1998;40:273-275.
10. Kaplan NM. *Clinical Hypertension.* Seventh edition ed: Williams&Wilkins, 1998.
11. Fišer B. Škodlivý účinek zvýšené sympatické aktivity u arteriální hypertenze. *Cor Vasa* 1999;41(5):241-246.
12. Wolk R, Kára T, Somers VK. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108:9–12.
13. Souček M, Kára T, Řiháček I, Fráňa P, Plachý M. Sympatický nervový systém a hypertenze. *Medicína po promoci.* 2006;7(3): 96-102.
14. Šimon J. Psychosociální faktory, negativní emoce, depresivní syndromy a srdeční choroby. *Kardiologická revue* 2000;1:8-10.

15. Kára T, Souček M. Společné působení patofyziologických faktorů při vzniku esenciální arteriální hypertenze. V Souček M, Kára T, a spol. (ed). *Klinická patofyziologie hypertenze*. Praha: Grada Publishing, 2002.
16. Levy RL, Hillman CC, Stroud WD, et al. Transient hypertension: its significance in terms of later development of sustained hypertension and cardiovascular-renal diseases. *JAMA* 1944; 126:829–33.
17. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiologic approaches to heart disease: the Framingham study. *Am J Public Health* 1951;41:279–286.
18. [9] Volpi A, DeVita C, Franzosi MG. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis: Results of the GISSI-2 data base. *Circulation* 1993;88:416-429.
19. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl F):14–18.
20. Julius S. Physiopathologic and prognostic relevance of sympathetic nervous system in different cardiovascular disease. Catecholamines and the cardiovascular system. European Heart House Education and Training Programme, Sophia Antipolis, France, 4-6.12.1997.
21. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham Study. *Am Heart J* 1993;125:1148–1154.
22. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997;15:1–15.
23. Kautzner J, Malik M. Variabilita srdečního rytmu a její klinická použitelnost, I. část. *Cor Vasa*, 1998;40(4):182–187.
24. Stejskal P, Salinger J. Spektrální analýza variability srdeční frekvence. Základní metodiky a literární přehled o jejím klinickém využití. *Med Sport Boh Slov* 1996;2:33–42.
25. Kautzner J, Malik M. Variabilita srdečního rytmu a její klinická použitelnost, II. část. *Cor Vasa*, 1998; 40(5):244–251.
26. Piepoli M, Sleight P, Leuzzi S, Valle F, Spadacini G, Passino C, Johnston J, Bernardi L. Origin of Respiratory Sinus Arrhythmia in Conscious Humans. *Circulation* 1997;95:1813-1821.
27. Kára T, Jurák P, Halánek J, Souček M, Francis DP, Davies C, Toman J, et al.: Frequency and depth of breathing – important signals at autonomic nervous system analysis. *Medical & Biological Engineering & Computing* 1999;37:1310-1311.

28. Fuller BF. The effects of stress-anxiety and coping styles on heart rate variability. *Int J Psych* 1992;12(1):81-86.
29. Lucini D, Norbiato G, Clerici M, Pagani M. Hemodynamic and autonomic adjustments to real life stress conditions in humans. *Hypertension* 2002;39:184–188.
30. Soejima K, Akaishi M, Oyamada K, Meguro T, Mitamura H, Ogawa S. Influence of age on ambulatory electrocardiogram-derived heart rate variability. *Can J Cardiol* 1999;15:181–184.
31. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, Ward DE, Camm AJ. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:687-697.
32. Cowan MJ. Measurement of Heart Rate Variability. *West J Nurs Res* 1995; 17(1):32-48.
33. Ryan S. Gender-and Age-Related Differences in Heart Rate Dynamics: Are Women More Complex Than Men? *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(7):1700-1707.
34. Yamamoto Y, Hughson RL, Peterson JC. Autonomic control of heart rate during exercise studied by heart rate variability spectral analysis. *J Appl Physiol* 1991;71:1136-1142.
35. Opavský J, Salinger J. Vyšetřovací metody funkcí autonomní nervové soustavy – přehled pro potřeby klinické praxe. *Noninvas Cardiol* 1995;4(3):139–153.
36. Malik M. Heart rate variability. Standards of measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation* 1996;93:1043-1065.
37. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53: 96-104.
38. Cymerys M, Miczke A, Bryl W, Kujawska-Luczak M, Bogdanski P, Pupek-Musialik D. Circadian rhythm and variability of blood pressure and target organ damage in Essential hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 2002;108:505-512.
39. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, Ikonomidis I, Kotsis V, Spiliopoulou I, Vemmos K, Mavrikakis M, Mouloupoulos SD. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension* 2005; 45: 505-512.
40. Sander D, Kukla C, Klingelhöfer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis. A 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; 102:1536–1541.

41. Gómez-Angelats E, de la Sierra A, Sierra C, Parati G, Mancia G, Coca A. Blood pressure variability and silent cerebral damage in Essentials hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 696–700.
42. Parati G, Faini A, Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 199-204.
43. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20: 154-161.
44. Schulte W, Neus M, Thönes, von Eiff AW. Basal blood pressure variability and reactivity of blood pressure to emotional stress in Essentials hypertension. *Basic Res Cardiol* 1984; 79: 9-16.
45. Závodná E, Hrstková H, Lokaj P, Nováková Z, Paděrová J, Václavková P, Fišer B, Honzíková N. Autonomous regulation of circulation in hyperthysive adolescents. In 3rd FEPS Congress, ed. P.Poujeol and O. Petersen. Monduzzi Editore, MEDIMOND Inc., 2003; pp. 35-38.
46. Mussalo H, Vanninen E, Ikäheimo R, Laitinen T, Hartkainen J. Short-term blood pressure variability in renovascular hypertension and in severe and mild Essentials hypertension. *Clinical Science* 2003; 105: 609-614.
47. Mancia G, Parati G, DiRienzo M, Zanchetti A. *Handbook of Hypertension*. vol. 17. Amsterdam, Elsevier Science, 1997.
48. Bernardi L, Hayoz D, Wenzel R, Passino C, Calciati A, Weber R, et al. Synchronous and baroreceptor-sensitive oscillations in skin microcirculation: evidence for central autonomic control. *Am J Physiol* 1997;273:H1867-1878.
49. Japundzic N, Grichois M-L, Zitou P, Laude D, Elgholzi J-L. Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers. *J Auton Nerv Syst* 1990; 30: 91-100.
50. Folkow B, Lofving B. The distensibility of the systemic resistance blood vessels. *Acta Physiol Scand* 1956; 38: 37-52.
51. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfato G, Dell'Orto, S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178-193.

