

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Lékařská fakulta

Role variability srdeční frekvence v predikci systémové
zánětlivé odpovědi a perioperačních komplikací

Disertační práce

Olomouc 2018

MUDr. Petr Reimer

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracoval samostatně pod odborným vedením prof. MUDr. Milana Adamuse, Ph.D., MBA a uvedl všechny použité zdroje.

V Ostravě 15. 1. 2018

MUDr. Petr Reimer

Poděkování

Děkuji svému školiteli prof. MUDr. Milanu Adamusovi, Ph.D., MBA za odborné vedení. Poděkování patří prof. MUDr. Jaroslavu Opavskému, CSc. a MUDr. Rudolfu Metelkovi, Ph.D. za rady k metodice měření variability srdeční frekvence. Děkuji statistikovi Ing. Michalu Burdovi, Ph.D. za pomoc při zpracování dat vlastního výzkumu. Přítelkyni Janě a svým rodičům děkuji za podporu a trpělivost v době přípravy výzkumu, sbírání dat a psaní disertační práce.

Obsah

Seznam použitých zkratek	6
1 Úvod	8
2 Teoretická část	9
2.1 Historie	9
2.2 Autonomní nervový systém	10
2.2.1 Základní anatomie a fyziologie	10
2.2.2 Cholinergní protizánětlivá cesta nervu vazu: neuro-imunitní propojení ..	11
2.2.3 Autonomní nervová kontrola srdeční činnosti: podklad variability srdeční frekvence	14
2.3 Metody hodnocení variability srdeční frekvence	15
2.3.1 Lineární metody	16
2.3.2 Nelineární metody	17
2.4 Faktory ovlivňující měření a interpretaci HRV	18
2.4.1 Metodika provedení vlastního měření	18
2.4.2 Fyziologické aspekty	19
2.4.3 Patofyziologické aspekty	20
2.4.4 Farmaka	21
2.5 Klinické aplikace HRV	22
2.5.1 Interní obory	22
2.5.1.1 Kardiologie	22
2.5.1.2 Diabetologie	28
2.5.2 Perioperační a intenzivní medicína	30
2.5.2.1 Hypotenze po úvodu a během celkové anestezie	30
2.5.2.2 Hypotenze při subarachnoidální anestezii	32
2.5.2.3 Pooperační komplikace	33
2.5.2.4 MODS, sepse	34
3 Vlastní výzkumný projekt	36
3.1 Cíl studie	36
3.2 Schválení etickou komisí	36
3.3 Soubor a metoda	36
3.4 Statistická analýza	42
3.5 Výsledky	43
3.6 Diskuze	52
4 Závěr	58
5 Souhrn	59

6	Summary.....	61
7	Literatura	63
8	Seznam obrázků, grafů a tabulek.....	76
9	Seznam publikací a přednášek autora.....	77
10	Přílohy	80

Seznam použitých zkratek

AD	autonomní dysfunkce
ACE-I	inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
AT1B	blokátory angiotenzinových receptorů typu 1
ACTH	adrenokortikotropní hormon
AGE	advanced glycation end-products
AIM	akutní infarkt myokardu
ANS	autonomní nervový systém
ASA	American Society of Anesthesiologists
AV	atrioventrikulární
BKK	blokátory kalciových kanálů
BMI	body mass index
BSA	body surface area
BRS	baroreflex sensitivity
CA	celková anestezie
CABG	coronary artery bypass grafting
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
CNS	centrální nervová soustava
CRH	corticotropin releasing hormone
CRP	C-reaktivní protein
DAMPs	damage-associated molecular patterns
EDK	epidurální katetr
EBR	erytrocyty bez buffy coatu resuspendované
EF LK	ejekční frakce levé komory
EKG	elektrokardiogram
ERD	erytrocyty resuspendované deleukotizované
FFT	fast Fourier transform
FS	fibrilace síní
HF	high frequency
HMGB1	high mobility group B1
HRV	heart rate variability
IL	interleukin
ICHS	ischemická choroba srdeční

KAN	kardiovaskulární autonomní neuropatie
KAR	skupina s kardiální autonomní reaktivitou
LF	low frequency
LPSK	laparoskopie
MODS	multiple organ dysfunction syndrome
MSNA	muscle sympathetic nerve activity
MSSD	mean squared successive difference
NF- κ B	nukleární faktor κ B
NKAR	skupina bez kardiální autonomní reaktivity
NS	not significant
NSS	náhlá srdeční smrt
NTS	nucleus tractus solitarius
P	plazma z plné krve
PA	plazma z aferézy
PAMPs	pathogen-associated molecular patterns
PNS	parasympatický nervový systém
PSD	power spectral density
PWP	pulmonary wedge pressure
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteron systém
RAGE	receptor for advanced glycation end-products
RSA	respirační sinusová arytmie
RSNA	renal sympathetic nerve activity
RVLM	rostrální ventrolaterální mícha
SA	subarachnoidální anestezie
SR	sinusový rytmus
SDANN	standard deviation of the average NN intervals
SDNN	standard deviation of the NN intervals
SNS	sympatický nervový systém
TLRs	Toll-like receptors
TNF	tumor necrosis factor
TnI	troponin I
TP	total power
ULF	ultra low frequency
VLF	very low frequency

1 Úvod

„A balance that does not tremble cannot weigh.

A man who does not oscillate is a dead one.“

Erwin Chargaff (1905-2002)

Chirurgický inzult výrazně zasahuje do integrity organismu a narušuje dynamickou rovnováhu vnitřního prostředí (homeostázu). Základním principem reakce organismu na operaci je udržení stálosti vnitřního prostředí. Dominantní roli v udržování homeostázy hraje autonomní nervový systém (ANS). Základní životní funkce (krevní oběh, dýchání, endokrinní funkce, gastrointestinální funkce, termoregulace a imunitní systém) jsou autonomním nervovým systémem kontinuálně monitorovány a jejich činnost je při změnách vzniklých vnějšími či vnitřními stimuly rychle modifikována s cílem udržení fyziologických hodnot. Funkční zdatnost ANS je vyjádřením fyziologických rezerv organismu. Dysfunkce ANS zhoršuje adaptaci organismu na zátěžové situace, mezi které patří operační trauma [1-4].

Analýza variability srdeční frekvence (heart rate variability – HRV) je akceptovanou neinvazivní metodou ke zhodnocení autonomní nervové regulace. Redukovaná HRV reflektuje sníženou funkci ANS – autonomní dysfunkci (AD). V rámci perioperačního procesu je AD potvrzeným faktorem zhoršujícím jeho průběh, projevující se jak hemodynamickou nestabilitou během anestezie, tak i vyšší pooperační morbiditou a mortalitou [5-7].

Základním požadavkem v perioperační medicíně je identifikace rizikového pacienta, jehož fyziologické rezervy budou k danému chirurgickému inzultu limitní. Předoperační zhodnocení funkce autonomního nervového systému měřením variability srdeční frekvence je neinvazivní metodou s potenciálem rozeznat pacienty se zvýšeným rizikem perioperačních komplikací. Včasná identifikace může vést k optimalizaci perioperační péče a následně ke zlepšení výsledku léčby pacientů [5].

2 Teoretická část

2.1 Historie

Koncept variability srdeční frekvence je velmi starý. Již lékaři ve starověku pozorovali variace srdečního pulzu, avšak až během posledních 150 let přicházejí hlubší fyziologické poznatky o kardiovaskulárním systému a možnostech jeho měření. Lidé nepochybně od počátku svého vývoje registrovali pulzace hrudní stěny a svých arterií. První písemná práce o srdečním pulzu pochází od Hérofila (335–280 př. n. l.), významného představitele Alexandrijské lékařské školy. Ten nejen ve svém pojednání pulz popisuje, ale také jej jako první měří a využívá ve své klinické práci. Hérofila ve svém díle cituje Galén (130–210 n. l.), který vědomosti o srdečním pulzu prohloubil a popsal význam měření pulzu v prognóze nemocí. Při popisu historie získávání informací o srdečním pulzu nelze opomenout Východní medicínu, a to především oblast Číny, kde se pulzová diagnostika vyvíjela mezi lety 800–200 př. n. l. Bian Que (okolo 500 př. n. l.) je uváděn jako jeden z prvních lékařů používajících pulzovou diagnostiku [8].

Rychlý rozvoj hlubších poznatků o srdečním pulzu začíná v době osvícenství. Stephen Hales (1677–1761) popisuje variace srdeční pulzu a tlaku, a pozoruje jejich vztah k dýchacímu cyklu. Carl Ludwig (1816–1895) přesně popisuje spojení spontánního dýchání a fluktuací srdečních stahů. Tento jev byl nazván respirační sinusovou arytnií, která je jedním z podkladů variability srdeční frekvence. Claude Bernard (1813–1878), významný francouzský lékař a fyziolog, jako první definoval pojem vnitřního prostředí organismu, a význam jeho stálosti pro život. Tuto koncepci dále rozvíjel americký fyziolog Walter Bradford Cannon (1871–1945), který zavedl pro komplexní soubor vnitřních mechanismů organismu udržujících stálost vnitřního prostředí, pojem homeostáza. Cannon je taktéž autorem klasického modelu autonomní kontroly životních funkcí, kde se střídá sympatická s parasympatickou nervovou aktivací [9].

Rozvoj variability srdeční frekvence (heart rate variability – HRV), jakožto klinické metody je spojen se jmény Edwarda H. Hona a Stanleyho T. Leeho, kteří v roce 1965 popsali HRV na záznamu fetální srdeční frekvence. Hon a Lee zároveň prokázali spojitost redukce srdečních variací se zhoršením intrauterinního stavu plodu [10]. 80. léta 20. století jsou spojena s rozvojem techniky měření a zaváděním HRV do klinické praxe. Axelrod začal k měření HRV používat spektrální (frekvenční) analýzu, která je dodnes

nejrozšířenější metodou [11]. Kleiger provedl první zásadní klinickou studii, ve které prokázal, že pacienti s redukovanou HRV po infarktu myokardu mají vyšší mortalitu [12]. V roce 1996 vydala pracovní skupina Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology doporučení k metodice měření HRV [13].

2.2 Autonomní nervový systém

2.2.1 Základní anatomie a fyziologie

Anatomicky se autonomní nervový systém dělí na část periferní a centrální. Periferní část je tvořena složkou aferentních viscerosenzorických drah a složkou eferentní, zahrnující systémy sympatiku, parasympatiku a systém enterální. Centrální část je sítí hustě propojených struktur mozkového kmene a vyšších etáží centrální nervové soustavy (CNS). Významnou strukturou je nucleus tractus solitarius (NTS) umístěný v prodloužené míše, který přijímá viscerosenzorické informace cestou hlavových nervů č. VII, IX a X, tedy signály z dýchacích cest, plic, srdce a gastrointestinálního traktu. Neurony projektující se do NTS jsou součástí základních vegetativních reflexů, kterými jsou baroreflex, reflex kašlací a dáivový, reflexy z plic regulující dle rozpětí plic srdeční frekvenci, reflexy z chemoreceptorů reagující na pH, pO₂ a pCO₂ v krvi a reflexy gastrointestinálního traktu, regulující sekreci a motilitu. Eferentace z NTS v rámci baroreflexu se přepojuje do rostrální ventrolaterální míchy (RVLM), která hraje důležitou roli v kontrole kardiovaskulární homeostázy, protože je regulátorem sympatické kontroly srdce. Eferentní ascendentní projekce z NTS míří do hypotalamu, amygdaly a insulární kůry. Hypotalamus v rámci autonomního nervového systému představuje integrační centrum [14, 15].

Periferní část autonomního nervového systému je tvořena systémy sympatiku, parasympatiku a enterálním systémem. Eferentní sympatické a parasympatické dráhy jsou dvouneuronové. Výjimkou je dřeň nadledvin, jež je změněným sympatickým gangliem, inervovaná je tedy jen pregangliovými vlákny sympatiku. U sympatického nervového systému se informace z postgangliového neuronu šíří axonem, který probíhá většinou podél cév nebo cestou spinálních nervů do periferie. Jedna ze základních funkcí sympatiku je kardiovaskulární regulace prostřednictvím baroreflexu. Aferentní část tvoří

informace z baroreceptorů v arcus aortae a sinus caroticus, jež jsou mechanoreceptory, reagující na změny tlaku. Jejich aktivace na základě zvýšení tlaku pak v rámci eferentní části reflexu jdoucího přes rostrální ventrolaterální míchu (RVLM) způsobí inhibici sympatiku působícího na srdce, ledviny a vazomotorický tonus, což následně vede k poklesu krevního tlaku [16]. U parasymptického nervového systému jsou eferentní axony pregangliových neuronů dlouhé, a k jejich přepojení na postgangliové neurony dochází až u cílového orgánu. Aferentní viscerosenzorické dráhy vagu končí v NTS, nucleus dorsalis nervi vagi a area postrema [15]. Aferentní vagová cesta je významná pro přenos informace z místa zánětu do mozkového kmene, kde pro přepojení na eferentní vagová vlákna dochází k inhibici uvolňování prozánětlivých cytokinů, nervus vagus tak hraje významnou roli v regulaci zánětu v organismu [1, 2].

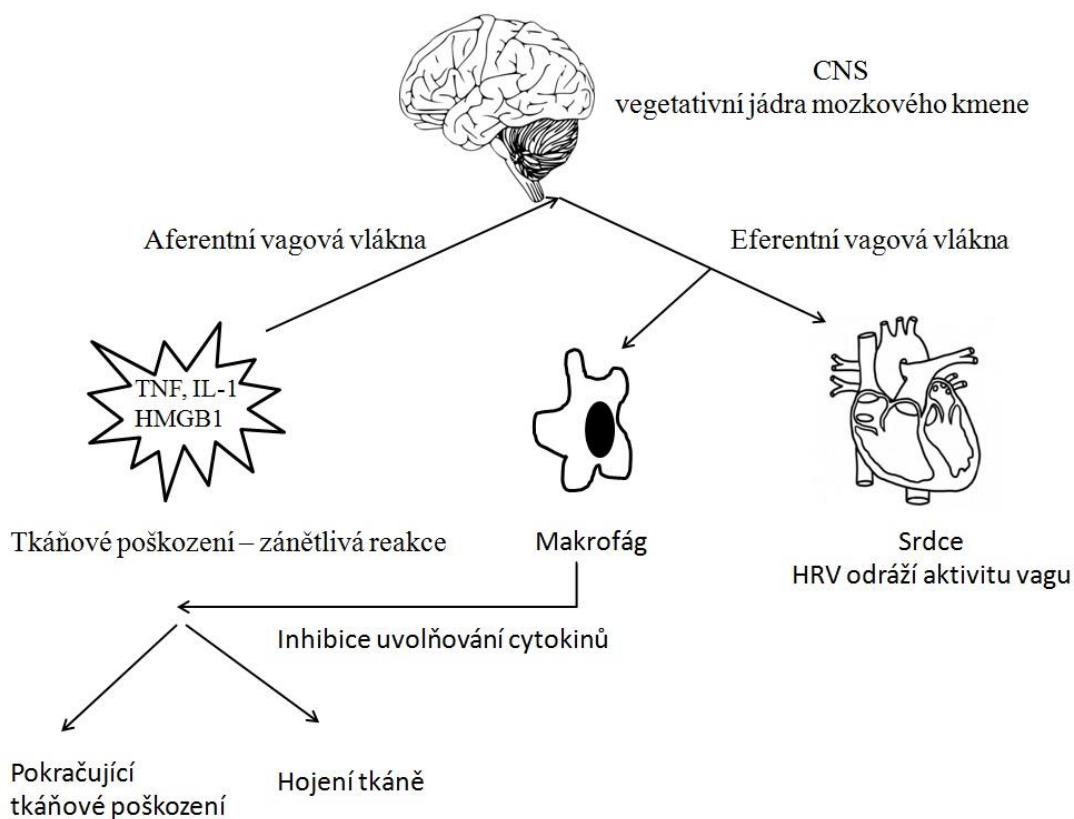
2.2.2 Cholinergní protizánětlivá cesta nervu vagu: neuro-imunitní propojení

Zánět je klíčová složka fyziologické odpovědi organismu na narušení homeostázy infekcí nebo traumatem. Organismus reaguje sérií imunitních reakcí s cílem neutralizace vstupního inzultu, a následně nastartování hojení poškozených tkání. Zánětlivá odpověď je charakterizována uvolněním prozánětlivých cytokinů (tumor necrosis factor – TNF, interleukin-1 – IL-1, high mobility group B1 – HMGB1), vazoaktivních mediátorů, adhesivních molekul a kyslíkových radikálů. Excesivní produkce těchto prozánětlivých látek však může být pro organismus více poškozující než vyvolávající inzult a může vést k pokračujícímu poškození tkání, orgánovému selhání a smrti. Úspěšná zánětlivá odpověď je rovnováhou mezi prozánětlivými a protizánětlivými mechanismy, vede k hojení tkání a znovuoobnovení homeostázy [1, 17].

Jedním ze zásadních regulátorů imunitní odpovědi je autonomní nervový systém (ANS). Na kontrole imunitní odpovědi se podílejí synergicky obě základní větve ANS – parasympatický nervový systém (PNS) a sympatický nervový systém (SNS) [18]. PNS reguluje imunitní odpověď inhibicí uvolňování prozánětlivých cytokinů prostřednictvím protizánětlivého reflexu nervu vagu (Obr. 1). Aferentní senzoričká vlákna nervu vagu jsou stimulována přímo prozánětlivými cytokiny uvolněnými z aktivovaných makrofágů v místě zánětu. Podkladem k uvolnění prozánětlivých cytokinů z makrofágů jsou, jak exogenní produkty infekce charakterizované tzv. pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), tak endogenní molekulární produkty tkáňového poškození tzv. damage-

associated molecular patterns (DAMPs). PAMPs a DAMPs přímo interagují s Toll-like receptory (TLRs) makrofágů a spouštějí intracelulární signální kaskádu vedoucí k aktivaci transkripčního nukleárního faktoru κ B (NF – κ B), který je vlastní příčinou uvolňování prozánětlivých cytokinů. Tato informace o zánětu je vedena aferentními sensorickými vlákny nervu vagu do mozkového kmene, kde je primárně zpracována v NTS. Eferentní vagová vlákna poté zpětně ovlivňují aktivované makrofágy v místě zánětu. Vlastní protizánětlivé působení nervu vagu je dáno přímým neurotransmitterovým účinkem acetylcholinu na $\alpha 7$ podjednotce nikotinových acetylcholinových receptorů makrofágů. Toto receptorové působení přímo inhibuje produkci TNF, IL-1 a IL-6. TNF je zásadní faktor v eskalaci zánětu, který může vést až k šokovému stavu. TNF se podílí nejen na aktivaci dalších prozánětlivých mediátorů (IL-6, HMGB1), oxidu dusného, kyslíkových radikálů, ale navíc při masivním uvolnění do cirkulace inhibuje srdeční výdej, aktivuje mikrovaskulární trombózu a vede ke capillary leak syndromu [1, 2, 17].

Klíčovou vegetativní strukturou mozkového kmene v odpovědi na zánět je nucleus tractus solitarius (NTS). Zde dochází k přepojení informace z výše popsaného protizánětlivého reflexu nervu vagu, navíc se zde informace o zánětu přepojuje ascendentně do nucleus paraventricularis v hypotalamu, kde dochází k uvolnění hormonu uvolňujícího kortikotropin (corticotropin releasing hormone – CRH). CRH vede k uvolnění adrenokortikotropinu (ACTH) a následně glukokortikoidů, které mají protizánětlivý účinek. Tato cesta je podkladem neuro-humorálního propojení v reakci na zánět [1, 17].



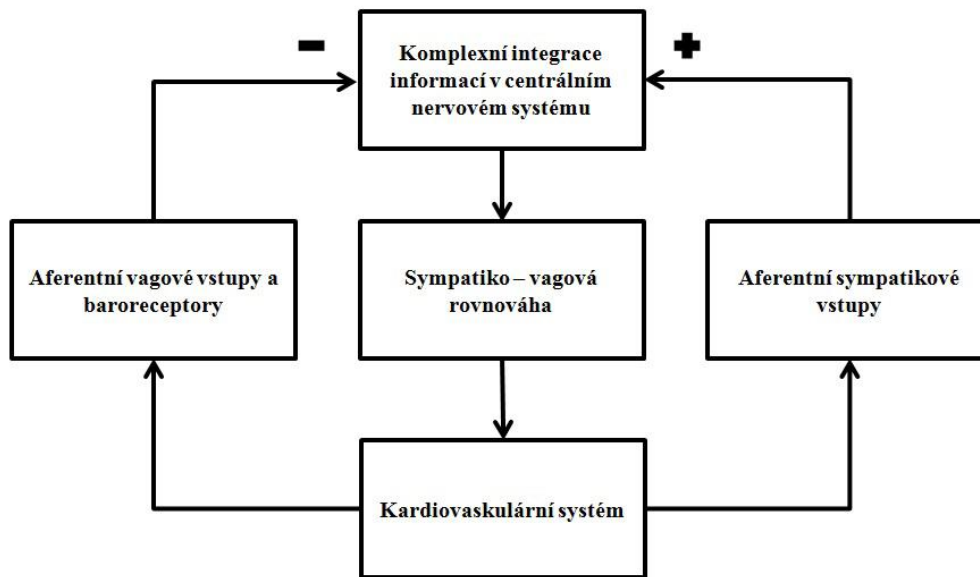
Obr. 1 Schéma protizánětlivého reflexu nervu vagu. Upraveno podle [2].

Jak bylo zmíněno v úvodu kapitoly na regulaci imunitní odpovědi na zánět se podílejí synergicky PNS a SNS. PNS prostřednictvím nervu vagu je čistě protizánětlivý, avšak působení SNS je komplexní zahrnující pro i protizánětlivé účinky. Přesné regulační mechanismy nejsou ještě plně popsány. Za potvrzené principy se považují: zánět zvyšuje aktivitu SNS, vede k uvolnění noradrenalinu a příslušných kotransmiterů v lymfatických orgánech a v místě zánětu, reakce imunitních buněk na uvolněné neurotransmitery závisí na exprimovaných receptorech (α -adrenergní receptory jsou prozánětlivé, β -adrenergní receptory jsou protizánětlivé), exprese receptorů závisí na mnoha faktorech (např. na koncentraci noradrenalinu – vyšší koncentrace aktivuje β receptory a naopak) [19].

Výše popsaná fakta ukazují na významný vliv autonomního nervového systému v regulaci imunitní odpovědi na inzult. Dobrá autonomní regulace jak parasympatická, tak sympatická je jedním ze zásadních faktorů pro zvládnutí zánětlivého stavu. Na druhou stranu autonomní dysfunkce může být příčinou protrahovaného systémového zánětlivého stavu, který může vést k postupnému orgánovému selhávání a smrti. [1, 2, 17, 18].

2.2.3 Autonomní nervová kontrola srdeční činnosti: podklad variability srdeční frekvence

Autonomní nervový systém je jedním z nejdůležitějších mechanismů ovlivňujících činnost srdce. Jeho vliv na srdeční činnost vychází z komplexní integrace informací přicházejících z baroreceptorů, chemoreceptorů, síňových a komorových receptorů, ze změn v respiračním systému, systému renin-angiotensin-aldosteron a z termoregulačního systému. Tyto aferentní informace se komplexně integrují na podkladě stimulace a inhibice neuronových struktur v mozkovém kmenu (základními strukturami jsou NTS, RVLM, nucleus dorsalis nervi vagi a area postrema). Výsledná informace je přepojena na eferentní sympatická (kardioakcelerační) a parasympatická (kardiodecelerační) nervová vlákna, ovlivňující v každém okamžiku srdeční činnost (Obr. 2) [20].



📄 ✎ 📄 📄

Obr. 2 Schéma zpětnovazebné autonomní nervové regulace kardiiovaskulárního systému. Upraveno podle [20].

Postgangliové eferentní neurony sympatiku končí v sinoatriálním a atrioventrikulárním uzlu, převodním systému myokardiálních vláken a u koronárních cév. Sympatikus zvyšuje frekvenci a sílu kontrakcí, na druhou stranu parasympatikus snižuje frekvenci a na kontrakci má menší vliv. Noradrenalin uvolňující se na synapsích sympatiku působí na β_1 a β_2 receptory. Působení na koronární cévy se děje cestou α_1 receptorů. Ve srovnání s parasympatikem má sympatikus zpožděný návrat do předstimulační úrovně. Je to spojeno s pomalou inaktivací noradrenalinu v myokardu. Většina parasympatických vláken končí v sinoatriálním a atrioventrikulárním uzlu, kde acetylcholin působí přes muskarinové receptory, dochází ke zvýšené propustnosti pro ionty draslíku a následné hyperpolarizaci jejímž výsledkem je snížení srdeční frekvence [14].

Autonomní nervový systém je neustále aktivní, což se projevuje permanentní impulzovou aktivitou v jeho vláknech, která tak vytváří tonický vliv na srdeční činnost. Nervová aktivita se však oscilačně mění v závislosti na měnících se podmínkách vnitřního a vnějšího prostředí. V kardiovaskulárním systému se tyto oscilace autonomního nervového systému projevují fluktuací intervalu mezi dvěma srdečními stahy, jsou podstatou variability srdeční frekvence. Zhodnocení kardiální autonomní regulace měřením variability srdeční frekvence je tak oknem do celkové autonomní regulace organismu [14, 21].

2.3 Metody hodnocení variability srdeční frekvence

Variabilita srdeční frekvence (heart rate variability – HRV) je dána proměnlivostí (nerovnoměrným trváním) RR intervalů. HRV je hodnocena metodami lineárními či nelineárními, v režimu krátkodobého (5–20 min) nebo dlouhodobého (24 hodinového) měření. Standardy pro měření a hodnocení HRV byly publikovány odbornými společnostmi European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology v roce 1996 [13].

2.3.1 Lineární metody

Mezi lineární metody patří časová, geometrická a frekvenční analýza.

Časová analýza je nejjednodušší formou hodnocení variability srdeční frekvence, informující o velikosti oscilací mezi RR intervaly. Na elektrokardiogramu (EKG) se registrují vzdálenosti mezi jednotlivými R-kmity, zde se označují jako NN (Normal-to-Normal), a statistickými metodami se získávají indexy pro popis variability srdeční frekvence. Základním parametrem časové analýzy ukazující její celkovou hodnotu je SDNN (standard deviation of the NN intervals). Tento parametr koreluje s parametrem celkového spektrálního výkonu (total power – TP) frekvenční analýzy popsané níže. Dalšími užívanými parametry časové analýzy jsou SDANN (standard deviation of the average NN intervals) a MSSD (mean squared successive difference), který je brán jako ukazatel vagové aktivity [21].

Analýza série NN intervalů může být dále provedena geometrickými metodami. Výsledkem je grafické rozložení hustoty vzorků se stejnou délkou intervalu nebo rozložení hustoty rozdílů mezi sousedními intervaly. Mezi nejčastější geometrické metody patří index triangularity a Poincarého graf [22].

Třetí lineární metodou je frekvenční (spektrální) analýza, která je v praxi dnes nejrozšířenějším způsobem analýzy HRV. Její výhodou je přesnější zhodnocení aktivity jednotlivých složek ANS – sympatiku a parasympatiku. Podstatou této metody je převedení časových údajů o rozdílech mezi po sobě jdoucími RR intervaly do frekvenčních hodnot, nejčastěji metodou rychlé Fourierovy transformace (fast Fourier transform – FFT). Frekvenční analýza ukazuje amplitudu oscilací ve čtyřech frekvenčních pásmech, v oblasti vysoké (HF – high frequency 0,15 – 0,40 Hz), nízké (LF – low frequency 0,04 – 0,15 Hz), velmi nízké (VLF – very low frequency 0,003 - 0,04 Hz) a ultra nízké (ULF – ultra low frequency \leq 0,003 Hz) frekvence. Aktivita v jednotlivých frekvenčních pásmech je vyjádřena v jednotkách výkonu (power) [ms^2]. Základním parametrem frekvenční analýzy je celkový výkon (TP – total power), který představuje celkový index HRV. Výkon v oblasti vysoké frekvence je odrazem vlivu dýchání na činnost srdce a koreluje s respirační sinusovou arytmií (RSA). Výkon v oblasti vysoké frekvence je ukazatelem parasympatické (vagové) modulace srdeční činnosti [23]. Výkon v oblasti nízké frekvence je dán dominantně baroreflexem podmíněnými změnami v sympatické inervaci srdce. Aktivita v oblasti nízké frekvence je však taktéž ovlivněna

vagem. Důkazem toho jsou studie, kdy nejen blokáda betaadrenergických receptorů, ale také parasympatikolytika vedou k poklesu v pásmu nízké frekvence. Poměr aktivity v těchto pásmech vyjádřený indexem LF/HF je ukazatelem celkové sympatiko – vagové rovnováhy [24]. Výkon v oblasti VLF je podmíněn periferním vazomotorickým tonem, který je ovlivněn termoregulací a systémem renin-angiotensin-aldosteron [25]. Aktivita v ULF odráží cirkadiánní rytmicitu organismu [26].

K přesnému zhodnocení výkonu v oblasti VLF není již vhodný krátkodobý (5minutový) záznam jako u výše popsaných indexů HF a LF. Důvodem je, že jeden cyklus VLF může trvat až 5 minut, a tedy ke spolehlivé interpretaci je třeba delšího minimálně však 10 minutového záznamu. Cykly ULF mají ještě delší periodicitu, proto jejich interpretace je možná pouze z dlouhodobého (24 hodinového) záznamu. Časová náročnost je limitujícím faktorem pro rozšíření indexů VLF a ULF do klinické praxe. Nicméně v mnohých studiích byly tyto indexy hodnoceny. Pokles v pásmu VLF byl asociován s vyšší hladinou zánětlivých parametrů (CRP, IL-6) [27], což koreluje s poznatkem o vlivu nervu vazu na toto frekvenční pásmo [25]. Obě tyto nízké frekvence (VLF a ULF) jsou spojovány s velikostí fyzické zdatnosti jedince [26].

2.3.2 Nelineární metody

Druhou skupinu metod analýzy variability srdeční frekvence tvoří metody nelineární. Tyto metody se blíží reálnějšímu popisu biosignálu ze živého organismu, protože ten je sám o sobě nelineární, dynamický, vykazující vlastnosti nepravidelnosti a nepředvídatelnosti. Výše popsané lineární metody jsou na druhou stranu charakterizovány tím, že dané vstupní informace produkují předem definované výstupní informace. Lineární metody tedy do určité míry zjednodušují reálný biosignál HRV z organismu [22]. Dnešní pohled přirovnává živý organismus k biologickému oscilátoru, jež je výsledkem oscilačních fenoménů mezi jednotlivými orgány. Navíc toto paradigma spojuje pokles variací v oscilacích s deteriorací orgánových funkcí [28]. HRV je objektivní možností, jak tyto oscilace měřit. Nelineární metody tuto komplexitu biosignálu, který je popsán teorií chaosu, matematicky modelují. Mezi základní patří metody entropie a fraktální analýzy. Nelineární metody byly použity v mnoha studiích, avšak k širšímu rozšíření do praxe vzhledem k náročnosti interpretace výsledků měření a absenci standardizovaných postupů zatím nedošlo [22].

2.4 Faktory ovlivňující měření a interpretaci HRV

Variabilita srdeční frekvence je velmi senzitivní biosignál, který je pod vlivem mnoha endogenních a exogenních faktorů. Tyto faktory je třeba brát do úvahy při vyšetřování, hodnocení a interpretaci hodnot HRV.

2.4.1 Metodika provedení vlastního měření

Jak bylo popsáno v předchozí kapitole, biosignál HRV lze matematicky analyzovat mnoha metodami. Vedle zvolení dané metody má pro vlastní měření význam délka záznamu a způsob provedení (za statických či dynamických podmínek).

HRV je získaná z pohledu délky měření dvěma základními způsoby. Prvním je krátkodobý záznam, jehož podkladem je záznam srdeční frekvence v rozmezí 5–20 minut. Druhým způsobem je dlouhodobý (24 hodinový) záznam. Mnohé práce se zabývaly korelací HRV indexů získaných z krátkodobých a dlouhodobých záznamů. Indexy získané z těchto dvou časově odlišných záznamů se liší, nicméně mnohé studie potvrdily jejich vysokou vzájemnou korelaci [29, 30]. Všeobecným konsenzem však zůstává, že by se nemělo docházet k porovnávání výsledků HRV ze studií, jež používaly rozdílnou délku měření [22, 31]. Výhodou dlouhodobého monitorování je, že přináší informace z pásem VLF a ULF, které zpřesňují celkový spektrální výkon. Nicméně při tomto dlouhodobém holterovském monitorování nelze plně standardizovat podmínky vyšetření, což může ovlivnit výpovědní hodnotu. Výhodou krátkodobého záznamu je jeho snazší možnost použití v denní klinické praxi. Avšak jeho výsledky mohou být ovlivněny podmínkami měření. Důležitým faktorem při vyšetřování je psychologický stres, který výrazně zvyšuje tonus sympatiku a zakrývá tak vagovou aktivitu [32]. Dalšími faktory mohou být denní doba vyšetření (cirkadiánní rytmicita ovlivňuje HRV) či příjem potravy [21, 22]. Nezbytným opatřením pro kvalitní krátkodobé měření je proto standardizace podmínek a užití nějakého druhu autonomní zkoušky. Jednou z možností je tzv. ortostatický test (zkouška), při kterém se testuje reflexní odpověď sympatiku a parasympatiku na změny polohy těla a s nimi související redistribuci cirkulace. Při tomto typu vyšetření se pacientovi kontinuálně měří HRV ve třech po sobě jdoucích polohách (leh 1 – aktivní stoj – leh 2). Opakované položení (leh 2) vede k augmentaci vagové odpovědi, která může být v úvodní poloze (leh 1) potlačena stresem z vyšetření. Zavedení autonomní zkoušky (ortostatického testu) zvyšuje přesnost krátkodobého měření HRV [33, 34].

2.4.2 Fyziologické aspekty

Věk patří mezi hlavní determinanty HRV. Stárnutí organismu je spojeno s celkovou redukcí kontrolních fyziologických mechanismů včetně těch, jež mají vliv na kardiovaskulární homeostázu. Pokles HRV ve vyšším věku byl prokázán jak metodami lineárními, tak nelineárními. Při měření spektrální analýzou typicky výrazně klesá parasympatická (vagová) aktivita (index HF). Index LF (zahrnující sympatickou regulaci) naproti tomu klesá méně, což vede k vzestupu sympatovagového poměru LF/HF, ukazující na dominanci sympatiku při regulaci srdeční činnosti u starších lidí [35]. Nelineární metody prokázaly u seniorů pokles stochasticity (náhodnosti) a chaotičnosti signálu HRV [36, 37].

Dalším aspektem, jež má nezanedbatelný vliv na interpretaci HRV je pohlaví. Všeobecně je prokázáno, že zdravé ženy ve fertilním věku mají nižší HRV v porovnání se zdravými muži [35, 38]. Tento rozdíl mezi pohlavím však mizí při přítomnosti komorbidit a přibližně po 50. roce života [39, 40]. Přesné mechanismy vzniku rozdílů v autonomní regulaci srdeční činnosti mezi muži a ženami nejsou plně známy. Jedním z potvrzených faktorů jsou však hormonální vlivy [41]. Rozdílnost v autonomním řízení, především snížená aktivita sympatiku při regulaci srdeční činnosti se považuje u žen ve fertilním věku za protektivní faktor při vyšší kardiovaskulární zátěži, kterým se může vysvětlovat nižší výskyt náhlé srdeční smrti u těchto žen [42]. Navíc vedle snížené sympatické aktivity byla popsána u žen ve středním věku dominance parasympatiku v srdeční regulaci [43]. U žen je HRV modifikována taktéž fázemi menstruačního cyklu. Během luteální fáze se zvyšuje LF a redukuje HF, což je vysvětlováno progesteron dependentní aktivací sympatického nervového systému. Na druhou stranu folikulární fáze je charakterizována v porovnání s luteální vyšším HF a nižší LF, což ukazuje na estrogenem stimulovanou parasympatickou aktivitu [44]. Práce zabývajícími se měřením HRV jak u žen během menstruačního cyklu, tak práce srovnávající muže a ženy potvrzují významný vliv estrogenu na hodnoty HRV [41].

Kardiální aktivita vykazuje výraznou cirkadiánní (diurnální) rytmicitu. Tento fakt byl potvrzen nejen změnami hodnot HRV během dne, ale i dalšími neinvazivními elektrofyziologickými měřeními (např. hodnocením elektrokardiografických indexů, kardiální refrakterity a vedení, Q-T disperze) [38, 45]. Studie se shodují na vyšší vagové (index HF) a nižší sympatické (index LF) aktivitě v nočních hodinách. Cirkadiální rozdíly se však snižují s věkem. Jedním z možných vysvětlení je zkrácení IV. fáze hlubokého

NREM spánku, ve kterém dochází k výrazné augmentaci HF, a relativnímu zvýšení lehkého REM spánku, který je spojen s vyšší sympatickou aktivitou [38]. K problematice cirkadiální rytmicity a spánku je nutné zmínit i spánkovou deprivaci, u které byla potvrzena zvýšená aktivita v pásmu LF a pokles v pásmu HF [22]. Z výše popsaného vyplývá, že pro správné krátkodobé měření má vliv i standardizace denní doby měření.

Dalším významným fyziologickým aspektem ovlivňujícím měření HRV je dýchání. Jednou ze základních rytmických oscilací, která je podkladem HRV je tzv. respirační sinusová arytmie (RSA). Zjednodušeně je tento rytmus charakterizován zkrácením RR intervalů během inspiria, a naopak jejich prodloužením během expiria. RSA je výrazněji ovlivněna dechovou frekvencí ve srovnání s hloubkou dechu [46]. Pro zkreslení vlastního měření HRV jsou rizikové velmi nízké a velmi vysoké dechové frekvence. Při poklesu dechové frekvence pod 9 (některými autory uváděno pod 6) dechů za minutu dochází k tomu, že aktivita vagu přechází ze složky HF do LF, která narůstá, což by mohlo být považováno mylně za zvýšení aktivity sympatiku. Na druhou stranu při tachypnoi nad 24 dechů/minutu mizí vliv vagu na HRV [21]. Tato fakta vedla k zavádění řízeného dýchání během vyšetření, nicméně poslední práce ukazují, že vliv řízeného dýchání na měření HRV je přeceňován, a naopak může pacienty stresovat [22, 47].

2.4.3 Patofyziologické aspekty

Ačkoliv je HRV metoda k objektivizaci patofyziologických mechanismů v organismu, jež jsou podkladem vlastních komorbidit, je třeba některé patofyziologické aspekty zohlednit již při vlastním měření. Zásadním patofyziologickým stavem, který ovlivňuje měření HRV, je fibrilace síní (FS). Etiopatogeneze této arytmie je úzce spojena s autonomním nervovým systémem [48]. Důkazem toho je, že ektopická ložiska spouštějící FS jsou v oblasti plicních žil a jejich junkce s levou síní. Tato oblast je významně inervována parasympatickými i sympatickými vlákny [49]. Variabilita komorových stahů (RR intervalů) tedy čistě nereflktuje autonomní nervové modulace ze sinoatriálního uzlu. Tato rozdílnost v autonomní regulaci srdeční činnosti mezi permanentní FS a sinusovým rytmem (SR) je podkladem toho, že pacienti s permanentní FS jsou kontraindikováni k měření HRV. Nicméně mnohé studie měřily HRV u pacientů s permanentní FS. Všeobecným doporučením však zůstává hodnotit tyto pacienty samostatně [22, 50].

2.4.4 Farmaka

Mnohé léky působí na autonomní nervovou regulaci, a ovlivňují tak vlastní měření HRV. Mezi nejvýznamněji ovlivňující ANS, a zároveň v této problematice nejvíce studované léky, patří antihypertenziva, především betablokátory. Tyto léky přímo tlumí účinek sympatiku na beta-adrenergických receptorech. Většina prací se shoduje, že betablokátory zvyšují celkovou HRV, a to ve všech parametrech (LF, HF, VLF, TP) [51]. Navíc mnohé studie ukazují, že betablokátory vedou k znovuobnovení vagové složky (HF) po akutním infarktu myokardu (AIM) [52]. Dalším kardiálním lékem, který působí pozitivně na autonomní regulaci, především pak na parasympatickou složku, je centrálně působící α_2 sympatomimetikum klonidin [53]. Klonidin byl zkoumán i v perioperační medicíně, kdy byl podán jakožto součást premedikace. Operace vede k narušení autonomní homeostázy a redukcii HRV. U pacientů, kteří dostali klonidin nedošlo k poklesu HRV v perioperačním období [54].