52. Pagani M, Furlan R, Pizzinelli P, Crivellaro W, Cerutti S, Malliani A. Spectral analysis of R-R and arterial pressure variabilities to assess sympatho – vagal interaction during mental stress in humans. *J Hypertens Suppl.* 1989; 7: S14-15.
53. Simon AC, Safar ME, Weiss ZA, et al. Baroreflex sensitivity and cardiopulmonary blood volume in normotensive and hypertensive patients. *Br Heart J* 1977;39:799-805.
54. Romoff MS, Kreuzsch G, Campese VM, et al. Effect of sodium intake on plasma catecholamines in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:26-31.
55. Thames MD, Schmid PG. Interaction between carotid and cardiopulmonary baroreflexes in control of plasma ADH. *Am J Physiol* 1981;241:431-434.
56. Matsukawa T, Gotoh E, Hasegawa O, et al. Reduced baroreflex changes in muscle sympathetic nerve activity during blood pressure elevation in essential hypertension. *J Hypertens* 1991;9:537-542.
57. Goldstein DS. Arterial baroreflex sensitivity, plasma catecholamines, and pressor responsiveness in essential hypertension. *Circulation* 1983;68:234-240.
58. Rea RF, Hamdan M. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in borderline hypertension. *Circulation* 1990;82:856-862.
59. Hajduczuk C, Chappleau MW, Abboud FM: Increase in sympathetic activity with age. II: Role of impairment of cardiopulmonary baroreflexes. *Am J Physiol* 1991;260: H1121-1127.
60. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FL, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI Investigators. *Lancet* 1998;351:478-484.
61. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: a quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 1969;24:109–121.
62. Eckberg DL, Cavanaugh MS, Mark AL, Abboud FM. A simplified neck suction device for activation of carotid baroreceptors. *J Lab Clin Med* 1975; 85: 167-173.
63. Palmero HA, Caeiro TF, Iosa DJ, Bas J. Baroreceptor reflex sensitivity index derived from Phase 4 of the Valsalva maneuver. *Hypertension.* 1981; 3(6 Pt 2)II: 134-137.
64. Wilfert K, Drischel K, Unbehauen A, Guski H, Persson PB, Stauss HM. Vascular response to angiotensin II in atherosclerosis: role of the baroreflex. *Hypertension* 2000; 35: 685–690.

65. Watkins LL, Grossman P, Sherwood A. Noninvasive assessment of baroreflex control in borderline hypertension. Comparison with the phenylephrine method. *Hypertension* 1996; 28: 238–243.
66. Honzíkova N, Fišer B, Honzík J. Noninvasive determination of baroreflex sensitivity in man by means of spectral analysis. *Physiol Res* 1992; 41: 31-37.
67. Pagani M, Somers V, Furlan R, Dell'Orto S, Conway J, Baselli G, Cerutti S, Sleight P, Malliani A. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 1988; 12: 600–610.
68. Krtička A, Honzíkova N. Wavelet transform and continuous baroreflex determination. *IFMBE Proceedings Medicion* 2001: 356-359.
69. Jurák P, Kára T, Halánek J, Brázdil M. The phase in biosignal analysis. In: ISDDMI '98, Naples: Cuen, 1998: 539-43.
70. Kára T, Jurák P, Souček M, et al. Evaluation of autonomic nervous system by phase shift and XYt graph methods. *Am J Hypertens* 1999;12(4/2):182A (abstrakt).
71. Halánek J, Kára T, Jurák P, et al. Variability of Phase-Shift between Blood Pressure and Heart Rate Fluctuations: A Marker of Short-term Circulation Control. *Circulation* 2003; 108:292-297.
72. Kára T, Jurák P, Halánek J, Souček M, Francis DP, Davies C, Toman J, et al. Frequency and depth of breathing – important signals at autonomic nervous system analysis. *Medical & Biological Engineering & Computing* 1999;37:1310-1311.
73. St. Croix CM, Satoh M, Morgan BJ, et al. Role of Respiratory Motor Output in Within-Breath Modulation of Muscle Sympathetic Nerve Activity in Humans. *Circ Res* 1999;85:457-469.
74. Anderson EA. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive man: Evidence from direct intraneuronal recordings. *Hypertension* 1998, 14:177-183.
75. Widimský J a kol. *Hypertenze*. Praha, Triton s.r.o, 2004.
76. Widimský J, Fejfar MH, Fejfar Z. Changes of cardiac output in hypertensive disease. *Cardiologia (Basel)* 1957;31:381-389.
77. Widimský J, Jandová R. Haemodynamic studies in juvenile hypertension at rest and during exercise. *Eur Heart J* 1981;2:307-315.
78. Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Sympathetic predominance in essential hypertension. *J Hypertens* 1988;6:711–717.

79. Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujäämsä SM, Ikäheimo MJ, Airaksinen KEJ, Rantala AO, Lilja M, Kesäniemi YA. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996;77:1073–1077.
80. Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 1997;96:3224-3232.
81. Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, McPherson GA, Jennings GL, Esler MD. Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation* 1994;90:234-240.
82. Zanchetti A & Mancia G. Cardiovascular reflexes and hypertension. *Hypertension* 1991;18(SupplIII): III-13-III-21.
83. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, Blood Pressure, and Heart Rate Variability: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Hypertension* 2003;42:1106-1111.
84. Bigger TEJ, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164–171.
85. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. *Circulation*. 1994;90:878–883.
86. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. *Circulation* 1996;94:2850–2855.
87. Salo TM, Viikari JS, Antila KJ, Voipio-Pulkki LM, Jalonen JO, Valimaki IA. Antihypertensive treatment and heart rate variability in diabetic patients: role of cardiac autonomic neuropathy. *J Auton Nerv Syst*. 1996; 60:61–70.
88. Novak V, Novak P, De Champlain J, Le Blanc AR, Martin R, Nadeau R. Influence of respiration on heart rate and blood pressure fluctuations. *J Appl Physiol* 1993;74:617-626.
89. Bernardi L, Gabutti A, Porta C, Spicuzza L. Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity. *J Hypertens*. 2001;19:2221–2229.