Léky, jež významně ovlivňují autonomní nervový systém jsou anestetika a opiáty. Většina celkových anestetik způsobuje pokles v aktivitě sympatiku, avšak efekt na aktivitu parasympatiku se liší dle jednotlivých anestetik. Inhalační anestetika (isofluran, sevofluran a desfluran) především výrazně inhibují sympatickou aktivitu. Na druhou stranu rychlý vzestup jejich koncentrace, zvláště u zdravých dětí, vede k vzestupu srdeční frekvence, a to na podkladě zvýšeného sympatického cévního tonu a inhibicí parasympatické kardiální inervace [55]. U thiopentalu dochází k rovnoměrnému poklesu jak ve složce sympatické, tak parasympatické. Zatímco u propofolu je pokles parasympatického tonu nižší než sympatického, což vysvětluje zvýšenou tendenci k bradykardii během propofolové anestezie. U ketaminu je typický vzestup sympatické aktivity, který nejlépe reflektuje zvýšený poměr LF/HF. Etomidát reprezentuje anestetikum, u kterého nedochází k výraznějším změnám ve složce LF ani HF, a tak potvrzuje jeho užití jako anestetika volby u kardiálně limitovaných pacientů. Opiáty reprezentující analgetickou složku celkové anestezie všeobecně vedou k inhibici sympatiku a k udržení až zvýšení parasympatické aktivity [22, 56].

Poslední, avšak dnes stále více zkoumanou látkou, jež ovlivňuje autonomní regulaci, jsou omega 3 mastné kyseliny. Mnohé studie potvrzují jejich kardioprotektivní a protizánětlivé účinky, které jsou potvrzeny již na molekulární úrovni (omega 3 mastné kyseliny inhibují klíčový prozánětlivý nukleární transkripční faktor κB) [57]. Jejich konzumace vede především k augmentaci parasympatické (vagové) složky HRV [58].

2.5 Klinické aplikace HRV

HRV je metoda k objektivizaci autonomní nervové regulace organismu. Většina patologických stavů způsobuje určitou míru dysfunkce ANS. Pokles ve variabilitě srdečních oscilací může být známkou začínající deteriorace orgánových regulací, které jsou poté vlastní příčinou vzniku onemocnění. Z pohledu systémové teoretické biologie jsou známkami patologického procesu: pokles variability signálu, zvýšení jeho pravidelnosti a celkový pokles komplexity biosignálu [59, 60]. HRV lze použít nejen k identifikaci vznikající patologie, ale také k zhodnocení tíže procesu a následné prognózy [61].

V klinické praxi se sledování HRV poprvé objevilo ve zjednodušené formě v porodnictví v podobě kardiokografie již v 60. letech 20. století [10]. Nicméně hlavními oblastmi medicíny, které využívají výsledky HRV analýzy, jsou interní obory a z nich především kardiologie a diabetologie [61].

2.5.1 Interní obory

2.5.1.1 Kardiologie

Kardiovaskulární choroby jsou celosvětově nejčastější příčinou úmrtí a jsou zodpovědné za přibližně třetinu celkové mortality [62]. Tento fakt vede ke snaze o hlubší pochopení srdeční fyziologie a patofyziologie. Srdce je producentem biosignálu HRV. První práce s HRV na poli kardiologie vznikají již v 70. letech 20. století, kdy byla popsána korelace snížené HRV a vyššího výskytu arytmií a celkové mortality u pacientů po akutním infarktu myokardu (AIM) [63]. Rozvoj klinického výkumu HRV souvisí s pokrokem v technice analýzy HRV v 80. letech 20. století [11]. Přelomovou studií, která nastartovala klinický zájem o HRV, byla Kleigerova z konce 80. let 20. století, ve které byla potvrzena role HRV v predikci mortality po AIM [12].

Ischemická choroba srdeční, akutní infarkt myokardu, náhlá srdeční smrt

Význam autonomní nervové regulace v patofyziologii kardiovaskulárních chorob je dnes potvrzeným faktem [64]. Typickými autonomními změnami u pacientů po AIM a srdečním selháním, je zvýšení tonu sympatiku a redukce vagové srdeční inervace [65].

Patofyziologickým podkladem autonomní dysregulace srdce u AIM je denervace části myokardu způsobená přerušení autonomních sympatických vláken doprovázejících postižené koronární cévy [66]. Spolu s denervací začíná v postiženém myokardu probíhat částečná, avšak chaotická sympatická reinervace. Tyto nové nehomogenní okrsky myokardu vykazují vyšší senzitivitu ke katecholaminům a mohou být substrátem pro letální arytmie, jež mohou být příčinou náhle srdeční smrti (NSS). Paralelně ischemie způsobuje i denervace vagových zakončení, a tak oslabuje vagové působení, jež má protiaritmogenní efekt [67, 68]. Nízká parasympatická aktivita byla potvrzena jako marker horší prognózy u pacientů s nestabilní anginou pectoris a s infarktem myokardu bez elevací ST úseků (non-ST segment elevation myocardial infarction – NSTEMI [69].

Výzkum vztahu HRV a mortality po AIM započal výše zmíněnou Kleigerovou prací, do které bylo zařazeno 808 pacientů, kterým byla HRV hodnocena z dlouhodobého 24 hodinového záznamu. Hodnota indexu časové analýzy SDNN <50 ms vyšla jako vysoce prognostická pro zvýšenou mortalitu u pacientů po AIM [12]. Tato studie iniciovala další práce, v nichž pro zhodnocení autonomní regulace byly použity metody lineární, nelineární analýzy HRV a zhodnocení senzitivity baroreflexu (baroreflex sensitivity – BRS) [64, 70, 71]. V práci autorů La Rovere et al (ATRAMI study) byla studována 2 letá mortalita pacientů po AIM. Pro zhodnocení autonomní srdeční regulace použili časovou analýzu HRV z 24 hodinového holterovského monitorování a BRS. SDNN <70 ms a BRS <3 ms/mmHg se ukázaly jako významné prediktory dlouhodobé kardiální mortality u pacientů po AIM. Navíc tato práce ukázala, že alterace autonomní regulace je silnějším prediktorem kardiovaskulární mortality než echokardiografické zhodnocení ejekční frakce levé komory (EF LK) [70, 72]. Bigger et al ve své práci ukázali dynamiku autonomních změn u pacientů po AIM. Pacienti 2 týdny po AIM měli nižší HRV než ti po 1 roce, což ukazuje na částečnou restauraci autonomní nervové regulace srdce [73]. Celková mortalita během prvního roku po AIM se pohybuje v rozmezí 5–15 %. Jednou z hlavních příčin mortality je náhlá srdeční smrt (NSS). Pozzetti et al ve své práci ukázali přímý vliv autonomní dysbalance v etiologii NSS. Holterovsky monitorovaní pacienti, u kterých došlo k změnám ST segmentu vedoucím k NSS, měli 5 minut před touto událostí extrémní pokles HRV (SDNN <35 ms) [74]. Nicméně nízká HRV není samostatným faktorem pro identifikaci pacientů, jež by měli benefit z profylaktické implantace kardioverter-defibrilátoru [75]. HRV analyzována lineárními i nelineárními metodami byla použita v mnoha studiích zkoumajících predikci rizika NSS [64].

Nicméně HRV samostatně vykazuje nízkou sensitivitu a specificitu. Kombinace HRV s dalšími parametry (BRS, EFLK, pozdní potenciály či nesetřvalá komorová tachykardie z EKG holterovského monitorování) mohou zvýšit přesnost predikce NSS [76].

Srdeční selhání

Srdeční selhání je další klinickou jednotkou v jejíž patofyziologii hraje důležitou roli autonomní nervová regulace. Srdeční selhání je komplexní klinický syndrom, který je výsledkem interakce mezi vstupním myokardiálním poškozením a následnými kompenzatorními mechanismy. Nejčastější příčinou je ischemická choroba srdeční (chronická nebo stav po AIM) následovaná hypertenzí, idiopatickou dilatační kardiomyopatií a chlopenními vadami. Pokud srdce po tomto vstupním inzultu není schopno zabezpečit takový srdeční výdej, jež by pokryl metabolické nároky organismu, zapojují se kompenzatorní neuro-humorální mechanismy. Ty mají iniciálně za cíl stabilizaci dané situace, nicméně jejich dlouhodobé zapojení vede k vlastnímu rozvoji srdečního selhání. Z pohledu ANS se jedná o kompenzatorní zvýšení aktivity sympatického nervového systému a pokles v parasympatické inervace [77]. Zvýšená sympatická aktivita má pozitivní chronotropní a inotropní účinek na myokard a vazokonstrikční účinek na periférii. Zvýšené pracovní nároky na myokard vedou k hypertrofii myocytů, které mají zvýšené nároky na kyslík, následně může dojít k jejich ischemizaci. Zvýšená sympatická aktivita je charakterizována zvýšenou plazmatickou hladinou noradrenalinu, která může vést k fatálním arytmiím a náhlé srdeční smrti. Navíc tato nadprodukce katecholaminů aktivuje renin-angiotenzin-aldosteron systém (RAAS). Angiotenzin II vede k hypertrofii a následně fibróze myocytů, prohlubuje periferní vazokonstrikci a dále stimuluje produkci aldosteronu, který vede k retenci solí a vody v organismu a zvýšení fibrotizace myokardu. Celý tento neuro-humorální mechanismus vede k postupné dilataci myokardu, snížení jeho kontraktility a k celkové remodelaci srdečního svalu, jež je poté příčinou klinicky manifestního srdečního selhání [64, 77].

Nízká HRV u pacientů se srdečním selháním byla potvrzena v mnoha studiích. Byly použity různé metody analýzy a indexy, nejčastěji však index SDNN získaný z 24 hodinového holterovského monitorování. Výsledky studií se shodují, že hodnota SDNN méně než 100 ms je diagnostická pro pacienty se srdečním selháním, navíc jedinci s takto nízkou HRV mají tendenci k progresi onemocnění a zvýšené mortalitě [64]. První práce

vznikly již na konci 80. let 20. století, kdy Casolo et al ukázali na signifikantní rozdíl v HRV mezi pacienty se srdečním selháním a zdravými jedinci (SDNN $97,5 \pm 41$ vs. $233,2 \pm 26$ ms) [78]. Nolan et al do své prospektivní práce zařadili 433 pacientů s diagnózou srdečního selhání a ukázali, že roční mortalita se zvyšovala se snižující hodnotou SDNN. Mortalita ve skupině pacientů s SDNN > 100 ms byla 5,5 %. U pacientů s SDNN v rozmezí 50–100 ms dosáhla úmrtnost 12,7 %. Nejvyšší mortalita (51,4 %) byla zaznamenána u pacientů s SDNN < 50 ms [79]. Arora et al ve své práci hodnotili HRV zvláště u pacientů s dominantně systolickým srdečním selháním, dominantně diastolickým selháním a zdravých kontrol. Potvrdili, že zdraví jedinci měli HRV vyšší (SDNN $137,8 \pm 32,9$ ms) v porovnání s pacienty se srdečním selháním. Navíc jejich práce ukázala na rozdíl v HRV mezi skupinami s odlišnou dominancí selhání. Pacienti s dominantně diastolickým selháním měli HRV vyšší (SDNN $121,9 \pm 31$ ms) než pacienti s dominantně systolickým selháním (SDNN $94,4 \pm 33$ ms) [80]. V mnoha studiích o predikci vývoje srdečního selhání byla HRV použita v kombinaci s dalšími vyšetřeními. Guzzeti et al do své práce zařadili 330 pacientů s chronickým srdečním selháním a ukázali, že pokles v indexu VLF spektrální analýzy HRV ($VLF \leq 509 \text{ ms}^2$) spolu s vyšším tlakem v zaklínění (pulmonary wedge pressure, PWP ≥ 18 mmHg) a nízkou ejekční frakcí levé komory (EF LK ≤ 24 %) identifikuje pacienty s rizikem progresu srdečního selhání [81].

Většina prací potvrzuje nízkou HRV u pacientů se srdečním selháním, nicméně není konsenzus v tom, které indexy HRV a jaké jejich hodnoty lze použít k přesné stratifikaci rizika pacientů se srdečním selháním [82]. Poslední studie ukazují, že výpovědní hodnota lineárních indexů HRV (SDNN a spektrální analýzy) u pacientů s výraznou redukcí srdečních variací (typicky po AIM), navíc léčených beta blokátory, je nízká. Prognosticky významnější se ukazují indexy nelineární fraktální analýzy HRV [83].

Hypertenze

Hypertenze je definována jako trvalé zvýšení systolického krevního tlaku nad 140 mmHg a diastolického nad 90 mmHg. Hypertenze se tradičně dělí na primární (esenciální), jež má multifaktoriální etiologii, a sekundární (symptomatickou), u které lze definovat konkrétní příčinu, nejčastěji renální či hormonální. Hypertenze zvyšuje riziko rozvoje kardiovaskulárních komplikací, jakými jsou ateroskleróza, ischemická choroby

srdeční a srdeční selhání. Dalšími typickými komplikacemi hypertenze jsou cévní mozkové příhody a renální selhání [84].

Esenciální hypertenze je klinickou jednotkou, v jejíž patofyziologii hraje významnou roli autonomní nervový systém, který jak na centrální, tak periferní úrovni reguluje arteriální krevní tlak. Autonomní dysbalance u hypertoniků má podklad ve vyšší aktivitě sympatiku a redukci parasymptické inervace. Míra dysbalance mezi jednotlivými složkami ANS závisí na tíži vlastního onemocnění. Pacienti s hraniční či mírnou hypertenzí mají jak hyperaktivitu sympatiku, která je výsledkem opakovaných stresových stimulací, tak i významný pokles v parasymptické aktivitě. Význam parasymptiku v etiologii vzniku hypertenze poprvé ukázali Julius et al v 70. letech 20. století. V jejich práci nejprve potvrdili zvýšenou aktivitu sympatiku, kdy u mladých hypertoniků po podání betablokátoru propranololu došlo k výraznějšímu poklesu srdeční frekvence a srdečního výdeje v porovnání se zdravými kontrolami. Poté studovaným jedincům podali parasymptolytikum atropin. Ve skupině mladých pacientů s hraniční hypertenzí došlo k menšímu zvýšení srdeční frekvence a srdečního výdeje v porovnání se zdravými, což ukazuje na redukovanou parasymptickou aktivitu u pacientů s počínající hypertenzí [85]. Zvýšená aktivace sympatického nervového systému u pacientů s hraniční či mírnou hypertenzí byla dále potvrzena vyšším obratem noradrenalinu (noradrenaline spillover) [86], zvýšenou svalovou sympatickou nervovou aktivitou (muscle sympathetic nerve activity – MSNA) [87] a změnami na receptorové úrovni (α 1 adrenergní receptory se stávají dominantní vzhledem k β 1 adrenergním receptorům) [88].

U pacientů s dlouhotrvající hypertenzí se ukázalo, že pokles aktivity parasymptiku zůstává stacionární, avšak sympatická hyperreaktivita roste úměrně s tíží onemocnění [89]. Grassi et al demonstrovali korelaci zvyšující se sympatické aktivace objektivizované měřením MSNA s vyššími hodnotami tlaku u hypertoniků [90]. Vedle přímého vlivu sympatiku na srdce a cévy je pro patofyziologii vzniku hypertenze zásadní zvýšený sympatický tonus na ledviny. Tato chronicky zvýšená renální sympatická nervová aktivita (renal sympathetic nerve activity – RSNA) vede ke snížení renálních vylučovacích funkcí, k němuž dochází na podkladě zvýšené retence sodíku, renální vazokonstrikci a zvýšenému uvolňování reninu, jež vede k produkci potentního vazokonstriktoru angiotenzinu II. Toto neuro-humorální spojení vede ke zvýšené sodíkové, a s ní spojené vodní retenci, jež má za následek zvýšení celkového krevního

objemu a srdečního výdeje, což vede k elevaci klidového arteriálního systémového tlaku [91].

Současné práce se zaměřují na roli centrální sympatické regulace, ukazují na vliv zánětu a s ním spojeného oxidačního stresu na nervové struktury rostrální ventrolaterální míchy (RVLM), jež je hlavním centrálním sympatickým vazoaktivním centrem. Dysfunkce RVLM následně ovlivňuje periferní sympatickou aktivaci [92]. K patofyziologii hypertenze je nutné zmínit význam baroreflexu, který je všeobecně znám jako fyziologický mechanismus sloužící ke krátkodobé akutní regulaci krevního tlaku. Nicméně jeho vliv v dlouhodobém udržování vyššího tlaku při hypertenzi je dnes potvrzeným faktem. Podkladem je snížení senzitivity baroreceptorů, což následně snižuje schopnost celého baroreflexu redukovat sympatickou a zvyšovat vagovou aktivitu [93].

Výše uvedená fakta ukazují na významný vliv autonomní nervové dysfunkce v etiopatogenezi hypertenze. Toto zjištění vedlo k mnoha studiím využívajícím měření HRV v problematice hypertenze. Liao et al do své prospektivní studie zařadili 2061 subjektů a zjišťovali incidenci vzniku hypertenze a její korelaci s HRV během 3 let. Ukázali, že subjekty se vstupně nižšími hodnotami HF a SDNN měli vyšší riziko vzniku hypertenze. Parametr LF nevyšel samostatně signifikantně jako prognostický pro vznik hypertenze, avšak v poměru k HF (index LF/HF) již pozitivně koreloval s výskytem hypertenze. Výsledky ukazují na vliv redukované vagové aktivity a dysbalance sympatiko-vagového poměru na vznik hypertenze [94]. Schroeder et al provedli rozsáhlou práci, do které zařadili 11 061 subjektů. Vstupně změřená nízká HRV (indexy časové analýzy SDNN a rMSSD) vyšla jako rizikový faktor vzniku hypertenze během 9 letého sledování. Navíc práce ukázala i na redukcii HRV související s věkem [95].

Několik dalších prací se zabývalo měřením HRV mezi normoteny a hyperteny a jejich výsledky se shodují v redukcii celkové HRV u pacientů s vyšším tlakem [89]. Interpretace parametrů frekvenční analýzy, především indexu LF, jež je pod vlivem sympatiku i parasymptiku, však není jednoznačná. Některé práce ukazují na elevaci indexu LF [96], jiné na jeho redukcii u pacientů s hypertenzí [94]. Vysvětlením může být rozdílná metodika vlastního měření HRV a rozdíl v závažnosti hypertenze u měřených pacientů [89].

Závěrem k této problematice je nutné zmínit antihypertenzní medikaci, jež zásadně ovlivňuje výsledky HRV. Z tohoto důvodu je třeba s opatrností interpretovat

výsledky HRV mezi neléčenými a léčenými hypertoniky, navíc mezi léčenými subjekty zohlednit také jednotlivá antihypertonika [89].

2.5.1.2 Diabetologie

Významnou pozici v diagnostice má HRV v diabetologii [97]. Diabetes mellitus (DM) je chronické, etiopatogeneticky heterogenní onemocnění, jehož základním rysem je hyperglykémie. Vzniká v důsledku nedostatečného účinku inzulínu, při jeho absolutním či relativním nedostatku, a je provázeno komplexní poruchou metabolismu cukrů, tuků a bílkovin. Rozlišují se dva základní typy: diabetes mellitus 1. typu a diabetes mellitus 2. typu. DM 1. typu je onemocnění charakterizované zničením B-buněk pankreatu na podkladě autoimunitního procesu, jehož výsledkem je absolutní nedostatek inzulínu. Pacienti s tímto typem diabetu jsou závislí na trvalé substituci chybějícího inzulínu. DM 2. typu je heterogenním metabolickým onemocněním, v jehož etiopatogenezi se uplatňuje jak porucha sekrece inzulínu, tak inzulínová rezistence [33].

Jednou ze závažných komplikací diabetu je kardiovaskulární autonomní neuropatie (KAN), jež vzniká na podkladě postupného zničení autonomních nervových vláken inervujících srdce a cévy. Tento proces vede k dysfunkci kardiovaskulární homeostázy, která má širokou klinickou manifestaci – od klidové tachykardie, intolerance fyzické zátěže, až po tichý infarkt myokardu či náhlou srdeční smrt. V patofyziologii vzniku a progresu KAN hraje centrální roli špatná glykemická kontrola vedoucí k dlouhodobé hyperglykémii. Nervy, sítnice, ledviny a krevní cévy jsou tkáně, u nichž vychytávání glukózy z krve nezávisí na inzulínu. Hyperglykémie vede k zvýšené intracelulární koncentraci glukózy v buňkách těchto tkání. Vyšší hladina intracelulární glukózy spouští kaskádu patofyziologických procesů, mezi něž patří například přeměna glukózy na sorbitol, jež osmoticky poškozuje buňku, nebo zvýšená neenzymatická glykace intracelulárních proteinů vedoucí k tvorbě pokročilých produktů glykace (advanced glycation end-products – AGE). Důležitou reakcí je navázání AGE na své receptory RAGE (receptor for AGE). Tato interakce vede k aktivaci nukleárního faktoru kappa B, který je spouštěčem intracelulární zánětlivé kaskády vedoucí k buněčnému poškození. Celý tento proces doprovází zvýšený oxidační stres, vazokonstrikce a jeho výsledkem je postupná degenerace nervových vláken [98, 99]. Většina prací se dále shoduje, že četnost výskytu KAN souvisí s délkou vlastního onemocnění [33]. Kardiovaskulární autonomní

neuropatie je považována za faktor zhoršující průběh diabetu a zvyšující mortalitu těchto pacientů [100, 101].