90. Bernardi L, Porta C, Spicuzza L, Bellwon J, Spadacini G, Frey AW, Yeung LY, Sanderson JE, Pedretti R, Tramarin R. Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105:143–145.
91. Goso Y, Asanoi H, Ishise H, Kameyama T, Hirai T, Nozawa T, Takashima S, Umeno K, Inoue H. Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001;104:418–423.
92. Spicuzza L, Gabutti A, Porta C, Montano N, Bernardi L. Yoga and chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia. *Lancet*. 2000;356: 1495–1496.
93. Badra LJ, Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, Kuusela TA, Tahvanainen KU, and Eckberg DL. Respiratory modulation of human autonomic rhythms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H2674–H2688.
94. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Passantino A, Colombo R, Mannarini A, Forleo C, and Rizzon P. Effect of respiratory rate on the relationships between RR interval and systolic blood pressure fluctuations: a frequency-dependent phenomenon. *Cardiovasc Res* 1998;38: 332–339.
95. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, and Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84: 482–492.
96. Patwardhan AR, Vallurupalli S, Evans JM, Bruce EN, and Knapp CF. Override of spontaneous respiratory pattern generator reduces cardiovascular parasympathetic influence. *J Appl Physiol* 1995;79: 1048–1054.
97. Patwardhan AR, Evans JM, Bruce EN, Eckberg DL, and Knapp CF. Voluntary control of breathing does not alter vagal modulation of heart rate. *J Appl Physiol* 1995;78:2087–2094.
98. Pinna GD, Maestri R, La Rovere MT, Gobbi E, Fanfulla F. Effect of paced breathing on ventilatory and cardiovascular variability parameters during short-term investigations of autonomic function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290: H424–H433.
99. Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol* 1993;75:2310-2317.
100. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Forleo C, Di Maggio M, Passantino A, Colombo R, Di Biase M, and Rizzon P. Short- and long-term reproducibility of time and frequency domain heart rate variability measurements in normal subjects. *Cardiovasc Res* 1996;32: 226–233.

101. James MA, Robinson TG, Panerai RB, Potter JF. Arterial baroreceptorcardiac reflex sensitivity in the elderly. *Hypertension* 1996;28:953–960.
102. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998;31:68–72.
103. Korner PI, West MJ, Shaw J, Uther JB. “Steady-state” properties of the baroreceptor-heart rate reflex in essential hypertension in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1974;1:65–76.
104. Parmer RJ, Cervenka JH, Stone RA. Baroreflex sensitivity and heredity in essential hypertension. *Circulation* 1992;85:497-503.
105. Moreira ED, Ida F, Oliveira VL, Krieger EM. Early depression of the baroreceptor sensitivity during onset of hypertension. *Hypertension* 1992;19:1198-1201.
106. Hartikainen J, Mäntysaari M, Mussalo H, Tahvanainen K, Länsimies E, Pyörala K. Baroreflex sensitivity in men with recent myocardial infarction; impact of age. *Eur Heart J* 1994;15:1512-1519.
107. Aono T, Sato T, Nishinaga M, Kawamoto A, Ozawa T. Power spectral analysis of spontaneous blood pressure and heart rate variability in elderly hypertensives. *Hypertens Res* 1996;19:9-16.
108. Siche JP, Tremel F, Comparat V, de Gaudemaris R, Mallion JM. Examination of variability in arterial blood pressure at rest using spectral analysis in hypertensive patients. *J Hypertens* 1995;13:147-153.
109. Chakko S, Mulingtapang RF, Huikuri HV, Kessler KM, Materson BJ, Myerburg RJ. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J* 1993;126:1364–1372.
110. Pikkujamsa SM, Huikuri HV, Airaksinen KE, Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Savolainen MJ, Kesaniemi YA. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in hypertensive subjects with and without metabolic features of insulin resistance syndrome. *Am J Hypertens* 1998;11:523–531.
111. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O’Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998;32:293–297.

112. Langewitz W, Ruddle H, Schachinger H. Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress. *Am Heart J* 1994;127:122-128.
113. Joseph CN, Porta C, Casucci G, Casiraghi N, Maffei M, Rossi M, Bernardi L. Slow Breathing Improves Arterial Baroreflex Sensitivity and Decreases Blood Pressure in Essential Hypertension. *Hypertension* 2005;46:714-718.
114. Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981; 241: H620-H629.
115. Saul J P, Berger RD, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of autonomic regulation. II. Respiratory sinus arrhythmia. *American Journal of Physiology* 1989;256:H153–H161.
116. Seals D, Suwarno O, Dempsey J. Influence of lung volume on sympathetic nerve activity in normal humans. *Circ Res* 1990;67:130-141.
117. Laitinen T, Niskanen L, Geelen G, Länsimies E, Hartikainen J. Age dependency of cardiovascular autonomic responses to head-up tilt in healthy subjects. *J Appl Physiol* 2004; 96: 2333–2340.
118. Lucini D, Mela GS, Malliani A, and Pagani M. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans: insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability. *Circulation* 2002;106: 2673–2679.
119. Akselrod S, Oz O, Greenberg M, and Keselbrener L. Autonomic response to change of posture among normal and mild-hypertensive adults: investigation by time-dependent spectral analysis. *J Auton Nerv Syst* 1997;64: 33–43.
120. Hayano J, Mukai S, Fukuta H, Sakata S, Ohte N, Kimura G. Postural response of low-frequency component of heart rate variability is an increased risk for mortality in patients with coronary artery disease. *Chest* 2001;120:1942-1952.
121. Fredrikson M, Matthews KA. Cardiovascular responses to behavioral stress and hypertension: a meta-analytic review. *Ann Behav Med* 1990;12:30–39.
122. Tuomisto MT. Intra-arterial blood pressure and heart rate reactivity to behavioral stress in normotensive, borderline, and mild hypertensive men. *Health Psychol* 1997;16:554–565.
123. Tsai PS, Yucha CB, Nichols WW, Yarandi H. Hemodynamics and arterial properties in response to mental stress in individuals with mild hypertension. *Psychosomatic Medicine* 2003;65:613–619.