Pro úplnost je nutné doplnit, že dysfunkce ANS u diabetiků není monosystémovým postižením, ale postiženy jsou i autonomní vlákna inervující další orgánové systémy. Typickými příklady jsou postižení gastrointestinálního traktu (GIT) projevující se poruchami motility a dysfunkce urogenitálního systému, která se manifestuje syndromem tzv. neurogenního měchýře či erektilní dysfunkcí u mužů [33].

Včasná detekce KAN u diabetiků je významným faktorem, jež může zlepšit prognózu onemocnění [102, 103]. Již v 70. letech 20. století Ewing et al popsali základní testy pro neinvazivní zhodnocení autonomního nervového systému (zkouška hlubokého dýchání, Valsalvův manévr, ortostatická zkouška, handgrip test). V těchto funkčních zkouškách jsou registrovány změny srdeční frekvence a krevního tlaku, jež jsou podmíněny reflexními změnami v aktivitě obou subsystémů autonomního nervového systému [104]. S vývojem metod analýzy HRV byl tento způsob zhodnocení ANS zařazen k možnostem diagnostiky KAN [97]. Výhodou HRV je, že detekuje dysfunkci ANS také u diabetiků, u kterých klasické testy vykazují ještě normální nálezy [105]. Další výhodou spektrální analýzy HRV je citlivější odlišení postižení jednotlivých větví ANS, především parasymptiku, jehož snížení je typické v časných fázích KAN [106].

Od 80. let 20. století bylo provedeno mnoho studií s měřením HRV u diabetiků. Schroeder et al ve své rozsáhlé epidemiologické studii, do které zařadili 6 245 subjektů, měřili HRV zdravým jedincům a diabetikům. Pacienti s DM v porovnání se zdravými kontrolami měli nižší hodnoty indexu SDNN a rMSSD jak na začátku sledování, tak i po devíti letech [102]. Další rozsáhlou práci provedli Ziegler et al, kteří do studie zařadili 1987 subjektů. V jejich práci ukázali diabetes jako hlavní příčinu redukované HRV ve zkoumané populaci [101].

V České republice se hodnocením autonomní nervové regulace u diabetiků zabývá profesor Opavský. Ve své práci hodnotil zdatnost ANS jak na podkladě Ewingových testů, tak měřením HRV spektrální analýzou. Vlastní hodnocení HRV spektrální analýzou doplnil o ortostatickou zkoušku během měření, jež významně zvyšuje přesnost krátkodobého měření a zároveň lépe odkrývá aktivitu nervu vazu. Výsledky profesora Opavského potvrzují korelaci tíže KAN s redukcí spektrální analýzy a ukazují na fakt, že u diabetiků s lehkou až středně závažnou KAN nejdříve výrazně klesá aktivita

parasympatiku (index HF). Pacienti s těžkou KAN navíc vykazují redukci i v pásmu nízké frekvence (index LF) [33]. Na Slovensku se výzkumem HRV na poli diabetologie zabývá profesor Javorka. Jeho práce zaměřená na mladé diabetiky ukázala na významnou redukci aktivity parasympatiku u této skupiny pacientů, navíc vedle klasických lineárních metod použil k hodnocení autonomní zdatnosti i nové nelineární možnosti analýzy HRV [106, 107].

Množství vědeckého a klinického zájmu na tomto poli medicíny vedlo k tomu, že diabetologie je dnes oborem, v němž je HRV významně etablována do klinické praxe [33, 107, 108].

2.5.2 Perioperační a intenzivní medicína

U pacientů podstupujících operaci či hospitalizovaných na intenzivní péči je inzult narušující homeostázu organismu velmi extenzivní. Tito pacienti často potřebují farmakologickou a přístrojovou podporu vitálních funkcí. Již koncem 80. let 20. století Burgos et al ukázali, že pacienti s autonomní dysfunkcí vykazují vyšší riziko kardiovaskulární nestability v celkové anestezii [109]. Následovaly práce, které potvrdily, že pacienti s redukovanou HRV vykazují vyšší riziko hypotenze jak v celkové anestezii (CA), tak v subarachnoidální anestezii (SA), a vykazují vyšší výskyt pooperačních komplikací [5]. V intenzivní péči se ukázalo spojení autonomní dysfunkce a rizika rozvoje multiorgánového selhání či septického stavu [29, 110–112].

2.5.2.1 Hypotenze po úvodu a během celkové anestezie

Hypotenze v průběhu celkové anestezie je častým nežádoucím účinkem léků podávaných k jejímu navození. Na regulaci krevního tlaku se významně podílí autonomní nervový systém, a to především prostřednictvím baroreflexu [90, 113]. Přítomná dysfunkce autonomní regulace spolu s podávanými anestetiky může být příčinou závažného poklesu tlaku po úvodu a během celkové anestezie [5–7].

Huang et al předoperačně hodnotili variabilitu srdeční frekvence metodou spektrální analýzy u 133 pacientů podstupujících plánovaný chirurgický výkon. 46 pacientů mělo diagnózu diabetes mellitus, který je nejčastějším chronickým onemocněním

vedoucím k významné autonomní neuropatii. Úvod a vedení celkové anestezie byly standardizovány, před úvodem byla podána prehydratace krystaloidním roztokem. Parametry spektrální analýzy TP, LF a HF byly signifikantně nižší u všech pacientů, u kterých došlo k hypotenzi po úvodu do CA a kteří následně potřebovali podporu oběhu. Častější pokles tlaku byl ve skupině pacientů s diabetem. K hypotenzi došlo u 30 % diabetiků, pouze 6 % těchto pacientů mělo diagnostikovanou diabetickou autonomní neuropatii na podkladě tradičních testů dle Ewinga (zkouška hlubokého dýchání, Valsalvův manévr, ortostatická zkouška). Spektrální analýza HRV se prokázala jako metoda, která je schopna identifikovat pacienty se skrytou autonomní neuropatií, kteří jsou v riziku hypotenze během celkové anestezie [114].

Hanss et al ve své práci potvrdili nízkou hodnotu TP jako vysoce senzitivní a specifický parametr pro predikci hypotenze a taktéž bradykardie po úvodu do CA. Navíc se v této práci zaměřili na hledání prahové hodnoty TP. Do této studie bylo zahrnuto 100 kardiovaskulárně rizikových pacientů (ASA III-IV) podstupujících plánovanou cévní nebo nitrobřišní operaci. Variabilita srdeční frekvence byla předoperačně zhodnocena metodou spektrální analýzy. Úvod a vedení anestezie byly standardizovány. Data prvních 50 pacientů byla analyzována retrospektivně. V prospektivní části, do které bylo zahrnuto druhých 50 pacientů, se hodnota TP vyjádřená jako spektrální výkonová hustota (power spectral density – PSD) $<500 \text{ ms}^2 \cdot \text{Hz}^{-1}$ potvrdila jako vysoce senzitivní a specifický index pro hypotenzi a taktéž bradykardii po úvodu do celkové anestezie [115].

Mnohé práce potvrzují fakt, že HRV je metoda schopná identifikovat již časná stadia autonomní dysfunkce, která nemusí být ještě diagnostikovatelná klasickými autonomními testy. Navíc mnohé klinické symptomy AD (klidová tachykardie, ortostatická hypotenze, zácpa, neurogenní močový měchýř, intolerance tepla apod.) jsou nespecifické a během rutinního klinického předanesteziologického vyšetření nemusí být zřetelné [99].

2.5.2.2 Hypotenze při subarachnoidální anestezii

Pokles systémového krevního tlaku patří k nejčastějším nežádoucím účinkům při subarachnoidální anestezii (SA). Hlavním mechanismem zodpovědným za hypotenzi je pokles systémové vaskulární rezistence na podkladě blokády pregangliových sympatických vláken [116].

Většina studií zabývajících se zhodnocením variability srdeční frekvence jako nástroje k předpovědi hypotenze při subarachnoidální anestezii byla zaměřena na pacientky podstupující plánovaný císařský řez. Subarachnoidální anestezie je dnes metodou volby u plánovaného císařského řezu a anestezii indukovaná hypotenze může mít závažné následky pro matku i dítě. Hanss et al hodnotili předoperačně měřenou variabilitu srdeční frekvence retrospektivně u 41 pacientek, poté prospektivně u 19 pacientek podstupujících plánovaný císařský řez v subarachnoidální anestezii. U všech pacientek byla provedena prehydratace 500 ml koloidního roztoku před aplikací vlastní subarachnoidální anestezie. V retrospektivní části studie byly dle závažnosti poklesu tlaku pacientky klasifikovány do tří skupin: mírná (systolický TK > 100 mm Hg), střední (100 mmHg > sTK > 80 mmHg) a závažná (sTK < 80 mmHg) hypotenze. U pacientek, které vykazovaly signifikantně vyšší aktivitu sympatiku v poměru k parasymptatiku (definováno zvýšeným poměrem LF/HF), došlo významně častěji ke střední a závažné hypotenzii. V prospektivní části studie byla zvýšená aktivita sympatiku definována prahovou hodnotou LF/HF > 2,5 potvrzena jako prediktor závažné hypotenze po subarachnoidální anestezii. Dalším zjištěním práce bylo, že pacientky, které zareagovaly na prehydrataci snížením sympatického tonu (tj. poklesem indexu LF/HF), vykazovaly při anestezii méně závažný pokles tlaku v porovnání s pacientkami, u kterých po podání bolusu tekutin nedošlo k měřitelné změně v aktivitě autonomního nervového systému [117].

Na základě těchto poznatků byla stejnými autory provedena intervenční studie, do které bylo zařazeno 80 pacientek před plánovaným císařským řezem v subarachnoidální anestezii. Variabilita srdeční frekvence byla měřena předoperačně, u všech pacientek byla provedena prehydratace 500 ml koloidního roztoku před aplikací vlastní subarachnoidální anestezie. Do kontrolní skupiny bylo zařazeno 40 pacientek, které byly dle prahové hodnoty LF/HF = 2,5 rozděleny do dvou podskupin: s převahou sympatické aktivity LF/HF > 2,5 (23 pacientek) a normální sympatiko – vagovou rovnováhou LF/HF < 2,5 (17 pacientek). Výskyt závažné hypotenze (sTK < 80 mm Hg) byl významně častější

ve skupině pacientek se sympatikotonií, tedy s $LF/HF > 2,5$. K poklesu systolického tlaku pod 80mmHg došlo v této skupině u 20 z 23 pacientek, naproti tomu u pacientek s $LF/HF < 2,5$ pouze u 3 ze 17. Do intervenčního ramene studie bylo zařazeno 40 pacientek se sympatikotonií ($LF/HF > 2,5$) a tedy s identifikovaným rizikem závažné hypotenze. Následně byly tyto pacientky dále randomizovány do dvou skupin. U prvních 20 pacientek byly titrovaně podávány tekutiny do dosažení hodnoty $LF/HF < 2,5$. U druhých 20 pacientek byla zahájena infuze vazopresorů bezprostředně po podání lokálního anestetika. Výskyt hypotenze byl v obou intervenčních skupinách signifikantně nižší (3 z 20 v první skupině a pouze 1 z 20 ve druhé skupině) než v kontrolní skupině definované taktéž vysokým indexem $LF/HF > 2,5$. V intervenčním ramenu nebyly popsány žádné nežádoucí účinky vyplývající z tekutinové terapie či vazopresorické podpory. Měření variability srdeční frekvence umožnilo nejen identifikaci pacientek se zvýšeným rizikem závažných hemodynamických komplikací indukovaných subarachnoidální anestezií, ale i časnou a cílenou tekutinovou, respektive vazoaktivní terapii [116].

2.5.2.3 Pooperační komplikace

Variabilita srdeční frekvence jakožto metoda k předpovědi pooperačního průběhu byla hodnocena v několika studiích [5, 72]. První z nich byly zaměřeny na pacienty podstupující kardiochirurgickou operaci (coronary artery bypass grafting – CABG). Pokles variability srdeční frekvence byl spojen s výskytem pooperační ischemie myokardu, pooperační fibrilace síní a prodlouženou délkou hospitalizace na jednotce intenzivní péče. V těchto pracech byla HRV hodnocena jak tradičními časovou a frekvenční analýzou, tak metodami nelineární dynamiky. Zajímavým zjištěním bylo to, že právě nelineární metody (v tomto případě pokles fraktálního exponentu α_1) přesněji identifikovaly pacienty, u nichž došlo k pooperační komplikaci či museli být déle hospitalizováni na intenzivní péči [118–120].

Mamode et al zařadili do své prospektivní studie 297 pacientů podstupujících elektivní cévní výkon. Primárním sledovaným cílem byly kardiovaskulární komplikace (infarkt myokardu a náhlá srdeční smrt) do 30 dnů od operace. Snížená variabilita srdeční frekvence spolu s pozitivním perfuzním thaliovým skenem byly identifikovány jako nezávislé prediktory pooperačních kardiovaskulárních komplikací [121]. Filipovic et al

se zaměřili na hledání prediktorů dlouhodobé mortality u pacientů podstupujících nekardiochirurgickou operaci. Do své práce zařadili 173 pacientů. S celkovou jednoletou mortalitou silně korelovala předoperačně naměřená snížená variabilita srdeční frekvence (hodnocena zde jako poměr LF/HF < 2) a zvýšená hodnota troponinu I (TnI) v pooperačním období [122]. Stejní autoři hodnotili dále dvouletou mortalitu u těchto pacientů. Nízká HRV zůstala, spolu s anamnézou městnavého srdečního selhání a věkem nad 70 let, prediktorem dvouleté mortality u pacientů po nekardiochirurgické operaci [123]. Tato práce ukazuje na to, že HRV reflektuje fyziologické rezervy pacientů, jež jsou nezbytné pro plnou rekonvalescenci po propuštění do domácí péče.

2.5.2.4 MODS, sepse

Autonomní dysfunkce často provází stavy vyžadující hospitalizaci na intenzivní péči [124]. Zhodnocení autonomní regulace metodou HRV může podat informaci o závažnosti stavu, odpovědi na léčbu a prognóze [111]. Pokles variability srdeční frekvence byl popsán u pacientů s rozvojem syndromu multiorgánového selhání (multiple organ dysfunction syndrom – MODS) a v sepsi [110, 112]. Godin et al popsali patogenezi MODS jako rozpojení biologických oscilátorů. V jejich teorii je zdravý organismus charakterizován jako nelineární systém tvořený vzájemně komunikujícími orgány, jež jsou charakterizovány jakožto biologické oscilátory. Na druhou stranu rozvoj MODS je charakterizován poklesem oscilací jednotlivých orgánů a rozpojením jejich vzájemné komunikace. Tento pokles oscilací lze objektivizovat poklesem srdečních variací [28]. Schmidt et al ve své práci ukázali, že pokles HRV (index VLF) byl prediktorem 1 a 2 měsíční mortality u pacientů s diagnózou MODS [125]. Zajímavým zjištěním práce Ponteta et al bylo, že pokles HRV identifikoval pacienty, u nichž později došlo ke klinické manifestaci MODS [112].

V intenzivní péči byla HRV zkoumána v problematice sepse. Sepse je život ohrožující stav vznikající na podkladě dysregulované odpovědi organismu na infekci [126]. V posledních letech došlo k pokrokům v chápání patofyziologie sepse, v její diagnostice a léčbě. Přesto sepse zůstává nadále nejčastější příčinou úmrtí kriticky nemocných pacientů na non-koronárních jednotkách intenzivní péče [127]. Současné práce potvrzují, že HRV může být metodou jak k predikci rozvoje sepse, tak i k

zhodnocení odpovědi na terapii [128]. Navíc byla u pacientů v sepsi prokázána spojitost redukováné HRV a vyšších prozánětlivé markerů [129]. Toto zjištění ukazuje na význam autonomní regulace v imunitní odpovědi organismu na systémový zánět [1, 2, 17, 18].

3 Vlastní výzkumný projekt

Nízká variabilita srdeční frekvence je dnes potvrzeným faktorem zhoršující perioperační průběh. Nicméně tato metoda není standardní součástí anesteziologické praxe. Důvodem je mnoho způsobů analýzy biosignálu HRV a vlastního provedení měření. V našem vlastním výzkumném projektu jsme HRV analyzovali spektrální analýzou během autonomní zátěže – ortostatické zkoušky den před operací.

3.1 Cíl studie

Primárním cílem práce bylo posoudit míru perioperační systémové zánětlivé odpovědi objektivizované sérovými koncentracemi CRP a IL-6 do 48 hodin od chirurgického inzultu mezi pacienty se zachovalou HRV (skupina KAR – s kardiální autonomní reaktivitou) a pacienty s redukovanou HRV (skupina NKAR – bez kardiální autonomní reaktivity).

Sekundárním cílem naší studie bylo zhodnotit nutnost použití vazoaktivní podpory během anestezie, výskyt pooperačních komplikací, délku hospitalizace na intenzivní péči a celkovou délku hospitalizace v nemocnici mezi pacienty KAR a NKAR.

3.2 Schválení etickou komisí

Studie byla schválena etickou komisí Fakultní nemocnice v Ostravě dne 31. 7. 2014 (číslo jednací 606/2014). Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se zařazením do studie (příloha 1).

3.3 Soubor a metoda

Tato prospektivní observační studie byla zaregistrována na ClinicalTrials.gov (identifikační kód NCT02375412; příloha 2). Studie probíhala od února 2015 do prosince 2016 ve fakultní nemocnici v Ostravě. Bylo zařazeno 65 pacientů, kteří měli podstoupit plánovanou kolorektální resekci. Vyřazovací kritéria byla: akutní chirurgický výkon, absence sinusového rytmu, ASA (American Society of Anesthesiologists) klasifikace 1, věk <18 let. Demografické a anamnestické údaje byly zaznamenány předoperačně.

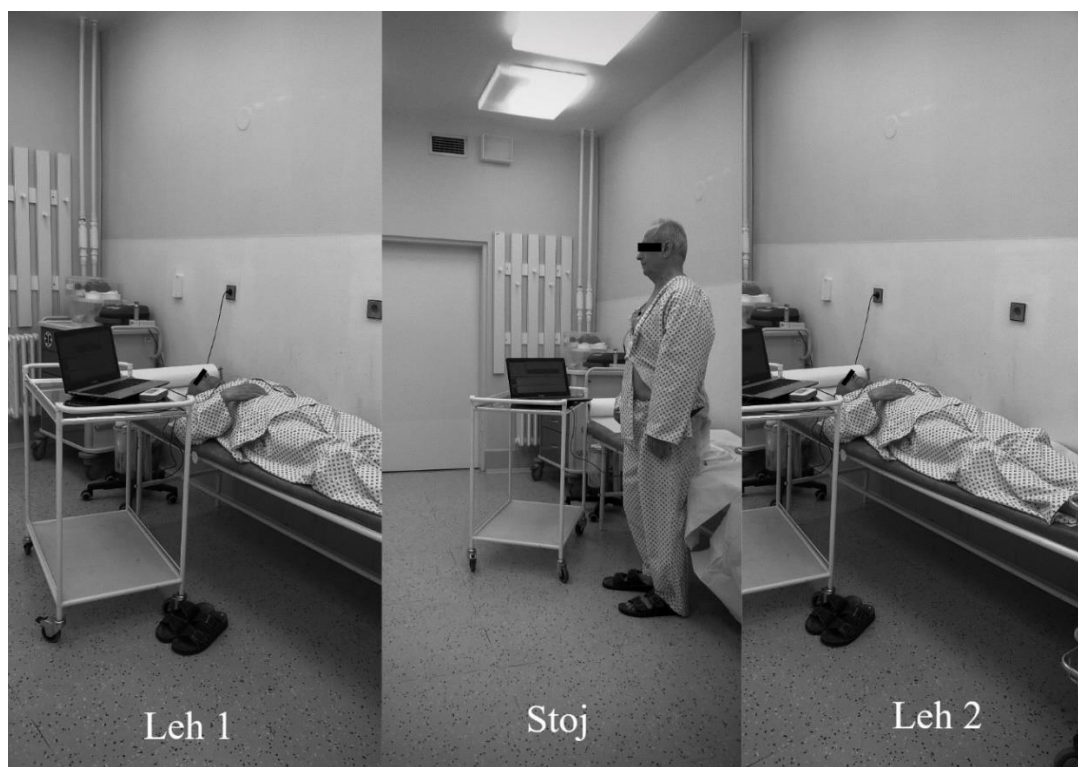
Vlastní HRV měření bylo prováděno v tiché místnosti v odpoledních hodinách den před operací. Spektrální analýza HRV byla měřena dle standardizovaných mezinárodních doporučení (Task Force Recommendations) s použitím diagnostického přístroje DiANS PF8 (Olomouc, Česká republika) (Obr. 3) [13].



Obr. 3 Diagnostický systém DiANS PF8 (verze 2013) pro neinvazivní vyšetření autonomního nervového systému firmy DIMEA Group, s.r.o./Ltd., Olomouc, Česká republika.

(Archiv autora)

Z výsledného elektrokardiogramu byly jak automaticky daným softwarem, tak manuálně, odfiltrovány ektopické srdeční stahy a artefakty. Výsledné R-R intervaly byly poté analyzovány modifikovanou rychlou Fourierovou transformací (FFT). Záznam byl získán ze tří po sobě následujících pozic (lež 1, stoj, lež 2); každá pozice trvala 5 minut. První pozice (lež 1) byla pokládána za adaptivní, aktivní postavení (stoj) představovalo vlastní autonomní zátěž a následné položení (lež 2) bylo bráno jako výsledná pozice pro zhodnocení spektrálních parametrů HRV (Obr. 4) [33, 34].

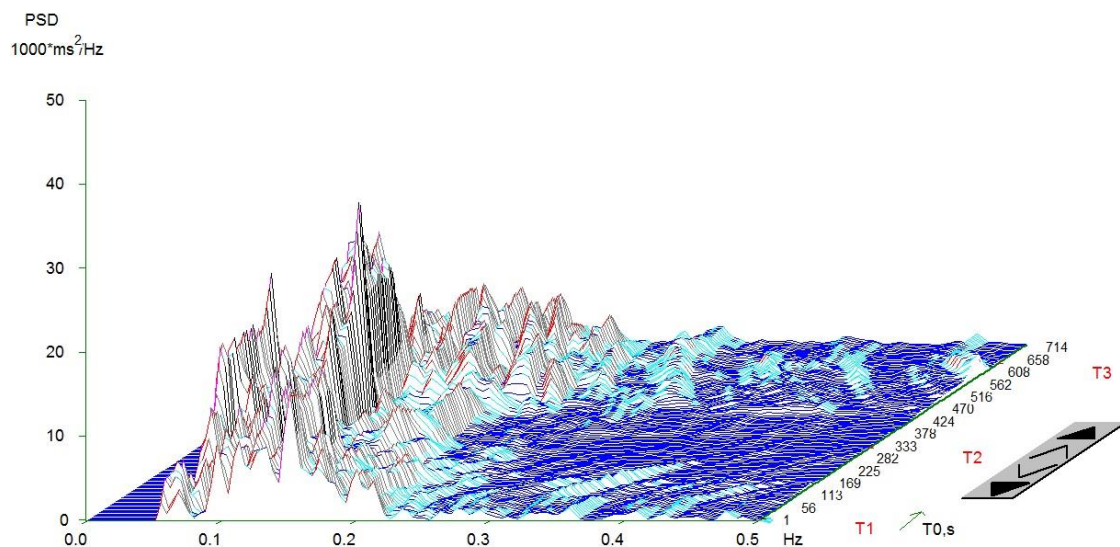


Obr. 4 Ortostatická zkouška. Pacient napojený na diagnostický přístroj DiANS PF8, který kontinuálně snímá srdeční frekvenci během ortostatické zkoušky, která zahrnuje první adaptační položení (Leh 1), aktivní postavení (Stoj) a následné položení (Leh 2).

(Archiv autora)

Výsledné měření bylo zobrazeno v grafické formě spektrálních výkonů v čase, což umožnilo celkové vizuální zhodnocení HRV dynamiky. Ke každému grafickému zhodnocení byly vypočteny následující indexy spektrální analýzy pro jednotlivé pozice: 1) spektrální výkon nízké frekvence (LF; 0,05-0,15 Hz) zahrnující kombinaci sympatické a parasympatické kardiální inervace; 2) spektrální výkon vysoké frekvence (HF; 0,15-0,4 Hz) odpovídající dominantně parasympatickému vlivu; 3) celkový spektrální výkon (TP; 0,05-0,4) představující sumární variabilitu v obou frekvencích (LF + HF); a 4) poměr LF a HF (LF/HF) odrážející sympatovagální interakci [13, 21, 22]. Spektrální indexy byly vyjádřeny, jak v absolutních hodnotách (ms^2), tak ve formě přirozeného logaritmu (\ln). Pro konečné zhodnocení HRV jsme použili TP z pozice leh 2. Pacienti byli rozděleni do

dvou skupin dle kardiální autonomní reaktivity: skupina KAR (s kardiální autonomní reaktivitou) charakterizována $TP \geq 200 \text{ ms}^2$ a grafem s typickými vrcholy spektrálního výkonu v jednotlivých frekvenčních pásmech a pozicích (Graf 1) a skupina NKAR (bez kardiální autonomní reaktivity) definována $TP < 200 \text{ ms}^2$ a plochým grafem ukazujícím celkovou redukci spektrálního výkonu (Graf 2).



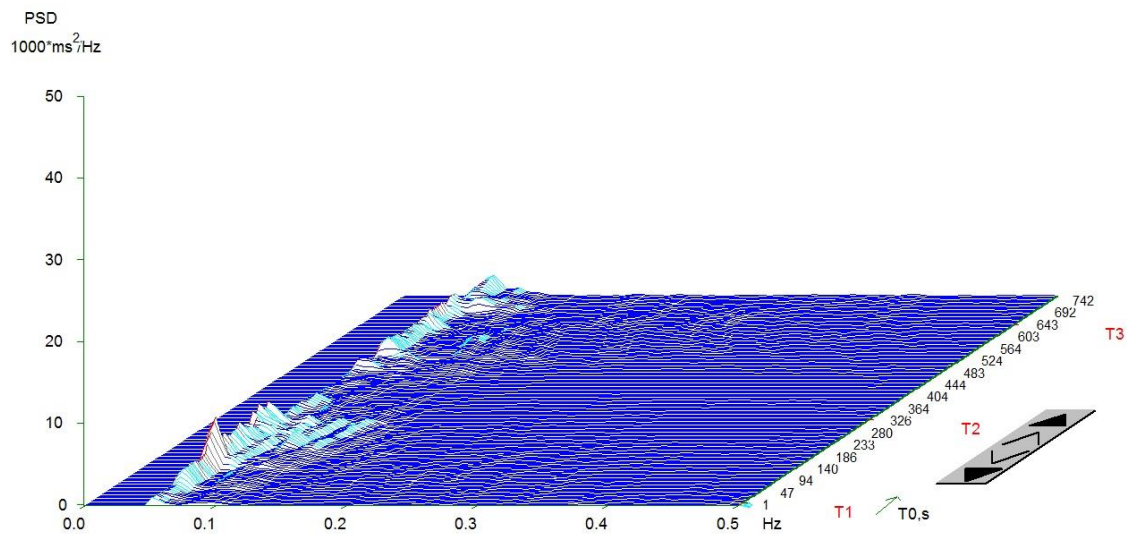
Graf 1 Typický graf spektrální analýzy HRV při ortostatické zkoušce u pacientů KAR

Z grafu jsou zřetelně vidět vysoké amplitudy v jednotlivých frekvenčních pásmech, které jsou podstatou dobré celkové variability srdeční frekvence. Znázorněno je typické zvýšení amplitudy v pásmu LF (0,05-0,15 Hz) a redukce v pásmu HF (0,15-0,4 Hz) v čase T2. To je dáno aktivací baroreceptorů a redukcí aktivity nervu vagu po postavení. V čase T3 je vidět typicky snížení amplitudy v pásmu LF a zvýšení v HF. Příčinou je reflexní augmentace nervu vagu po položení.

Vysvětlivky: Osa x: frekvence oscilací R-R intervalů (Hz); osa y: hustota spektrálního výkonu (power spectral density – PSD; ms^2/Hz); osa z: časový průběh záznamu s měnící se polohou pacienta (T1 = lež 1, T2 = stoj, T3 = lež 2; s)

Měření provedeno na přístroji DiANS PF8 (verze 2013) společnosti Dimea Group, s.r.o./Ltd., Olomouc, Česká republika.

(Archiv autora)



Graf 2 Typický graf spektrální analýzy HRV při ortostatické zkoušce u pacientů NKAR

Typický plochý graf bez reaktivity na ortostatickou zátěž. Aktivita vagu v pásmu HF (0,15-0,4) je téměř vymizelá. Graf typický pro pacienty se závažnou autonomní neuropatií.

Vysvětlivky: Osa x: frekvence oscilací R-R intervalů (Hz); osa y: hustota spektrálního výkonu (power spectral density – PSD; ms^2/Hz); osa z: časový průběh záznamu s měnící se polohou pacienta (T1 = Leh 1, T2 = stoj, T3 = Leh 2; s)

Měření provedeno na přístroji DiANS PF8 (verze 2013) společnosti Dimea Group, s.r.o./Ltd., Olomouc, Česká republika.

(Archiv autora)

Anesteziologický a chirurgický postup byl u všech pacientů proveden standardně dle platných doporučení. Pacientům byla podána celková anestezie (CA) v kombinaci nebo bez epidurálního katetru (EDK). K úvodu do CA byl použit sufentanil (0,2-0,5 µg/kg), propofol (1,5-2,5 mg/kg) a cis-atracurium (0,15 mg/kg). K vedení balancované CA byl použit sevoflurane v kombinaci se směsí kyslíku a vzduchu; k peroperační analgetizaci byl přidáván sufentanil v dávce 0,2-0,5 µg/kg/hod. Plicní ventilace byla standardizována (6-8 ml/kg ideální tělesné váhy, PEEP 5-7 cm H₂O). Anesteziologický management (perioperační podání tekutin, transfuzních přípravků a vazoaktivních látek) byl v kompetenci příslušného anesteziologa. Operační výkony byly provedeny v antibiotické profylaxi amoxicilinem s kyselinou klavulanovou a metronidazolem ve třech dávkách. Byly zaznamenány intraoperační data (trvání procedury, tekutinová bilance, podání vazoaktivních látek). Po výkonu byli pacienti přeloženi na jednotku intenzivní péče. Pooperační analgetizace byla standardizována; pacienti bez EDK byli analgetizováni intravenózně kombinací piritramidu (1–3 mg/h) a neopiátových analgetik; pacienti s předoperačně zavedeným epidurálním katetrem dostávali epidurálně analgetickou směs levobupivacainu se sufentanilem.

Perioperační zhodnocení dynamiky systémové zánětlivé odpovědi jsme provedli na základě vyšetření koncentrací CRP a IL-6 ze séra. Odběry k laboratornímu vyšetření byly uskutečněny z centrálního žilního katetru (CŽK) ihned po úvodu do CA (T₀), poté v odstupu 24 hodin (T₂₄) a 48 hodin (T₄₈). Parametr IL-6 jsme navíc vyšetřovali v odstupu 12 hodin po úvodu do CA (T₁₂). Biochemické analýzy CRP a IL-6 byly provedeny Ústavem laboratorní diagnostiky fakultní nemocnice v Ostravě. Stanovení CRP bylo provedeno imunoturbidimetrickým testem pomocí analyzátoru AU Beckam Coulter řady AU5800. IL-6 byl stanoven sekvenční enzymem značenou chemiluminiscenční imunometrickou reakcí v pevné fázi pomocí analyzátoru IMMULITE 2000 firmy Siemens.

Pooperační komplikace byly hodnoceny podle Clavien Dindovy klasifikace (Tabulka č. 1) [130]. U každého pacienta jsme zaznamenali vždy jen ten nejzávažnější stupeň komplikací, jak je uvedeno v doporučení [131]. Navíc jsme tyto komplikace rozdělili do dvou podskupin: lehké (stupeň I a II) a závažné (stupeň ≥ III). Zaznamenali jsme taktéž jednotlivé druhy komplikací podle orgánových systémů.

Tabulka 1 Clavien-Dindo klasifikace chirurgických komplikací [130, 131].

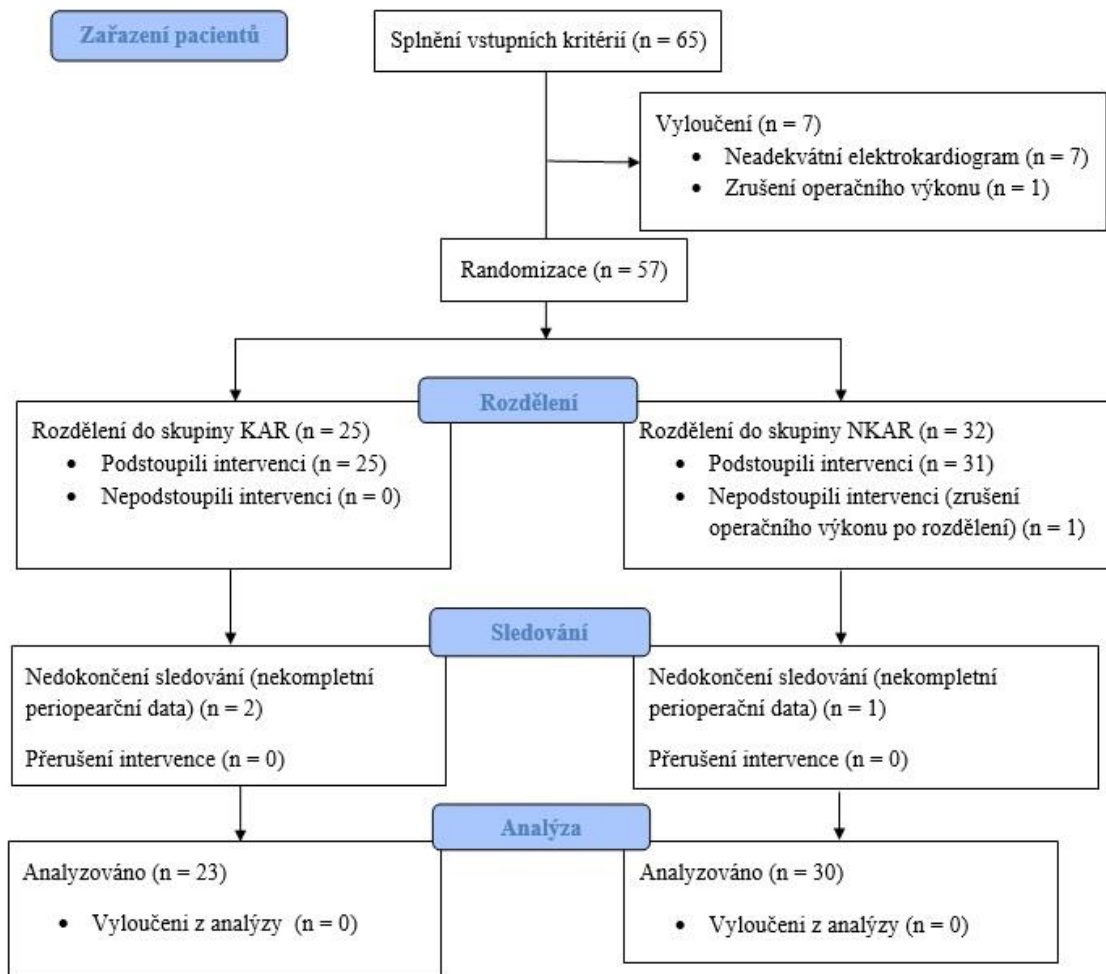
Stupeň	Definice
I	Jakákoliv odchylka mimo normální pooperační průběh; bez nutnosti medikamentózní, operační, endoskopické nebo radiologické intervence. Mezi dovolené terapeutické intervence patří: aplikace antiemetik, antipyretik, analgetik, diuretik, elektrolytů, fyzioterapie. Tento stupeň zahrnuje infekci rány, kterou lze řešit u lůžka pacienta.
II	Nutná farmakologická léčba s aplikací medikamentů mimo ty uvedené pro léčbu komplikací prvního stupně. Tato kategorie zahrnuje krevní transfuze a celkovou parenterální výživu.
III	Nutná operační, endoskopická nebo radiologická intervence.
IIIa	Intervence bez nutnosti celkové anestezie.
IIIb	Intervence v celkové anestezii.
IV	Život ohrožující komplikace (včetně komplikací postihujících centrální nervový systém) vyžadující hospitalizaci na jednotce intenzivní péče.
IVa	Dysfunkce jednoho orgánu (včetně dialýzy)
IVb	Multiorgánová dysfunkce
V	Úmrtí pacienta.

3.4 Statistická analýza

Numerická data jsou popsána dvojicí aritmetický průměr a \pm směrodatná odchylka (standard deviation – SD). Kategorická data jsou charakterizována absolutním počtem a relativní četností (v %). Rozdíly mezi KAR a NKAR byly evaluovány použitím dvouvýběrového t-testu (numerická data) nebo Fisherova exaktního testu (kategorická data). Všechny statistické analýzy, obrázky a tabulky byly vytvořeny za použití statistického softwaru R verze 3.3.3. Hladina významnosti statistických testů byla stanovena na $p \leq 0,05$.

3.5 Výsledky

Do studie bylo zařazeno 65 pacientů. Dvanáct pacientů bylo vyřazeno z další analýzy z následujících důvodů: zrušení operačního výkonu (n=2), neadekvátního elektrokardiogramu (artefakty, extrasystoly, n=7) a nekompletních perioperačních dat (n=3). Finální analýza zahrnovala 53 pacientů (CONSORT flow diagram, Obr. 5).



Obr. 5 CONSORT flow diagram

Vysvětlivky: KAR (pacienti s kardiální autonomní reaktivitou); NKAR (pacienti bez kardiální autonomní reaktivity).

Zkoumané skupiny se nelišily v demografických charakteristikách. Nalezli jsme mezi KAR a NKAR statisticky významné rozdíly v osobní anamnéze (infarkt myokardu: $n = 0$ vs. $n = 6$, $p < 0,05$; diabetes mellitus: $n = 1$ vs. $n = 11$, $p < 0,01$; hyperlipidémie: $n = 4$ vs. $n = 18$, $p < 0,01$). Tyto rozdíly v komorbiditách odpovídaly statisticky významným rozdílům v chronické medikaci (perorální antidiabetika: $n = 0$ vs. $n = 7$, $p < 0,05$; statiny: $n = 3$ vs. $n = 14$, $p < 0,05$). Rozdíly v osobní a farmakologické anamnéze se projevíly v diferenci v ASA klasifikaci. KAR skupina obsahovala signifikantně více pacientů ASA II ve srovnání s NKAR (78 % vs. 47%, $p < 0,05$; Tabulka 2, 3).

Tabulka 2 Předoperační charakteristiky pacientů (1. část)

	KAR	NKAR	p-value
Počet pacientů, n	23	30	
Demografická data			
Věk, roky	64,8 ± 8,4	69,4 ± 8,2	NS*
Muži / Ženy	16 / 7	22 / 8	NS
Tělesná hmotnost, kg	80,4 ± 13,3	81,5 ± 11,2	NS
Výška, cm	172,3 ± 8,4	172,2 ± 8,6	NS
BMI, kg/m ²	27,0 ± 3,5	27,7 ± 3,6	NS
BSA, m ²	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,2	NS
Osobní anamnéza			
Hypertenze, n (%)	14 (61)	25 (83)	NS
ICHS, n (%)	2 (9)	8 (27)	NS
Chronické srdeční selhání, n (%)	0 (0)	2 (7)	NS
Anamnéza AIM, n (%)	0 (0)	6 (20)	0,0303
Anamnéza FS, n (%)	3 (13)	3 (10)	NS
Diabetes mellitus, n (%)	1 (4)	11 (37)	0,0071
Chronické renální selhání, n (%)	0 (0)	2 (7)	NS
CHOPN, n (%)	1 (4)	5 (17)	NS
Hyperlipidémie, n (%)	4 (17)	18 (60)	0,0022

Tabulka 3 Předoperační charakteristiky pacientů (2. část)

	KAR	NKAR	p-value
Farmakologická anamnéza:			
Beta-blokátory, n (%)	10 (43)	12 (40)	NS
ACE-I, n (%)	7 (30)	11 (37)	NS
AT1B, n (%)	1 (4)	6 (20)	NS
BKK, n (%)	4 (17)	12 (40)	NS
Diuretika, n (%)	5 (22)	8 (27)	NS
Kyselina acetylsalicylová, n (%)	3 (13)	8 (27)	NS
Antikoagulancia, n (%)	1 (4)	5 (17)	NS
Perorální antidiabetika, n (%)	0 (0)	7 (23)	0,0148
Inzulín, n (%)	0 (0)	4 (13)	NS
Statiny, n (%)	3 (13)	14 (47)	0,0163
ASA:			
ASA II, n (%)	18 (78)	14 (47)	0,0255
ASA III, n (%)	5 (22)	14 (47)	NS
ASA IV, n (%)	0 (0)	2 (7)	NS

Vysvětlivky: KAR, skupina s kardiální autonomní reaktivitou; NKAR, skupina bez kardiální autonomní reaktivity; * $p > 0,05$; NS, not significant; BMI, body mass index; BSA, body surface area; ICHS, ischemická choroba srdeční; AIM, akutní infarkt myokardu; FS, fibrilace síní; CHOPN, chronická obstrukční plicní nemoc; ACE-I, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; AT1B, blokátory angiotenzinových receptorů typu 1; BKK, blokátory kalciových kanálů; ASA, American Association of Anesthesiologists physical status classification system.