124. Schneider GM, Jacobs DW, Gevirtz, RN, O'Connor, DT. Cardiovascular haemodynamic response to repeated mental stress in normotensive subjects at genetic risk of hypertension: Evidence of enhanced reactivity, blunted adaptation, and delayed recovery. *Journal of Human Hypertension* 2003; 17: 829-840.
125. Light KC, Sherwood THE, Turner JR. High cardiovascular reactivity to stress: The predictor of later hypertension development. In J.R. Turner, A. Sherwood, & K.C. Light (Eds.), *Individual differences in cardiovascular response to stress* (pp.281-293). New York: Plenum 1992.
126. Christensen NJ, Galbo H. Sympathetic nervous activity during exercise. *Annu Rev Physiol* 1983; 45: 139-53.
127. Kamath MV, Fallen EL, McKelvie R. Effects of steady state exercise on the power spectrum of heart rate variability. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23: 428–434.
128. Mazzeo RS. Catecholamine response to acute and chronic exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23: 839–845.
129. Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043–1065.
130. Piazza S, Furlan R, Dell'Orto S, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Mechanical effects of respiration and stepping on systolic arterial pressure variability during treadmill exercise. *J. Hypertens* 1995;13:1643–1647.
131. Macor F, Fagard R, Amery A. Power spectral analysis of R–R interval and blood pressure short-term variability at rest and during dynamic exercise: comparison between cyclists and controls. *Int J Sports Med* 1996;17 (3):175–181.
132. Cottin F, Papelier Y, Escourrou P. Effects of exercise load and breathing frequency on heart rate and blood pressure variability during dynamic exercise. *Int J Sports Med* 1999;20 (4):232–238.
133. Bartels MN, Jelic S, Ngai P, Basner RC, DeMeersman RE. High-frequency modulation of heart rate variability during exercise in patients with COPD. *Chest* 2003;124 (3):863–869.
134. Wesseling KH. Finger arterial pressure measurement with Finapres. *Z Kardiol* 1996;85(Suppl 3):38-44.

## **Publikační činnost autora**

### **Skripta, Knihy:**

Bartošíková L, Nečas J, Bartošík T, Fráňa P, Fráňová J. Předlékařská první pomoc pro farmaceuty. VFU Brno, 2006, ISBN 80-7305-575-9.

Nečas J, Bartošíková L, Fráňová J, Parák T, Fráňa P, Bartošík T. Poznámky k vybraným přednáškám z klinické farmakologie pro farmaceuty II. VFU Brno, 2006, ISBN 80-7305-569-4.

Bartošíková L, Nečas J, Fráňová J, Parák T, Fráňa P, Bartošík T, Klusáková J. Poznámky k vybraným přednáškám z klinické farmakologie pro farmaceuty I. VFU Brno, 2006, ISBN 80-7305-568-6.

Souček M, Kára T, Bultas J, Cífková R, Halámek J, Filipovský J, Fráňa P, Horký K, Jurák P, Kuba R, Kuneš J, Mayer O, Nykodým J, Orban M, Rosolová H, Řiháček I, Špinar J, Tesař V, Toman J, Vítovec J, Widimský J, Widimský J, Zicha J. Klinická patofyziologie hypertenze. Praha, Grada Publishing 2002, 649 s.

### **Původní práce:**

Fráňa P, Řiháček I, Souček M. Vedoucí příznak: arteriální hypertenze. V: Miloš Štejf a spol. Kardiologie. Grada Publishing 2007, s. 539-560.

Halámek J, Jurák P, Villa M, Souček M, Fráňa P, Nykodým J, Eisenberger M, Leinveber P, Vondra V, Somers VK, Kára T. Dynamic coupling between heart rate and ventricular repolarisation. Biomedizinische Technik 2007;52(3):255-263. ISSN 0013-5585. IF 0.835.

Souček M, Řiháček I, Fráňa P, Plachý M, Nevrlka J. Ranní vzestup krevního tlaku a možnosti jeho ovlivnění. Kardiol PP 2007;2:134-139.

Řiháček I, Souček M, Fráňa P. Hypertenze - léčba ve vyšším věku. Interní Med. 2007;5:225-229.

Souček M, Nevrlka J, Řiháček I, Fráňa P, Plachý M. Zvýšená aktivita sympatiku a možnosti terapeutického ovlivnění. Vnitř Lék 2007; 53: 554-559.

Řiháček I, Souček M, Fráňa P. Smoothness index betaxolol hydrochloridu u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí. Vnitř Lék 2007; 53: 25-30.

Řiháček I, Souček M, Fráňa P et al. Měření krevního tlaku. Lékařské listy 2007; 1: 20-23.

P. Fráňa, M. Souček, I. Řiháček, L. Bartošíková. Arteriální hypertenze a chronické srdeční selhání. Kardioforum 2006;4:24-26.

Souček M, Řiháček I, Fráňa P A comparison of the trough-to-peak ratio of cardio-selective beta-blockers in patients with newly diagnosed hypertension. Blood Pressure Monitoring 2006; 11: 337-342. IF 1.77

Bartošíková L., Nečas J., Suchý V., Janovská D., Janoščíková E., Bartošík T., Klusáková J., Juřica J., Florian T., Frydrych M., Krčmář J., Fráňa P., Fráňová J.: Morin v terapii ischemicko-reperfuzního poškození ledvinné tkáně laboratorního potkana. Česká a slovenská farmacie, 55, 2006, 2, s. 78 – 83

Řiháček I, Souček M, Fráňa P. Dvacetičtyřhodinová účinnost metoprolol tartátu u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí. Prakt Lék 2006; 10: 596-600.