Kardiální autonomní reaktivita během ortostatické zkoušky byla zjištěna u 23 pacientů (KAR) a redukována kardiální autonomní odpověď u 30 pacientů (NKAR). Statisticky významné rozdíly mezi studovanými skupinami byly nalezeny ve všech parametrech spektrální analýzy HRV vyjádřených v absolutních hodnotách (ms^2) a v podobě přirozeného logaritmu (\ln) ve všech třech pozicích ortostatického testu ($p < 0,0001$). Poměr LF/HF, tedy relativní hodnota, byl rozdílný pouze v poloze leh 1 (Tabulka 4).

Tabulka 4 Parametry spektrální analýzy HRV během ortostatické zkoušky

Spektrální výkon	KAR	NKAR	p-value
Leh 1			
Power LF, ms ²	243,4 ± 140,7	59,0 ± 39,3	<0,0001
Power LF, ln(ms ²)	5,3 ± 0,6	3,7 ± 1,0	<0,0001
Power HF, ms ²	183,5 ± 106,4	32,6 ± 20,3	<0,0001
Power HF, ln(ms ²)	5,1 ± 0,6	3,2 ± 0,8	<0,0001
Total Power, ms ²	426,9 ± 233,8	91,0 ± 53,9	<0,0001
Total Power, ln(ms ²)	5,9 ± 0,5	4,3 ± 0,7	<0,0001
LF/HF	1,4 ± 0,6	2,2 ± 1,8	0,0361
Stoj			
Power LF, ms ²	259,1 ± 145,4	51,7 ± 39,9	<0,0001
Power LF, ln(ms ²)	5,4 ± 0,6	3,7 ± 0,8	<0,0001
Power HF, ms ²	93,4 ± 42,4	21,2 ± 19,5	<0,0001
Power HF, ln(ms ²)	4,4 ± 0,5	2,7 ± 0,9	<0,0001
Total Power, ms ²	352,5 ± 166,3	72,9 ± 53,0	<0,0001
Total Power, ln(ms ²)	5,8 ± 0,5	4,1 ± 0,7	<0,0001
LF/HF	3,2 ± 2,0	3,9 ± 3,5	NS*
Leh 2			
Power LF, ms ²	224,3 ± 118,2	55,8 ± 28,6	<0,0001
Power LF, ln(ms ²)	5,2 ± 0,7	3,8 ± 0,8	<0,0001
Power HF, ms ²	208,5 ± 98,5	43,5 ± 26,4	<0,0001
Power HF, ln(ms ²)	5,2 ± 0,5	3,5 ± 0,8	<0,0001
Total Power, ms ²	432,9 ± 156,3	99,4 ± 45,5	<0,0001
Total Power, ln(ms ²)	6,0 ± 0,4	4,4 ± 0,7	<0,0001
LF/HF	1,3 ± 0,8	1,7 ± 1,5	NS

Vysvětlivky: KAR, skupina s kardiální autonomní reaktivitou; NKAR, skupina bez kardiální autonomní reaktivita; *p > 0,05; NS, not significant; Power LF, výkon nízké frekvence; Power HF, výkon vysoké frekvence; Total Power, celkový výkon.

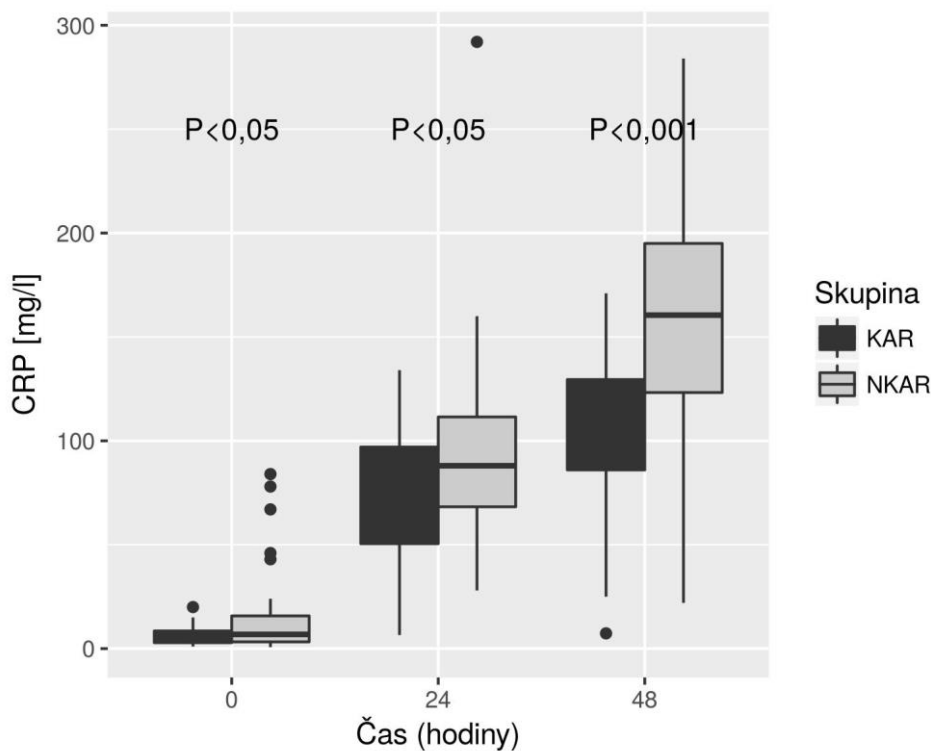
V rámci intraoperačních charakteristik se sledované skupiny nelišily v typu operačního výkonu, v užití laparoskopické techniky, zavedení epidurálního katetru, v množství podaných tekutin a v délce trvání chirurgického výkonu a anestezie. Mezi KAR a NKAR byl nalezen statistický rozdíl v krevní ztrátě ($269,6 \pm 174,3$ ml vs. $541,7 \pm 541,9$ ml, $p < 0,05$) a v použití aspoň jednoho vasoaktivního léku ($n = 4$ vs. $n = 21$, $p < 0,001$; Tabulka 5).

Tabulka 5 Intraoperační charakteristiky

	KAR	NKAR	p-value
Typ výkonu			
Hemikolektomie, n (%)	13 (57)	14 (47)	NS*
Resekce rekta, n (%)	10 (43)	16 (53)	NS
LPSK technika n (%)	17 (74)	20 (67)	NS
Epidurální katetr, n (%)	20 (87 %)	22 (73 %)	NS
Krevní ztráta, ml	$269,6 \pm 174,3$	$541,7 \pm 541,9$	0.0140
EBR, ERD n (%)	0 (0)	5 (17)	NS
P,PA, n (%)	0 (0 %)	5 (17)	NS
Krystaloidy, ml	$2269,6 \pm 493,1$	$2256,7 \pm 598,1$	NS
Diuréza, ml	$489,1 \pm 254,9$	$510,0 \pm 242,6$	NS
Minimálně 1 vasoaktivní látka, n (%)	4 (17)	21 (70)	0.0002
Dobutamin, n (%)	3 (13)	9 (30)	NS
Noradrenalin, n (%)	2 (9)	20 (67)	<0.0001
Délka operace, minuty	$189,6 \pm 63,5$	$191,7 \pm 59,5$	NS
Délka anestezie, minuty	$211,5 \pm 64,8$	$213,3 \pm 60,1$	NS

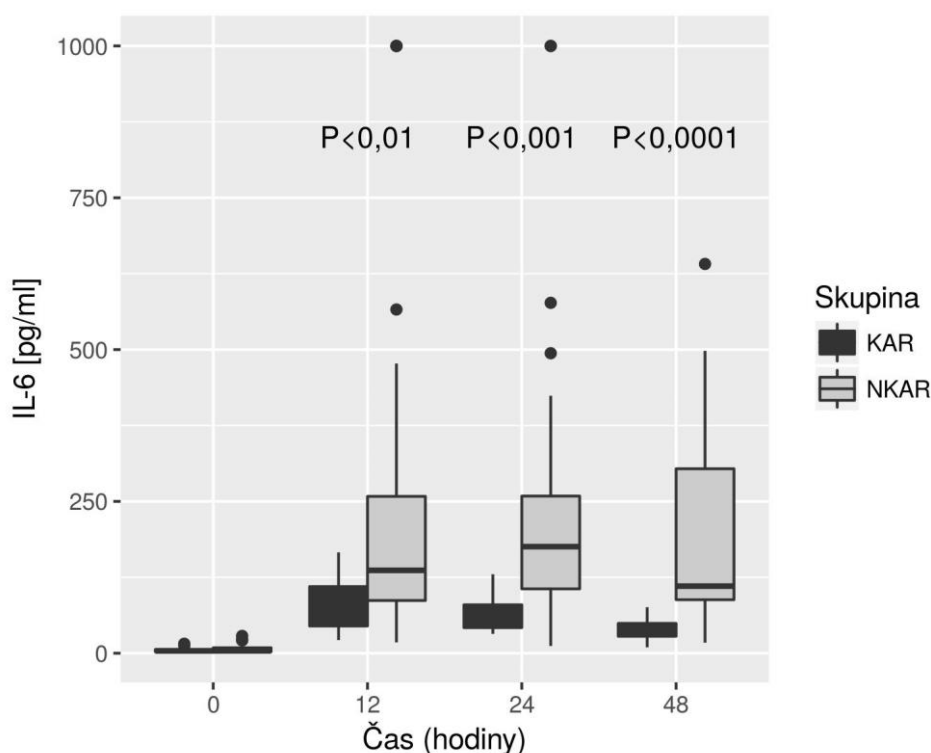
Vysvětlivky: KAR, skupina s kardiální autonomní reaktivitou; NKAR, skupina bez kardiální autonomní reaktivity; * $p > 0,05$; NS, not significant; LPSK, laparoskopie; EBR, erythrocyty bez buffy coatu resuspendované; ERD, erythrocyty resuspendované deleukotizované; P, plazma z plné krve; PA, plazma z aferézy.

Nalezli jsme statisticky významnou rozdílnost mezi KAR a NKAR v perioperačních hodnotách CRP v čase T_0 ($6,5 \pm 5,1$ mg/l vs. $16,4 \pm 23,2$ mg/l, $p < 0,05$), T_{24} ($70,5 \pm 33,6$ mg/l vs. $95,7 \pm 49,1$ mg/l, $p < 0,05$) a T_{48} ($103,1 \pm 42,4$ mg/l vs. $159,0 \pm 63,4$ mg/l, $p < 0,001$) (Graf 3). Statistická diference mezi studovanými skupinami byla zjištěna s výjimkou času T_0 v hodnotách IL-6 v časech T_{12} ($79,3 \pm 42,2$ pg/ml vs. $248,2 \pm 285,2$ pg/ml, $p < 0,05$), T_{24} ($68,0 \pm 28,0$ pg/ml vs. $239,6 \pm 245,8$ pg/ml, $p < 0,001$) a T_{48} ($39,5 \pm 18,4$ pg/ml vs. $195,5 \pm 162,9$ pg/ml; $p < 0,0001$) (Graf 4). U obou měřených parametrů se diference mezi KAR a NKAR prohlubovala s časem.



Graf 3 Box plot koncentrací CRP mezi skupinami KAR a NKAR v čase

Vysvětlivky: CRP, C-reaktivní protein; KAR, skupina s kardiální autonomní reaktivitou; NKAR, skupina bez kardiální autonomní reaktivity.



Graf 4 Box plot koncentrací IL-6 mezi skupinami KAR a NKAR v čase

Vysvětlivky: IL-6, interleukin-6; KAR, skupina s kardiální autonomní reaktivitou; NKAR, skupina bez kardiální autonomní reaktivity.

Počet pacientů, kteří vykázali alespoň jednu pooperační komplikaci byl signifikantně nižší u pacientů ve skupině KAR v porovnání s NKAR ($n = 4$ vs. $n = 19$, $p = 0,001$). Statistická rozdílnost byla nalezena mezi skupinami v Clavien-Dindo klasifikaci ve stupni II (KAR, $n = 2$ vs. NKAR, $n = 12$, $p < 0,05$) a ve stupni \geq III (KAR, $n = 0$ vs. NKAR, $n = 6$; $p < 0,05$; tabulka 6). Analýzou frekvence jednotlivých typů komplikací byl zjištěn signifikantní rozdíl ve výskytu hypotenze vyžadující vazoaktivní léčbu (KAR, $n = 0$ vs. NKAR, $n = 10$, $p < 0,05$) a ileozního stavu (KAR, $n = 2$ vs. NKAR, $n = 11$, $p < 0,05$; tabulka 7). Celkový výskyt komplikací byl signifikantně nižší u pacientů ve skupině KAR v porovnání s NKAR ($n = 5$ vs $n = 57$, $p < 0,001$; tabulka 7).

Analýzou délky hospitalizace byl zjištěn u pacientů zařazených do skupiny KAR v porovnání s NKAR signifikantně nižší počet dnů pobytu jak na jednotce intenzivní péči ($2,6 \pm 0,7$ dnů vs. $5,7 \pm 3,5$ dnů, $p < 0,0001$), tak celkově v nemocnici ($7,2 \pm 1,7$ dnů vs. $12,2 \pm 5,6$, $p < 0,0001$; tabulka 6).

Tabulka 6 Pooperační komplikace dle Clavien-Dindo klasifikace; délka hospitalizace

	KAR	NKAR	p-value
Malé (I+II), n (%)	4 (17)	13 (43)	NS*
I, n (%)	2 (9)	1 (3)	NS
II, n (%)	2 (9)	12 (40)	0,0129
Velké (\geq III), n (%)	0 (0)	6 (20)	0,0303
IIIa, n (%)	0 (0)	0 (0)	NS
IIIb, n (%)	0 (0)	1 (3)	NS
IVa, n (%)	0 (0)	2 (7)	NS
IVb, n (%)	0 (0)	1 (3)	NS
V, n (%)	0 (0)	2 (7)	NS
Alespoň 1 komplikace, n (%)	4 (17)	19 (63)	0,0010
JIP-H, dny	$2,6 \pm 0,7$	$5,7 \pm 3,5$	$<0,0001$
N-H, dny	$7,2 \pm 1,7$	$12,2 \pm 5,6$	$<0,0001$

Vysvětlivky: KAR, skupina s kardiální autonomní reaktivitou; NKAR, skupina bez kardiální autonomní reaktivity; * $p > 0,05$; NS, not significant; JIP-H, hospitalizace na jednotce intenzivní péče; N-H, celková hospitalizace v nemocnici.

Tabulka 7 Druhy pooperačních komplikací zaznamenaných ve studii

	KAR	NKAR	p-value
Infekce			
Plíce, n (%)	0 (0)	3 (10)	NS*
Dutina břišní, n (%)	0 (0)	3 (10)	NS
Močový trakt, n (%)	0 (0)	2 (7)	NS
Centralní žilní katetr, n (%)	0 (0)	1 (3)	NS
Operační rána, n (%)	1 (4)	3 (10)	NS
Kardiovaskulární			
Arytmie, n (%)	1 (4)	4 (13)	NS
Hypotenze vyžadující vazoaktivní léky, n (%)	0 (0)	10 (33)	0,0029
Srdeční selhání, n (%)	0 (0)	1 (3)	NS
Respirační			
Respirační selhání s nutností intubace, n (%)	0 (0)	3 (10)	NS
Renální			
Akutní poškození ledvin, n (%)	0 (0)	4 (13)	NS
Nitrobřišní			
Ileozní stav, n (%)	2 (9)	11 (37)	0,0252
Krvácení do dutiny břišní, n (%)	0 (0)	2 (7)	NS
Rozpad anastomózy, n (%)	0 (0)	3 (10)	NS
Další			
Delirium, n (%)	1 (4)	5 (17)	NS
Sepse, n (%)	0 (0)	2 (7)	NS
Úmrtí, n (%)	0 (0)	2 (7)	NS
Celkový počet komplikací, n	5	57	0,0006

Vysvětlivky: KAR, skupina s kardiální autonomní reaktivitou; NKAR, skupina bez kardiální autonomní reaktivity; *p > 0,05; NS, not significant.

3.6 Diskuze

Tato práce ukázala, že pacienti s redukovanou HRV (skupina NKAR) měřenou během ortostatické zkoušky den před operací vykazovali výraznější systémovou zánětlivou odpověď objektivizovanou vyššími perioperačními hodnotami CRP a IL-6. Tito pacienti častěji potřebovali podporu vazoaktivními léky během anestezie, došlo u nich k rozvoji většího množství pooperačních komplikací a museli být déle hospitalizováni. Tato zjištění ukazují na to, že pacienti s autonomní dysfunkcí objektivizovanou redukovanou HRV jsou rizikováni pro perioperační průběh.

Studované skupiny se lišily ve vstupních předoperačních charakteristikách. NKAR pacienti měli více chronických komorbidit a s nimi související četnější medikaci. Toto zjištění potvrzuje fakt, že většina chronických onemocnění (ischemická choroba srdeční, hypertenze, srdeční selhání, chronická obstrukční plicní nemoc, většina neurologických a psychiatrických komorbidit) vykazuje určitý stupeň autonomní dysfunkce [5–7, 61]. Redukované hodnoty HRV u NKAR pacientů byly obdobné jako u pacientů s diagnózou diabetické kardiovaskulární autonomní neuropatie (KAN) [33, 132]. KAN je u diabetiků potvrzeným rizikovým faktorem pro hemodynamickou nestabilitu během anestezie a pro vyšší výskyt kardiovaskulárních pooperačních komplikací, včetně náhle srdeční smrti [99, 109]. KAN je klinickou jednotkou tradičně diagnostikovanou u diabetiků [33, 97, 98, 107], ale jak bylo zmíněno výše, určitá míra autonomní neuropatie doprovází většinu chronických onemocnění [61]. V naší práci se ukázalo, že množství komorbidit koreluje s prokázanou autonomní dysfunkcí objektivizovanou redukovanou HRV u NKAR pacientů. Vyšší nemocnost NKAR pacientů navíc korelovala s ASA klasifikací. V NKAR skupině bylo více pacientů ASA III a IV, na druhou stranu skupina KAR byla dominantně složena s ASA II pacientů. Předoperační HRV je možností objektivního zhodnocení celkových předoperačních fyziologických rezerv v porovnání s ASA klasifikací, která je sice etablovaným systémem, avšak jedná se o subjektivní zařazení pacientů do daného stupně ASA klasifikace.

Komorbidity jsou navíc provázány jistou mírou chronického zánětu [133], který se v naší práci potvrdil statisticky významným rozdílem v plazmatické hladině CRP v čase T_0 , tedy ještě před vlastním chirurgickým inzultem. Dnešní práce ukazují, že již zvýšená hladina CRP před vlastní operací vede k vyšší pooperační dlouhodobé mortalitě [134].

Intraoperační charakteristiky (typ chirurgické výkonu, užití laparoskopické techniky, délka trvání operace a anestezie, množství podaných krystaloidů) byly u obou skupin, s výjimkou užití vazoaktivních látek a krevní ztráty, statisticky stejné. NKAR pacienti měli významně vyšší potřebu farmakologické podpory oběhu. Autonomní dysfunkce je příčinou snížené kompenzatorní kardiiovaskulární reakce na podaná anestetika a stres vyvolaný chirurgickým inzultem. Toto zjištění je ve shodě s pracemi, které potvrzují, že nízká HRV predikuje hemodynamickou nestabilitu během anestezie [5, 99, 114, 115]. Huang et al ve své práci potvrdili nízkou hodnotu TP jako nezávislý prediktor hypotenze v celkové anestezii. Zajímavým zjištěním jejich práce bylo to, že jen malé procento pacientů s diagnózou diabetu, u kterých došlo k výraznému poklesu tlaku v anestezii, mělo diagnostikovanou diabetickou autonomní neuropatii. Spektrální analýza HRV se zde ukázala jako citlivější metoda pro diagnostiku autonomní neuropatie v porovnání s tradičními testy dle Ewinga [114]. Hanss et al ve své práci potvrdili index TP jako vysoce senzitivní a specifický pro predikci hypotenze a bradykardie po úvodu do CA. Autoři ve své práci navíc určili prahovou hodnotu HRV pro hypotenzi a bradykardii po úvodu do CA, avšak tu definovali skrze hodnotu indexu tzv. spektrální výkonové hustoty (power spectral density) PSD $<500 \text{ ms}^2 \text{ Hz}^{-1}$ [115]. Tato hodnota představuje extrémně redukovanou HRV, a navíc index PSD není příliš často v ostatních pracích používán. Frekventněji se používá index TP, který představuje integrální velikost PSD [21].

Vyšší krevní ztráta u NKAR může znamenat vyšší traumatizaci tkání, nicméně statistická rozdílnost v krevní ztrátě mezi studovanými skupinami nebyla tak významná, aby jednak vedla nutně k podání vazoaktivních léků a taktéž, aby zásadně ovlivnila dynamiku sledovaných prozánětlivých parametrů při jinak stejných intraoperačních charakteristikách.

Zánět a koagulace jsou spolu úzce spjaty. Vyšší zánětlivý stav je však především prokoagulačním faktorem [135]. Na druhou stranu podstatným intraoperačním znakem, ve kterém se obě skupiny nelišily, bylo užití laparoskopické techniky. Miniinvazivní operativa je dnes potvrzeným aspektem snižující výslednou perioperační zánětlivou odpověď [136, 137].

KAR a NKAR se statisticky lišily v hladinách CRP ve všech časech a významnost narůstala s časem. V naší práci se potvrdila dynamika hladiny CRP, která u obou skupin

rostla do 48 hodin od inzultu. Naše výsledky v čase T_{48} jsou obdobné zjištěním v systematickém review autorů Watt et al, kteří analyzovali špičkovou hladinu CRP u kolorektálních resekcí v rozmezí 24-72 hodin od inzultu [136]. Skupina NKAR dosáhla v čase T_{48} nejvyšších hladin CRP a statistická rozdílnost mezi oběma skupinami byla v tomto čase nejvýznamnější. Toto zjištění ukazuje na vyšší prozánětlivý stav u pacientů NKAR, který může být poté vlastní příčinou vyššího výskytu pooperačních komplikací u těchto pacientů. CRP je nejčastěji zkoumaný a diskutovaný parametr stran predikce možných perioperačních komplikací. Výsledky posledních review se shodují, že CRP nad 150 mg/L hodnoceno 3., respektive 4. pooperační den je suspektní z možných pooperačních komplikací [138–140].

Druhým parametrem, který jsme použili pro laboratorní objektivizaci prozánětlivé odpovědi v časném perioperačním období byl IL-6. V čase T_0 se obě skupiny nelišily, do 12 hodin od inzultu u obou skupin hladina IL-6 stoupala, avšak poté již hladina IL-6 u skupiny KAR začala klesat a v čase T_{48} byl statistický rozdíl mezi oběma skupinami největší. Naše výsledky jsou ve shodě s pracemi o dynamice IL-6 v perioperačním období [136]. Navíc naše výsledky potvrzují, že dobrá autonomní regulace u KAR, především přímé protizánětlivé působení nervu vagu na nikotinových acetylcholinových receptorech makrofágů, časně blokuje zvýšené uvolnění prozánětlivých cytokinů do cirkulace [1, 2, 17, 18]. IL-6 v porovnání s CRP tedy časněji identifikuje pacienty s výraznější prozánětlivou odpovědí. Naše poznatky korelují s pracemi zabývajícími se predikcí pooperačního průběhu, kde byl IL-6 potvrzen jako časných marker (24 hodiny od inzultu) možných pooperačních komplikací [141].

Tato práce ukázala vyšší výskyt pooperačních komplikací u pacientů ve skupině NKAR. Navíc NKAR pacienti měli signifikantně více komplikací, které jsou úzce spjaté s autonomní nervovou regulací (hypotenze vyžadující vazoaktivní léky a ileus). Vyšší potřeba léků k podpoře krevního oběhu u skupiny NKAR během anestezie a v pooperačním období ukazuje na jeden ze základních problémů pacientů s autonomní dysfunkcí, a to neschopnost udržet dostatečný systémový krevní tlak v perioperačním období. Hlavním mechanismem pro udržení stabilního krevního tlaku je baroreflex [16]. Snížená funkce baroreflexu úzce koreluje s celkovou autonomní dysfunkcí. Redukovaná HRV či snížená baroreflexová senzitivita (baroreflex sensitivity – BRS) byly potvrzeny jako nezávislé prediktory pooperační ischemie, infarktu myokardu, náhlé srdeční smrti a celkové morbidit v pooperačním období [119, 121, 142, 143]. V těchto citovaných

pracích bylo použito mnoho různých metod k zhodnocení HRV (triangulární index, fractal scaling exponent α_1 , BRS). Nicméně všechny tyto práce se shodují na významném vlivu autonomního nervového systému na kardiovaskulární homeostázu.

Ileus byl další pooperační komplikací, která byla signifikantně vyšší u pacientů s redukovanou HRV. Pooperační ileus prokazatelně zvyšuje pooperační morbiditu a vede k delší hospitalizaci u pacientů po kolorektální chirurgii. Patofyziologie ileozního stavu je komplexní a souvisí mimo jiné i s rozsahem chirurgického traumatu. Nicméně autonomní dysfunkce je prokázáný a významný faktor podílející se na jeho vzniku [144]. V této práci měli NKAR pacienti redukovanou jak HF složku (dominantně parasympatická vagová komponenta), tak LF složku (sympatická a parasympatická komponenta). Takto významně redukovaná HRV objektivizuje závažnou autonomní dysfunkci. Tato AD u skupiny NKAR, jež byla prokázána spektrální analýzou HRV, je v užším slova smyslu přímým zhodnocením autonomní dysfunkce kardiálních autonomních vláken. Předpokládá se však, že pacienti s verifikovanou kardiální autonomní dysfunkcí pomocí HRV mají do určité míry postiženy i ostatní autonomní nervová vlákna, tedy i ty inervující GIT [33]. Pacienti NKAR tedy byli již předoperačně predisponováni k poruchám motility GIT a perioperační stres byl jedním z faktorů, jež přispěl k častějšímu rozvoji ileozního stavu u pacientů s redukovanou HRV.

V naší práci se ukázala signifikantně delší hospitalizace jak na intenzivní péči, tak celkově v nemocnici u pacientů ve skupině NKAR. Toto zjištění souvisí s vyšším stupněm komplikací podle Clavien-Dindo klasifikace (stupeň \geq III), do kterého patří reoperace a orgánová selhání, u pacientů NKAR. Výsledky naší studie korelují s pracemi, ve kterých byla redukovaná HRV potvrzena jako prediktor protražované hospitalizace na intenzivní péči u pacientů po kardiochirurgické operaci a operaci na abdominální aortě [118, 120, 145]. Nicméně i tyto práce obdobně jako studie zaměřené na pooperační komplikace používali různé metody analýzy HRV (fractal scaling exponent α_1 , index VLF, měření před a po operaci, záznam získaný z 24 hodinového měření).

Měření HRV bylo studováno jako metoda predikce dlouhodobé mortality. Ve studii autorů Filipovic et al vyšel index LF/HF < 2 spolu s pooperační elevací troponinu I jako nezávislý prediktor 1 roční mortality u pacientů, kteří podstoupily velkou nekardiochirurgickou operaci [122]. Stejní autoři hodnotili dvouroční mortalitu u těchto pacientů. Výsledkem jejich analýzy bylo, že index LF/HF < 2 spolu s anamnézou

sredečního selhání a věkem nad 70 let zůstal jako parametr predikce mortality [123]. Tato práce jako první poukazuje na možnost role HRV v posouzení celkových fyziologických rezerv pacientů, které jsou nezbytné nejen pro zvládnutí vlastního operačního inzultu, ale také pro zdárnou rekonvalescenci po propuštění z nemocnice. V našem měření jsme taktéž hodnotili index LF/HF, avšak námi naměřené hodnoty byly odlišné, navíc nebyla nalezena statistická rozdílnost mezi studovanými skupinami (s výjimkou lehu 1 – adaptivní pozice). Tento fakt může souviset s rozdílnou metodologií vlastního měření. V naší práci byl poměr LF/HF získán z měření během ortostatické zkoušky, při které dochází k ovlivnění jednotlivých frekvenčních pásem změnou polohy těla. Navíc nutno zdůraznit, že vlastní měření probíhalo den před operací v klidné místnosti. Filipovic et al získali index LF/HF z jedné pozice v lehu těsně před úvodem do celkové anestezie. Měření za statických podmínek a psychologický stres před operací mohou ovlivnit hodnoty LF a HF.

HRV je akceptovanou metodou, jak autonomní regulaci organismu objektivizovat [13, 21, 22, 33]. Autonomní dysfunkce je dnes uznávaným faktorem zhoršujícím perioperační průběh [5–7]. Nicméně zhodnocení HRV není stále součástí anesteziologické praxe. Příčinou je množství metod analýzy HRV (časová, frekvenční, geometrická analýza, metody entropie a fraktální analýzy), dále množství použitých indexů a jednotek (absolutní, logaritmické, standardizované jednotky). Navíc jsou rozdíly v délce a provedení samotného měření [21, 22]. Výsledkem tedy je, že dodnes neexistují všeobecně akceptovatelné normativní hodnoty HRV [146]. Navíc je nutné zdůraznit, že HRV je velmi citlivý biosignál, který má velkou interindividuální (věk, pohlaví, různá míra psychologického stresu při vyšetření) a intraindividuální (cirkadiální rytmus, požití jídla či kouření před měřením) variabilitu [22, 32, 35–45]. V naší práci jsme proto použili k měření HRV autonomní test – ortostatickou zkoušku, která zlepšuje senzitivitu vlastního měření, a tak nám lépe pomohla najít pacienty s autonomní dysfunkcí (NKAR) [33, 34]. K celkovému zhodnocení HRV jsme použili parametr TP, který reflektuje celkovou variabilitu. Hodnotu TP jsme posuzovali z konečné polohy (lehu 2), která odkrývá reálné autonomní rezervy pacientů tím, že po opětovném položení dojde k reflexnímu zesílení vagového tonu, který může být v první poloze (lehu 1) překryt zvýšeným psychologickým stresem. Vlastní hodnotu $TP < 200 \text{ ms}^2$, která identifikuje pacienty s výraznou autonomní neuropatií jsme zvolili dle prací prof. Opavského [33].

Za možná omezení naší práce lze považovat malý studovaný vzorek pacientů, zařazení jednoho centra, statistický rozdíl v krevní ztrátě mezi studovanými skupinami a měření CRP jen do 48 hodin, přestože jeho biologická dynamika na infarkt je delší.

4 Závěr

Význam autonomního nervového systému v perioperačním období je dnes potvrzeným faktem. Dobrá autonomní zdatnost je podkladem fyziologických rezerv organismu, jež jsou nezbytné pro úspěšné zvládnutí extrémní zátěžové situace, kterou představuje operační výkon. Na druhou stranu autonomní dysfunkce je jedním z podkladů horšího perioperačního průběhu, jež je charakterizován vyšší prozánětlivou systémovou odpovědí organismu na inzult, vyšším rizikem vzniku perioperačních komplikací a s nimi související delší hospitalizací.

Předoperační zhodnocení autonomních fyziologických rezerv pacientů měřením HRV je zásadní pro včasnou identifikaci rizikového pacienta. Tato metoda může ovlivnit rozhodování v perioperačním období a následně zlepšit celkový výsledek léčby. Výsledky měření HRV u vážně nemocných pacientů plánovaných k extenzivním výkonům mohou přispět k předoperační rozvaze o jejich fyziologických limitech a následně k diskuzi o rozsahu operačního výkonu. Pacienti s redukovanou HRV podstupující operaci jsou častěji ohroženi hemodynamickou nestabilitou v anestezii a vyžadují farmakologickou podporu oběhu a mohou tak profitovat z hemodynamického monitorování během anestezie. V pooperačním období by tyto pacienti měli být monitorováni v rámci intenzivní péče, protože byl u nich prokázán vyšší výskyt pooperačních komplikací.

Standardizované měření HRV během autonomní zátěže – ortostatické zkoušky v předoperačním období je citlivou metodou pro odkrytí reálných autonomních fyziologických rezerv pacientů. Tato metoda může přinést do rutinní klinické praxe cennou informaci o rizikovosti pacienta k operačnímu výkonu.

5 Souhrn

Název práce:

Role variability srdeční frekvence v predikci systémové zánětlivé odpovědi a perioperačních komplikací

Úvod:

Chirurgický inzult vede k poškození tkání a narušení dynamické rovnováhy vnitřního prostředí (homeostázy). Autonomní nervový systém (ANS) hraje zásadní roli v udržování homeostázy organismu. Měření variability srdeční frekvence (heart rate variability – HRV) je akceptovanou neinvazivní metodou k zhodnocení autonomní nervové regulace. Kolorektální resekce vedou k výrazné systémové zánětlivé odpovědi a jsou spojeny s vysokou perioperační morbiditou a mortalitou. Zachovalá autonomní regulace je podkladem adekvátních fyziologických rezerv organismu a dobré reaktivity na rozličné inzulty během perioperačního období.

Cíle práce:

Primárním cílem práce bylo zjistit, zda předoperačně měřená variabilita srdeční frekvence může identifikovat pacienty s vysokou systémovou zánětlivou odpovědí na operační inzult objektivizovanou hladinami C-reaktivního proteinu (CRP) a interleukinu 6 (IL-6) do 48 hodin od začátku operace. Sekundárním cílem bylo zhodnotit roli HRV v predikci užití vazoaktivních látek během anestezie, rozvoje pooperačních komplikací a délky hospitalizace na intenzivní péči a celkové hospitalizace v nemocnici.

Materiál a metoda:

Tato prospektivní observační studie probíhala od února 2015 do prosince 2016 ve fakultní nemocnici v Ostravě. Do této práce jsme zařadili 65 pacientů, kteří měli podstoupit plánovanou kolorektální resekci. Závěrečnou analýzu podstoupilo 53 subjektů. HRV byla měřena spektrální analýzou během ortostatické zkoušky den před operací. Pacienti byli rozděleni dle HRV do dvou skupin: KAR (s kardiální autonomní reaktivitou, n = 23) a NKAR (bez kardiální autonomní reaktivity, n = 30). Sérové koncentrace CRP a IL-6 byly vyšetřeny v časových intervalech 0, 12 (pouze IL-6), 24 a 48 hodin od začátku operace. Pooperační komplikace byly hodnoceny dle Clavien-Dindo klasifikace.

Výsledky:

KAR a NKAR se lišily v hladinách CRP v T_0 ($6,5 \pm 5,1$ mg/l vs. $16,4 \pm 23,2$ mg/l, $p < 0,05$), T_{24} ($70,5 \pm 33,6$ mg/l vs. $95,7 \pm 49,1$ mg/l, $p < 0,05$), T_{48} ($103,1 \pm 42,4$ mg/l vs. $159,0 \pm 63,4$ mg/l, $p < 0,001$) a IL-6 v T_{12} ($79,3 \pm 42,2$ pg/ml vs. $248,2 \pm 285,2$ pg/ml, $p < 0,05$), T_{24} ($68,0 \pm 28,0$ pg/ml vs. $239,6 \pm 245,8$ pg/ml, $p < 0,001$) a T_{48} ($39,5 \pm 18,4$ pg/ml vs. $195,5 \pm 162,9$ pg/ml, $p < 0,0001$). Vazoaktivní látky byly použity během anestezie častěji u NKAR skupiny ($n = 21$ vs. $n = 4$; $p < 0,001$) a více NKAR pacientů mělo alespoň jednu pooperační komplikaci v porovnání s KAR ($n = 19$ vs. $n = 4$; $p < 0,01$). Navíc ve skupině NKAR byly častěji zastoupeny vážnější komplikace (Clavien-Dindo \geq stupeň III $n = 6$ vs. $n = 0$; $p < 0,05$). Mezi skupinami byl prokázán signifikantní rozdíl ve dvou podskupinách komplikací: hypotenze vyžadující vazoaktivní léky (NKAR: $n = 10$ vs. KAR: $n = 0$; $p < 0,01$) a ileus (NKAR: $n = 11$ vs. KAR: $n = 2$; $p < 0,05$). Byly nalezeny signifikantní rozdíly v délce pobytu na intenzivní péči (KAR: $2,6 \pm 0,7$ dnů vs. NKAR: $5,7 \pm 3,5$ dnů; $p < 0,0001$) a v celkové době hospitalizace v nemocnici (KAR: $7,2 \pm 1,7$ dnů vs. NKAR: $12,2 \pm 5,6$ dnů; $p < 0,0001$).

Závěr:

Předoperační hodnocení HRV během ortostatické zkoušky je objektivní a užitečné vyšetření k identifikaci pacientů s nízkými autonomní fyziologickými rezervami, kteří vykazují perioperačně vysokou systémovou zánětlivou odpověď, potřebují vazoaktivní léky pro podporu oběhu v anestezii, mají vyšší výskyt pooperačních komplikací a vyžadují delší hospitalizaci.

Klíčová slova:

variabilita srdeční frekvence, autonomní dysfunkce, systémová zánětlivá odpověď, perioperační komplikace, kolorektální chirurgie

6 Summary

Title:

Role of heart rate variability in prediction of systemic inflammatory response and perioperative complications

Background:

Surgical trauma leads to tissue injury and disturbance of the dynamic balance of the internal environment of the organism (homeostasis). The autonomic nervous system (ANS) plays an important role in the maintenance of homeostasis. Measurement of heart rate variability (HRV) is an accepted non-invasive method for evaluation of the autonomic nervous regulation. Colorectal resection leads to high systemic inflammatory response and is associated with an increased perioperative morbidity and mortality. Preserved autonomic regulation is the basis for adequate physiological reserves of the organism and better reactivity to various insults during the perioperative period.

Aim:

The primary aim of the study was to determine, whether pre-operatively measured heart rate variability is able to identify patients with a high systemic inflammatory response to surgical injury, objectivized by levels of C-reactive protein (CRP) and Interleukin (IL-6) obtained within 48 hours of starting the surgical procedure. The secondary aim was to evaluate the role of HRV in the prediction of use of vasoactive drugs during anaesthesia, development of postoperative complications, intensive care unit length of stay (ICU-LOS) and hospital length of stay (H-LOS).

Methods:

The prospective observational study was performed between February 2015 and December 2016 at the University Hospital Ostrava. We enrolled a total of 65 patients scheduled for elective colorectal surgery. Final statistical analysis was performed in 53 subjects. Spectral analysis of HRV was measured preoperatively, during orthostatic load one day before surgery. The patients were divided according to the HRV results into two groups: CAR (with cardiac autonomic reactivity, n = 23) and NCAR (without cardiac autonomic reactivity, n = 30). Serum levels of CRP and IL-6 were obtained 0, 12 (only

IL-6), 24 and 48 hours since the beginning of the surgery. Complications were defined according to the Clavien-Dindo classification.