Řiháček I, Souček M, Fráňa P. Čtyřadvacetihodinové ambulantní monitorování krevního tlaku a poškození cílových orgánů. Kardioforum 2006; 4: 5-8.

Řiháček I, Souček M, Fráňa P. Hypertenze - léčba ve vyšším věku. Klinická farmakologie a farmacie 2006; 3: 140-144.

Bartošíková L., Nečas J., Bartošík T., Fráňa P., Fráňová J., Bolomová M.: Systémová enzymoterapie v léčbě infekcí horních cest dýchacích. Klinická imunológia a alergológia, 2, 2006, pp. 18 – 27.

Souček M, Řiháček I, Fráňa P. Proč tak málo využíváme kombinační terapii hypertenze? Medicína po promoci 2006; 2: 54-56.

Bartošíková L., Nečas J., Suchý V., Jankovská D., Janoščíková E., Bartošík T., Klusáková J., Florian T., Frydrych M., Kolár P., Krčmář J., Strnadová V., Fráňa P.: Profylaktické podávání homoizoflavonoidu u ischemicko-reperfuzního poškození ledvinné tkáně laboratorního potkana. Česká a slovenská farmacie, 55, 2006, 1, s. 24 – 28.

Souček M, Řiháček I, Fráňa P et al. Kombinační léčba hypertenze - proč ji tak málo používáme? Medicína po promoci 2005; 6: 48-54.

Fráňa P., Souček M., Řiháček I., Bartošíková L., Fráňová J. Hodnocení variability srdeční frekvence, její klinický význam a možnosti ovlivnění. Farmakoterapie 2005;4:375-377. ISSN 1801-1209.

Řiháček I, Souček M, Fráňa P Beta-blokátory v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Medicína po praxi 2005; 7: 58-61.

Bartošíková L., Nečas J., Suchý V., Jankovská D., Janoščíková E., Bartošík T., Klusáková J., Florian T., Frydrych M., Kotolová H., Bartošová L., Fráňa P., Fráňová J.: Homoizoflavonoid v terapii ischemicko-reperfuzního poškození ledvinné tkáně laboratorního potkana. Farmaceutický obzor, 74, 2005, 12, s. 315 – 322.

Souček M, Řiháček I, Fráňa P. Léčba hypertenze za speciálních okolností. Medicína po praxi 2005; 7: 6-10.

Souček M, Kára T, Fráňa P et al. Obstrukční spánková apnoe a zvýšená aktivita sympatického nervového systému. In: Widimský J et al. Arteriální hypertenze - současné klinické trendy. Praha: Triton 2005, 21-33.

Fráňa P., Souček M., Řiháček I., Bartošíková L., Fráňová J. Nefarmakologická terapie hypertenze. Postgraduální medicína 2004;2,6(supl):S18-22.ISSN

Řiháček I, Souček M, Fráňa P. Kombinační terapie hypertenze. Postgraduální medicína 2004; 2: 59-63.

Souček M, Řiháček I, Fráňa P Terapeutické přístupy k léčbě hypertenze za speciálních okolností - část 2. Interní medicína pro praxi 2004; 5: 252-256.

Souček M, Řiháček I, Fráňa P Terapeutické přístupy k léčbě hypertenze za speciálních okolností - část 1. Interní medicína pro praxi 2004; 5: 252-256.

Řiháček I, Souček M, Fráňa P et al. Kombinační léčba hypertenze. Prakt Lék 2004; 84: 62-65.

Souček M., Kára T., Jurák Pavel, Halánek Josef, Špinarová L., Meluzín J., Toman J., Řiháček I., Šumbera J., Fráňa P.: Heart Rate and Increased Intravascular Volume. Physiol Res 2003;52:137-140. IF 1.60

Bartošíková L., Nečas J., Suchý V., Kubínová R., Veselá D., Beneš L., Illek J., Šalplachta J., Florian T., Frydrych M., Klusáková J., Bartošík T., Fráňa L., Fráňa P, Dzúrová J.: Antioxidative Effects of Morine in Ischemia-Reperfusion of Kidneys in the Laboratory Rat. Acta Veterinaria Brno, 72, 2003, pp. 87 – 94. IF

Bartošíková L., Nečas J., Suchý V., Kubínová R., Veselá D., Beneš L., Bartošík T., Illek J., Šalplachta J., Klusáková J., Bartošová L., Strnadová V., Fráňa P., Fráňová J.: Monitoring of Antioxidative Effect of Morine in Alloxan-induced Diabetes mellitus in the Laboratory Rat. Acta Veterinaria Brno, 72, 2003, pp. 191 – 200. IF

Souček M, Fráňa P, Řiháček I. Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibilací síní. Klin Farm 2003; 17: 113-114.

Fráňa P: Nefarmakologické léčba hypertenze. V: Souček M, Kára T (eds.): Klinická patofyziologie hypertenze. Praha, Česká Republika, Grada Publishing, 2002, 616-622.

Kára T, Souček M, Fráňa P: Význam systému renin-angiotensin v organismu. V: Souček M, Kára T (eds.): Klinická patofyziologie hypertenze. Praha, Česká Republika, Grada Publishing, 2002, 127-153.

Bartošíková L, Fráňa L, Nečas J, Fráňa P, Dzúrová J, Petrželková J, Kollár P, Kotolová H. Prednikarbat a cetirizin dihydrochlorid v terapii akutní fáze atopického ekzému u dětí. Čes slov. Farm. 50, 2001, No. 1, p. 38-40. ISSN 1210-7816

Nečas J., Bartošíková L., Petrželková J., Kollár P., Kotolová H., Strnadová V., Fráňa P., Bartošová L., Fráňa L., Klusáková J., Šalplachta J.: Protective effects of beta-blocker carvedilol by experimentally induced solar burn in rats. Acta Veterinaria Brno, 70, 2001, pp. 397 – 401. IF

Souček M, Kára T, Fráňa P et al. Význam hyperaktivity sympatiku u kardiovaskulárních chorob. Interní medicína pro praxi 2001; 3: 309-312.

Bartošíková L., Nečas J., Fráňa L., Fráňa P.: Přínos specifické imunoterapie Alutardem SQ při léčbě polinózy. Klinická imunolgie a alergologie, 1, 2000, s. 5-10.

Bartošíková L., Fráňa L., Nečas J., Fráňa P.: Montelukast v terapii astma bronchiale u dětí. Klinická imunolgie a alergologie, 3, 2000, s. 24 – 30.

Řiháček I, Souček M, Julínek J, Kára T, Orban M, Fráňa P. 24hodinová kontrola krevního tlaku při léčbě betaxololem u nemocných s čertsvou mírnou a středně těžkou hypertenzí. Prakt. Lék., 80, 2000, No. 12, p. 699-703. ISSN 0032-6739.

L.Bartošíková, J.Nečas, V.Pavliček, Š.Kuchtičková, P.Fráňa, R.Zavadilová, K.Hušek.: Studium účinku sympatolytika Carvedilolu v podmínkách experimentálního alloxanového diabetu u laboratorního potkana. Česká a slovenská farmacie, 1998, vol. 47, no. 4, s. 151-154

### **Abstrakta:**

Řiháček I, Souček M, Fráňa P, Plachý M, Vašků A, Znojil V 24hodinové ambulantní monitorování TK – stanovení hodnot odpovídajících kazuálnímu tlaku 130/80 mmHg. XIV. konference České společnosti pro hypertenzi. Mikulov , 4.-6.10.2007. Sborník abstrakt s.76.

Plachý M, Fráňa P, Řiháček I, Souček M, Jurák P, Halánek J, Kára T Dynamika krevního tlaku během testu na nakloněné rovině u hypertenzních pacientů. Vnitř Lék 2007;53(9):55.

Jurák P, Halánek J, Plachý M, Fráňa P, Leinveber P, Souček M, Kára T. Blood Pressure Dynamics in Hypertensive Subjects During Tilt Table Test. Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Danvers: Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc., 2007, s. 939-942. ISBN 1-4244-0788-5. ISSN 1557-170X.

Halánek J, Jurák P, Villa M, Novák M, Vondra V, Souček M, Fráňa P, Somers VK, Kára T. Dynamic QT/RR Coupling in Patients with Pacemakers. Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Danvers: Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc., 2007, s. 919-922. ISBN 1-4244-0788-5. ISSN 1557-170X.

Fráňa P., Souček M., Jurák P., Halánek J., Leinveber P., Plachý M., Pinková L., Řiháček I. Hodnocení krátkodobých změn krevního tlaku a tepové frekvence u zdravých dobrovolníků a pacientů s nově diagnostikovanou lehkou esenciální arteriální hypertenzí. Cor et vasa 2006;4(Suppl): 26-27.

Petr Frana, Miroslav Soucek, Pavel Jurak, Josef Halamek, Pavel Leinveber, Martin Plachy, Lea Pinkova, Ivan Rihacek, Jana Franova, Lenka Bartosikova. Evaluation of short-term haemodynamic changes in young healthy volunteers and patients with newly diagnosed mild essential arterial hypertension. Journal of Hypertension 2006;24(Suppl 6): S331. IF 5.21



P. Frana, M. Soucek, P. Jurak, J. Halamek, P. Leinveber, M. Plachy, L. Pinkova, I. Rihacek, L. Bartosikova, J. Franova. Evaluation of short-term blood pressure and heart rate changes in young healthy volunteers and patients with newly diagnosed mild essential arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2006;24(Suppl 4): S354. IF 5.21

Pinková L, Pařenica J, Špinar J, Ludka O, Fráňa P, Němcová H, Souček M Risk factors of atherosclerosis and metabolic syndrom in young Czech population. *Journal of Hypertension* 2006; Vol 24 No 12 Suppl 6: 296. IF 5.21

Pinková L, Pařenica J, Špinar J, Ludka O, Fráňa P, Němcová H, Souček M Metabolic syndrom and risk factors of atherosclerosis in young Czech population. *Journal of Hypertension* 2006; Vol 24 No. 6 Suppl 4 S203. IF 5.21

Jurák P, Halánek J, Somers VK, Plachý M, Fráňa P, Leinveber P, Souček M, Kára T. Noninvasive Detection of Vessel Stiffness from Continuous Blood Pressure Recordings in Hypertensive Subjects. *Proceedings of the 28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS '06. New York : IEEE, 2006, s. 3222-3225. ISBN 1-4244-0033-3.*

Jurák P, Halánek J, Somers VK, Nykodým J, Francis D, Davies LC, Fráňa P, Souček M, Kára T. Blood Pressure and Heart Rate Phase Shift Variability during 0.1 Hz Paced Breathing - Marker of Stability of Short-Term Circulation Control. *Conference and meeting of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations 2006. Jena : IEEE EMB, 2006, s. 199-202.*

P. Fráňa, M. Souček, P. Jurák, J. Halánek, P. Leinveber, M. Plachý, L. Pinková, I. Řiháček, J. Fráňová, L. Bartošíková. Evaluation of short-term haemodynamic changes in young healthy volunteers and patients with newly diagnosed mild essential arterial hypertension. *Kidney and Blood Pressure Research. 2006;29:252. IF 2.4*

Fráňa, P., Souček, M., Jurák, P., Halánek, J., Plachý, M., Řiháček, I., Pinková, L., Bartošíková, L., Fráňová, J. Rozdíly v kardiovaskulární regulaci u zdravých dobrovolníků a pacientů s nově diagnostikovanou lehkou esenciální arteriální hypertenzí. XXIII. konference České společnosti pro hypertenzi, XV. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS a XI. konference pracovní skupiny Srdeční selhání ČKS. Mariánské Lázně, 5-7. října 2006. Sborník abstrakt, s. 53.

Řiháček I, Souček M, Fráňa P. The smoothness index of betaxolol hydrochloride and metoprolol in patients with newly diagnosed hypertension. *Journal of Hypertension* 2006; Vol 24 No 12 Suppl 6: 316. IF 5.21

Řiháček I, Souček M, Fráňa P. Smoothness index betaxolol hydrochloridu a retardovaného metoprololu u pacientů s čerstvě zjištěnou hypertenzí. XXIII. konference České společnosti pro hypertenzi, Mariánské Lázně, 5.-7.10.2006; Sborník abstrakt 67-68.

Řiháček I, Souček M, Fráňa P et al. The dipping status in patients with newly diagnosed hypertension before and after the treatment with cardio selective beta-blockers. *Journal of Hypertension* 2006; Vol 24 No.6 Suppl 4: S21. IF 5.21

P. Frana, M. Soucek, P. Jurak, J. Halamek, P. Leinveber, T. Kara, I. Rihacek, L. Bartosikova, J. Dzurova. Changes in cardiovascular regulation during tilt table test with paced breathing in young and elderly volunteers. 15th European Meeting on Hypertension. Milan, Italy, 17-21 June, 2005. Journal of Hypertension 2005;23(Suppl. 2):S289. ISSN 0263-6352. IF 4.87

P. Frana, M. Soucek, P. Jurak, P. Leinveber, M. Plachy, I. Rihacek, L. Pinkova, L. Bartosikova, J. Franova. Changes in blood pressure, heart rate and cardiac output during tilt table test with paced breathing in young and elderly healthy volunteers. III. Central-European Meeting on Hypertension. Sopron, Hungary, 13-16 October, 2005. Sborník abstrakt.

Haláček J, Jurák P, Somers VK, Nykodým J, Leinveber P, Fráňa P, Eisenberger M, Kára T. QT/RR hysteresis as a function of RR excitation – implications for risk. The Journal of Heart Disease 2005;4(1):98.

Jurák P, Haláček J, Somers VK, Nykodým J, Leinveber P, Fráňa P, Eisenberger M, Kára T. Increased diagnostic contribution of heart rate variability at 0.1Hz paced breathing. The Journal of Heart Disease 2005;4(1):95.

P. Fráňa, M. Souček, P. Jurák, J. Haláček, T. Kára, P. Leinveber, I. Řiháček, L. Bartošíková, J. Fráňová. Změny v kardiovaskulární regulaci při tilt table testu s řízeným dýcháním u mladých a starších dobrovolníků. XXII. konference České společnosti pro hypertenzi, XIV. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS a X. konference pracovní skupiny Srdeční selhání ČKS. Český Krumlov, 6-8. října 2005. Sborník abstrakt, s. 17.

Frana P, Kara T, Soucek M, Jurak P, Halamek J, Sitar J, Groch L, Rihacek I, Bartosikova L, Franova J. The effect of Valsalva maneuver and short isometric contraction on autonomic function and coronary flow in patients with severe chronic heart failure. 20th Scientific meeting of the International Society of Hypertension, Sao Paulo, Brazil, 15-19.2.2004. Journal of Hypertension 2004;22(suppl 1):S92. ISSN 0952-1178. IF 4.87

Frana P, Soucek M, Jurak P, Halamek J, Eisenberger M, Rihacek I, Plachy M, Bartosikova L, Franova J. Changes in autonomic functions during tilt table test with paced breathing in young and elderly healthy volunteers. 14th European meeting on hypertension, Paříž, Francie, 13-17.6.2004. Journal of Hypertension 2004;22(suppl 2):S27. ISSN 0952-1178. IF 4.87

P. Fráňa, M. Souček, P. Jurák, J. Haláček, P. Leinveber, I. Řiháček, L. Bartošíková, J. Fráňová. Změny autonomních funkcí v průběhu tilt table testu s řízeným dýcháním u zdravých mladých a starších dobrovolníků. 21. konference České společnosti pro hypertenzi, Jeseník, 7-9.10.2004. Sborník abstrakt. ISBN 80-7262-288-9.

Bartošíková L., Nečas J., Suchý V., Kubínová R., Bartošík T., Klusáková J., Janoščíková E., Fráňa P.: Antioxidative effect of morine in ischemia-reperfusion of laboratory rat kidney tissue (effect of morine in prophylaxis). 7th International Symposium on Chelating Agents in Biomedicine, Toxicology and Therapeutics, Pilsen, Czech Republic, July 8-11, 2004 (Abstrakt In: Biomarkers and Environment, No. 2, Vol. 8, 2004, p. 46).

Bartošík T., Bartošíková L., Nečas J., Janoščíková E., Fráňa P., Klusáková J., Florian T., Frydrych M., Bartošová L., Fráňová J.: Testování hypolipidemického účinku morinu v preklinickém experimentu. 54. Farmakologické dny, České Budějovice, 08. – 10. září 2004 (Abstract In: Československá fyziologie, 53, 2004, 4, s. ).

Jurák P, Halánek J, Somers VK, Eisenberger M, Fráňa P, Nykodým J, Leinveber P, Kára T. QT interval detection and verification methods. Proceedings of the 13th International IMEKO TC-4 Symposium on Measurements for Research and Industry Applications and the 9th European Workshop on ADC Modelling and Testing. Athens : National Technical University of Athens, Greece, 2004, s. 443-447. ISBN 960-254-643-3.

Bartošíková L., Nečas J., Suchý V., Janovská D., Lišková M., Kubínová R., Bartošík T., Klusáková J., Janoščíková E., Fráňa P., Florian T.: Antioxidační efekt osajinu za podmínek ischémie-reperfuze ledvinné tkáně laboratorního potkana (efekt osajinu v profylaxi). VII. Zjazd slovenskej farmaceutickej spoločnosti (sekcia prírodných liečiv), Nitra, 09. – 11. 09. 2004 (Abstrakt In: Farmaceutický obzor, 73, 2004, 9 – 10, s. 269).

Fráňa P., Kára T., Jurák P., Souček M., Halánek J., Kuna M., Vondra V., Čip O., Volejník J., Provozník P., Jílek J., Meško M., Sitar J., Kuba R., Nykodým J., Novák M., Šumbera J., Toman J: Prototypy a metody zpracování signálu vyvinuté v laboratoři pro výzkum krevního oběhu Fakultní nemocnice U sv. Anny v Brně. X. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brněnské výstaviště, 19-22.5.2002. Cor et vasa 2002;6 (suppl.). ISSN 0010-8650.

Fráňa P, Kára T, Souček M, Halánek J, Řiháček I, Orban O, Toman J, Bartošíková L, Nečas J, Dzúrová J: Changes of heart rate variability and baroreflex sensitivity in patients soon after orthotopic heart transplantation. 19th Scientific Meeting of the ISH and 12th European Meeting on Hypertension, Praha, 23-27.6.2002. Journal of Hypertension 2002;20(suppl. 4):S293. ISSN 09521178. IF 3.53

Fráňa P, Souček M, Kára T, Sitar J, Groch L, Jurák P, Řiháček I, Toman J, Bartošíková L, Dzúrová J. Can short isometric contraction influence coronary, systemic and pulmonary hemodynamics in patients with chronic heart failure? 19th Scientific Meeting of the ISH and 12th European Meeting on Hypertension, Praha, 23-27.6. 2002. Journal of Hypertension 2002;20(suppl. 4):S217. ISSN 0952-1178. IF 3.53

Fráňa P., Souček M., Kára T., Halánek J., Jurák P., Řiháček I., Orban M., Nykodým J., Špinarová L., Toman J., Bartošíková L., Dzúrová J.: Změny variability srdeční frekvence a baroreflexní sensitivity u pacientů časně po ortotopické transplantaci srdce. Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa. Ročník 5, Supplementum 3, 2002, s.12. ISSN: 1211-9326.

Řiháček I., Souček M., Kára T., Fráňa P., Orban M.: Effect of Betaxolol Hydrochloride on Pulse Pressure in Patients with Newly Diagnosed Hypertension. 19th Scientific Meeting of the ISH and 12th European Meeting on Hypertension, Praha, 23-27.6. 2002. Journal of Hypertension 2002;20(suppl. 4):S391. ISSN 09521178. IF 3.53

Orban M, Müllerová J, Souček M, Řiháček I, Kára T, Fráňa P, Julínek J, Toman J. Circadian variation of blood pressure and heart rate after heart transplantation. 19th Scientific Meeting of the ISH and 12th European Meeting on Hypertension, Praha, 23-27.6. 2002. Journal of Hypertension 2002;20(suppl. 4):S294. ISSN 09521178. IF 3.53

Souček M., Kára T., Sitar J., Fráňa P., Groch L., Nykodým J., Jurák P., Řiháček I.: Influence of short-time isometric contraction and valsalva maneuver on systemic, pulmonary and coronary haemodynamics in patients with chronic heart failure. XIVth World Congress of Cardiology, Sydney, Australia, May 5-9.5 2002. JACC 2002; 39(suppl.B): 411B. IF 6.27

Orban M., Mullerová J., Souček M., Řiháček I., Fráňa P., Kára T., Toman J.: Circadian variation of blood pressure and heart rate after heart transplantation. XIVth World Congress of Cardiology, Sydney, Australia, May 5-9.5 2002. JACC 2002; 39(suppl.B): 391B. IF 6.27

Sitar J., Kára T., Souček M., Groch L., Hornáček I., Hlinomaz O., Nykodým J., Jurák P., Vondra V., Fráňa P., Halámek J., Špinarová L., Šumbera J., Toman J.: Vliv krátkodobé izometrické kontrakce a Valsalvova manévru na systémovou, plicní a koronární hemodynamiku u nemocných s chronickým srdečním selháním. X. výroční sjezd České kardiologické společnosti. Brno 19.-22.5.2002. Cor et vasa 2002;6 (suppl.). ISSN 0010-8650.

Kára T., Jurák Pavel, Vondra Vlastimil, Kuba R., Nykodým J., Brázdil M., Souček M., Cífková R., Halámek Josef, Winnicki M., Fráňa P., Somers V. K.: The effects of direct vagus nerve stimulation on heart rate and blood pressure in humans. Journal of Hypertension 2002;20(4); S135. IF 3.53

Souček M., Davies L., Kára T., Francis D., Jurák P., Piepoli M., Coats A., Halámek J., Toman J., Špinarová L., Novák M., Fráňa P.: Spolehlivost metod stanovení baroreflexní senzitivity srdeční frekvence u zdravých jedinců a u pacientů s chronickým srdečním selháním. Abstrakty VIII. výročního sjezdu České kardiologické společnosti (28.-31. května 2000), Brno., Cor et Vasa 2000,s. 61-62.

Souček M, Kára T., Kuba R, Jurák P, Novák M, Halámek J, Hofírek I, Fráňa P, Toman J. Changes in autoregulation of brain circulation in patients with vasovagal syncope during tilt table test. Journal of Hypertension 2000;18:S 60-61. IF 4.21

Kára T, Souček M, Jurák P, Novák M, Halámek J, Frana P, Toman J; The Influence of Sympathetic Cholinergic System in Pathophysiology of Vasodepressor Type of Vasovagal Syncope. Awarded Honorable Mention in Clinical Research. Pace - Pacing and Clinical Electrophysiology 23 [4 part II], S. 615 (2000). IF 1.70

### **Granty a vzdělávací programy:**

Fráňa P. Grant ČKS 2003-2006. Hodnocení krátkodobé variability srdeční frekvence a baroreflexní senzitivity u pacientů s esenciální arteriální hypertenzí.

Souček M, Řiháček I, Fráňa P. Hypertenze. Euni – vzdělávací program. 2006.

### **Stáže a kurzy:**

Core Programme on hypertension. State of Art, Brescia, Itálie, 22-24.11.2001.

European Society of Hypertension Summer School, Glasgow, Skotsko, 14-20.9.2002.

Advanced course on hypertension. Courmayeur, Itálie, 21-28.3.2004

### **Ocenění:**

XXXI<sup>st</sup> Krka Prizes winner, XI. international symposium, Novo Mesto, Slovinsko, 25-26.10.2001.