Results:

CAR and NCAR were significantly different in the levels of CRP at T₀ (6.5 ± 5.1 mg/L vs. 16.4 ± 23.2 mg/L, $p < 0.05$), T₂₄ (70.5 ± 33.6 mg/L vs. 95.7 ± 49.1 mg/L, $p < 0.05$), T₄₈ (103.1 ± 42.4 mg/L vs. 159.0 ± 63.4 mg/L, $p < 0.001$), and IL-6 at T₁₂ (79.3 ± 42.2 pg/mL vs. 248.2 ± 285.2 pg/mL, $p < 0.05$), T₂₄ (68.0 ± 28.0 pg/mL vs. 239.6 ± 245.8 pg/mL, $p < 0.001$), and T₄₈ (39.5 ± 18.4 pg/mL vs. 195.5 ± 162.9 pg/mL; $p < 0.0001$). Vasoactive drugs were used during anaesthesia more frequently in the NCAR group ($n = 21$ vs. $n = 4$; $p < 0.001$), and more NCAR patients had at least one postoperative complication when compared to the CAR group ($n = 19$ vs. $n = 4$; $p < 0.01$). Furthermore, the NCAR patients presented with more serious complications (Clavien-Dindo \geq grade III $n = 6$ vs. $n = 0$; $p < 0.05$) There were significant differences between groups concerning two specific subgroups of complications: hypotension requiring vasoactive drugs (NCAR: $n = 10$ vs. CAR: $n = 0$; $p < 0.01$) and ileus (NCAR: $n = 11$ vs. CAR: $n = 2$; $p < 0.05$). Significant differences in ICU-LOS (NCAR: 5.7 ± 3.5 days vs. CAR: 2.6 ± 0.7 days; $p < 0.0001$) and H-LOS (NCAR: 12.2 ± 5.6 days vs. CAR: 7.2 ± 1.7 ; $p < 0.0001$) were found.

Conclusion:

Pre-operative HRV assessment during orthostatic load is an objective and useful technique for identifying patients with low autonomic physiological reserves who have perioperatively high systemic inflammatory response, need vasoactive drugs to support circulation during anaesthesia, have a higher incidence of postoperative complications, and require longer hospitalization.

Keywords:

heart rate variability, autonomic dysfunction, systemic inflammatory response, perioperative complications, colorectal resection

7 Literatura

1. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420(6917):853-859.
2. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest*. 2007;117(2):289–296.
3. Vinik AI. The conductor of the autonomic orchestra. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012; 3:71.
4. Marik PE, Flemmer M. The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(4):801-8.
5. Mazzeo AT, La Monaca E, Di Leo R, et al. Heart rate variability: a diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(7):797-811.
6. Mustafa HI, Fessel JP, Barwise K, et al. Dysautonomia: perioperative implications. *Anesthesiology*. 2012;116(1):205-215.
7. McGrane S, Atria NP, Barwise JA. Perioperative implications of the patient with autonomic dysfunction. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27(3):365-370.
8. Billman GE. Heart rate variability – a historical perspective. *Front Physiol*. 2011; 2:1-13.
9. Ernst, G. History of Heart Rate Variability. In: Ernst, G. Heart rate variability. 1st ed. London: Springer; 2014. p. 3–8. ISBN 978-1-4471-4308-6.
10. Hon EH, Lee ST. The fetal electrocardiogram. 3. Display techniques. *Am J Obstet Gynecol*. 1965; 91:56-60.
11. Axelrod S, Lishner M, Oz O, et al. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron*. 1987; 45:202-206.
12. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59(4):256-262.
13. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability, standard of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-381.
14. Ernst, G. The autonomic nervous system. In: Ernst, G. Heart rate variability. 1st ed. London: Springer; 2014. p. 27–47. ISBN 978-1-4471-4308-6.

15. Cardinali DP. Autonomic nervous system. Basic and clinical aspects. 1st ed. Springer; 2017. ISBN 978-3-319-57570-4.
16. Wehrwein E, Joyner M. Regulation of blood pressure by the arterial baroreflex and autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2013; 117:89-102.
17. Pavlov V.A., Wang H., Czura C.J., Friedman S.G., Tracey K.J. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med.* 2003; 9:125-134.
18. Kenney MJ, Ganta CK. Autonomic nervous system and immune system interactions. *Compr Physiol.* 2014;4(3):1177-1200.
19. Pongratz G, Straub RH. The sympathetic nervous response in inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(6):504.
20. Malliani, A., Montano, N., Pagani, M. Physiological background of heart rate variability. *Cardiac Electrophysiol. Rev.* 1997; 3:343-346.
21. Javorka, K., Salinger, J. Hodnotenie variability frekvencie srdca. In Javorka, K. Variabilita frekvencie srdca. Martin: Vydavateľstvo Osveta, 2008, p. 39–65. ISBN 978-80-8063-269-4.
22. Ernst, G. Methodological Issues. In Ernst, G. Heart rate variability. Springer, 2014, p. 51–118. ISBN 978-1-4471-4308-6.
23. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol.* 1991;67(2):199-204.
24. Malliani A, Pagani M, Lombardi F. Physiology and clinical implications of variability of cardiovascular parameters with focus on heart rate and blood pressure. *Am J Cardiol.* 1994;73(10):3C-9C.
25. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanism underlying very-low frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation.* 1998;98(6):547-55.
26. Serrador JM, Finlayson HC, Hughson RL. Physical activity is a major contributor to the ultra low frequency components of heart rate variability. *Heart.* 1999;82(6): e9.
27. Kop WJ, Stein PK, Tracy RP, Barzilay JI, Schulz R, Gottdiener JS. Autonomic nervous system and inflammation contribute to the increased cardiovascular mortality risk associated with depression. *Psychosom Med.* 2010;72(7):626-35.
28. Godin PJ, Buchman TG. Uncoupling of biological oscillators: a complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med.* 1996;24(7):1107-1116.

29. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1993;88(3):927-34.
30. Sloan RP, Shapiro PA, Bagiella E, Myers MM, Bigger JT, Steinman RC, Gorman JM. Brief interval heart rate period variability by different methods of analysis correlates highly with 24 h analyses in normals. *Biol Psychol*. 1994;38(2-3):133-42.
31. Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA. The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *Int J Cardiol*. 2005;103(3):238-47.
32. Delaney JP, Brodie DA. Effects of short-term psychological stress on the time and frequency domains of heart rate variability. *Percept Mot Skills*. 2000; 91:515-524.
33. Opavský J. Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie. Klinické aspekty a diagnostika. 1. vydání. Praha: Galén; 2002, ISBN 8072621947.
34. Howorka K, Pumpřla J, Jirkovská A, Lacigova S, Nolan J. Modified orthostatic load for spectral analysis of short-term heart rate variability improves the sensitivity of autonomic dysfunction assessment. *J Diabetes Complications*. 2010;24(1):48-54.
35. Stein P, Kleiger R, Rottman J. Differing effects of age on heart rate variability in man and woman. *Am J Cardiol*. 1997; 80:302-305.
36. Acharya UR, Kannathal N, Sing OW, Ping LY, Chua T. Heart rate analysis in normal subjects of various age groups. *Biomed Eng Online*. 2004;3(1):24.
37. Giuliani A, Piccirillo G, Marigliano V, Colosimo A. A nonlinear explanation of aging-induced changes in heartbeat dynamics. *Am J Physiol*. 1998;275:H1455-61.
38. Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J, Wiegand UK, Brandes A, Kluge N, Katus HA. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003; 14:791-799.
39. Stein PK, Freedland KE, Skala JA, Carney RM, Davila-Roman V, Rich MW, Kleiger RE. Heart rate variability is independent of age, gender, and race in congestive heart failure with a recent acute exacerbation. *Am J Cardiol*. 1997 a; 15:511-2.
40. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: Relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31:593-601.

41. Liu CC, Kuo TB, Yang CC. Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(5):H2188-93.
42. Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, Van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Europ Heart J*. 1998; 19:1334-1341.
43. Evans JM, Ziegler MG, Patwardhan AR, Ott JB, Kim CS, Leonelli FM, Knapp CF. Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes. *J Appl Physiol*. 2001; 91:2611-8.
44. Saeki Y, Atogami F, Rakahashi K, Yoshizawa T. Reflex control of autonomic function induced by posture change during the menstrual cycle. *J Auton Nerv Syst*. 1997; 66:69-74.
45. Guo YF, Stein PK. Circadian rhythm in the cardiovascular system: considerations in non-invasive electrophysiology. *Card Electrophysiol Rev*. 2002;6(3):267-72.
46. Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983; 54(4):961-6.
47. Denver JW, Reed SF, Porges SW. Methodological issues in the quantification of respiratory sinus arrhythmia. *Biol Psychol*. 2007;74(2):286-94.
48. Shah DC, Haissaguerre N, Jais P. Toward a mechanism-based understanding of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12(5):600-1.
49. Chen PS, Tan AY. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007;4: S61-4.
50. Corino VD, Cygankiewicz I, Mainardi LT, Stridh M, Vasquez R, Bayes deLuna A, Holmqvist F, Zareba W, Platonov PG. Association between atrial fibrillatory rate and heart rate variability in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013; 18:41-50.
51. Lin JL, Chan HL, Du CC, Lin IN, Lai CW, Lin KT, Wu CP, Tseng YZ, Lien WP. Long-term beta-blocker therapy improves autonomic nervous regulation in advanced congestive heart failure: a longitudinal heart rate variability study. *Am Heart J*. 1999; 137:658-65.
52. Lampert R, Ickovics JR, Viscoli CJ, Horwitz RJ, Lee FA. Effects of propranolol on recovery of heart rate variability following acute myocardial infarction and relation to outcome in the Beta Blocker Heart Attack Trial. *Am J Cardiol*. 2003; 91:137-142.
53. Girgis I, Chakko S, de Marchena E, Jara C, Diaz P, Castellanos A, Myerburg RJ.

- Effect of clonidine on heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1998;82(3):335-7.
54. Yu HP, Hseu SS, Yien HW, Teng YH, Chan KH. Oral clonidin premedication preserves heart rate variability for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(2):185-90.
 55. Wodey E, Senhadji L, Pladys P, Carre F, Ecoffey C. The relationship between expired concentration of sevoflurane and sympathovagal tone in children. *Anesth. Analg.* 2003; 97:377-382.
 56. Jeanne M, Logier R, Tavernier B. Effect of General Anesthesia on Heart Rate Variability. In Kamath, MV, Watanabe MA, Upton ARM. *Heart Rate Variability Signal Analysis: Clinical Applications.* CRC Press, 2013, p. 241–261. ISBN 978-1-4398-4980-4.
 57. Singer P, Shapiro H, Theilla M, Anbar R, Singer J, Cohen J. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanism and integrative perspective. *Intensive Care Med.* 2008;34(9):1580-92.
 58. Mozaffarian D, Stein PK, Prineas RJ, Siscovick DS. Dietary fish and omega-3 fatty acid consumption and heart rate variability in US adults. *Circulation.* 2008; 117:1130-7.
 59. Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of „complexity“ and aging potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA.* 1992; 267:1806-9.
 60. Goldberger AL. Fractal variability versus pathological periodicity: complexity loss and stereotypy in disease. *Perspect Biol Med.* 1997; 40:543-61.
 61. Ernst, G. Clinical Studies and Applications. In Ernst, G. *Heart rate variability.* Springer, 2014, p. 149–316. ISBN 978-1-4471-4308-6.
 62. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J med.* 2015;372(14):1333-41.
 63. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloma JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust.* 1978; 2:52-53.
 64. Ernst, G. Cardiology. In Ernst, G. *Heart rate variability.* Springer, 2014, p. 157–206. ISBN 978-1-4471-4308-6.
 65. Frenneaux MP. Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *Heart.* 2004; 90:1248-55.

66. Inoue H, Zipes DP. Time course of denervation of efferent sympathetic and vagal nerves after occlusion of the coronary artery in the canine heart. *Circ Res.* 1998; 62:1111-20.
67. Rubart M, Zipes DP. Mechanism of sudden cardiac death. *J Clin Invest.* 2005; 115:2305-15.
68. Vaseghi M, Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Prog CV Dis.* 2008; 50:404-19.
69. Manfrini O, Pizzi C, Trere D, Fontana F, Bugiardini R. Parasympathetic failure and risk of subsequent coronary events in unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2003;24(17):1560-6.
70. La Rovere MT, Bigger Jr JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998; 351:478-84.
71. Hayano J, Kiyono K, Struzik ZR, Yamamoto Y, Watanabe E, Stein PK, Watkins LL, Blumenthal JA, Carney RM. Increased non-gaussianity of heart rate variability predicts cardiac mortality after an acute myocardial infarction. *Front Physiol.* 2011; 2:65.
72. Laitio, T. Jalonen, J., Kuusela, T., Scheinin, H. The role of heart rate variability in risk stratification for adverse postoperative cardiac events. *Anesth Analg.* 2007; 105:1548–1560.
73. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;91(7):1936-43.
74. Pozzati A, Pancaldi LG, Di Pasquale G, Pinelli G, Bugiardini R. Transient sympathovagal imbalance triggers „ischemic“ sudden death in patients undergoing electrocardiographic Holter monitoring. *J Am Coll cardiol.* 1996;27(4):847-52.
75. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2481-8.

76. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly.* 2004;134(35-36):514-22.
77. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardio.* 2009;54(5):375-85.
78. Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1989; 64:1162-7.
79. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. *Circulation.* 1998; 98:1510-6.
80. Arora R, Krummerman A, Vijayaramana P, Rosengarten M, Suryadevara V, Lejemtel T, Ferrick KJ. Heart rate variability and diastolic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004; 27:299-303.
81. Guzzetti S, La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Borroni E, Mortara A, Malliani A. Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005; 26:357-62.
82. Stein PK, Pu Y. Heart Rate Variability in Congestive Heart Failure. In Kamath MV, Watanabe MA, Upton ARM. Heart rate variability (HRV) signal analysis clinical applications. CRC Press, 2013, p. 303-324. ISBN 978-1-4398-4980-4.
83. Jokinen V, Tapanainen JM, Seppanen T, Huikuri HV. Temporal changes and prognostic significance of measures of heart rate dynamics after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *Am J Cardiol.* 2003; 92:907-912.
84. Chobanian AV, et al; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206-52.
85. Julius S, Pascal AV, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation.* 1971;44(3):413-418.
86. Esler M, Jennings G, Lambert G. Noradrenaline release and the pathophysiology of primary human hypertension. *Am J Hypertens.* 1989; 2:140S-146S.

87. Anderson E, Sinkey C, Lawton W, Mark A. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension*. 1989; 14:177-183.
88. de Champlain J. Pre – and postsynaptic adrenergic dysfunctions in hypertension. *J Hypertens Suppl*. 1990;8(7): S77-85.
89. Millar PJ, McGowan CL, McCartney N. Effects of Exercise Training on Heart Rate Variability in Patients with Hypertension. In Kamath, MV, Watanabe MA, Upton ARM. *Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis: Clinical Applications*. CRC Press, 2013, p. 165–184. ISBN 978-1-4398-4980-4.
90. 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.
91. DiBona GF. The sympathetic nervous system and hypertension: Recent developments. *Hypertension*. 2004; 43:147-150.
92. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens*. 2000; 13:995-1055.
93. Head GA. Baroreflexes and cardiovascular regulation in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;26 Suppl 2: S7-16.
94. Liao D, Cai J, Barnes RW, Tyroler HA, Rautaharju P, Holme I, Heiss G. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: The ARIC study. *Am J Hypertens*. 1996;9(12 Pt 1):1147-56.
95. 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(6):1106-1111.
96. Guzzetti S, Dassi S, Balsama M, Ponti GB, Pagani M, Malliani A. Altered dynamics of the circadian relationship between systemic arterial pressure and cardiac sympathetic drive early on in mild hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 1994;86:209-215.
97. Metelka R. Heart rate variability – current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014;158(3):327-338.
98. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-397.
99. Oakley I, Emond L. Diabetic cardiac autonomic neuropathy and anesthetic management: review of the literature. *AANA J*. 2011;79(6):473-479.

100. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser, RE, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathies – a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;4:956-62.
101. Ziegler D, Zentai C, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Meisinger C, Lowel H; KORA Study Group. Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(4):153-9.
102. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, Heiss G; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*. 2005;28(3):668-74.
103. Karayannis G, Giamouzis G, Cokkinos DV, Skoularigis J, Triposkiadis F. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10:747-65.
104. Ewing DJ. Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy. *Clin Sci Mol Med*. 1978;55:321-327.
105. Comi G, Sora MG, Bianchi A, Bontempi B, Gianoglio P, Cerutti S, Micossi P, Canal N. Spectral analysis of short-term heart rate variability in diabetic patients. *J Auton Nerv Syst*. 1990;30:S45-S49.
106. Javorka M, Javorková J, Tonhajzerová I, Javorka K. Parasympathetic versus sympathetic control of the cardiovascular system in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2005;25(5):270-4
107. Javorka K., Javorka M, Javorková J. Variabilita frekvencie srdca a diabetes mellitus. In Javorka, K. Variabilita frekvencie srdca. Vydavateľstvo Osveta, 2008, p. 124 – 133. ISBN 978-80-8063-269-4.
108. Ernst, G. Diabetes. In Ernst, G. Heart rate variability. Springer, 2014, p.289 – 297. ISBN 978-1-4471-4308-6.
109. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology*. 1989;70(4):591-597.
110. Schmidt H, Hoyer D, Wilhelm J, et al. The alteration of autonomic function in multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Clin*. 2008;24(1):149-163.
111. Gang Y, Malik M. Heart rate variability in critical care medicine. *Curr Opin Crit*

- Care 2002;8:371-5.
112. Pontet J, Contreras P, Curbelo A, Medina J, Noveri S, Bentancourt S, Migliaro ER. Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients. *J Crit Care.* 2003;18(3):156-63.
 113. Wehrwein EA, Joyner MJ. Regulation of blood pressure by the arterial baroreflex and autonomic nervous system. In Buijs RM, Swaab DF. *Autonomic Nervous System.* Elsevier, 2013, p. 89 – 102. ISBN 9780444534910.
 114. Huang CJ, Kuok CH, Kuo TBJ, Hsu YW, Tsai PS. Pre-operative measurement of heart rate variability predicts hypotension during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2006;50:542-548.
 115. Hanss R, Renner J, Ilies C, Moikow L, Buell O, Steinfath M, Scholz J, Bein B. Does heart rate variability predict hypotension and bradycardia after induction of general anaesthesia in high risk cardiovascular patients ? *Anaesthesia.* 2008;63:129-135.
 116. Hanss R, Bein B, Francksen H, Scherkl W, Bauer M, Doerges V, Steinfath M, Scholz J, Tonner P. Heart rate variability – guided prophylactic treatment of severe hypotension after subarachnoid block for elective cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2006;104:635-643.
 117. Hanss R, Bein B, Ledowski T, Lehmkuhl M, Ohnesorge H, Scherkl W, Steinfath M, Scholz J, Tonner P. Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2005;102:1086-1093.
 118. Laitio TT, Huikuri HV, Kentala ES, Makikallio TH, Jalonen JR, Helenius H, Sariola-Heinonen K, Yli-Mayry S, Scheinin H. Correlation properties and complexity of perioperative RR-interval dynamics in coronary artery bypass surgery patients. *Anesthesiology.* 2000;93:69–80.
 119. Laitio TT, Makikallio TH, Huikuri HV, Kentala ES, Uotila P, Jalonen JR, Helenius H, Hartiala J, Yli-Mayry S, Scheinin H. Relation of heart rate dynamics to the occurrence of myocardial ischemia after coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 2002;89:1179–1181.
 120. Wu ZK, Vikman S, Laurika J, Pehkonen E, Iivainen T, Huikuri H, Tarkka M. Nonlinear heart rate variability in CABG patients and the preconditioning effect. *Eur. J. Cardio. Thoracic. Surg.* 2005;28:109 – 113.
 121. Mamode N, Docherty G, Lowe G, et al. The role of myocardial perfusion scanning,

- heart rate variability and d-dimers in predicting the risk of perioperative cardiac complications after peripheral vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001;22(6):499-508.
122. Filipovic M, Jeger R, Probst C, et al. Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictor of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients a risk of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(10):1767-1776.
 123. Filipovic M, Jeger R, Girard T. Predictors of long-term mortality and cardiac events in patients with known or suspected coronary artery disease who survive major non-cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2005;60(1):5-11.
 124. Schmidt HB, Werdan K, Müller-Werdan U. Autonomic dysfunction in the ICU patient. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:314-22.
 125. Schmidt H, Hoyer D, Hennen R, et al. Autonomic dysfunction predicts both 1- and 2- month mortality in middle-aged patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med.* 2008;36(3):967-70.
 126. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–810.
 127. Mayr, F. B., Yende, S., Angus, D. C. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):4–11.
 128. Buchan CA, Bravi A, Seely AJ. Variability analysis and the diagnosis, management, and treatment of sepsis. *Curr Infect Dis Rep.* 2012;14(5):512-21.
 129. Papaioannou VE, Dragoumanis C, Theodorou V, Gargaretas C, Pneumatikos I. Relation of heart rate variability to serum levels of C-reactive protein, interleukin 6, and 10 in patients with sepsis and septic shock. *J Crit Care.* 2009;24(4):625.e1-7.
 130. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-213.
 131. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187-196.
 132. Howorka K, Pumplrla J, Schabmann A. Optimal parameters of short-term heart rate spectrogram for routine evaluation of diabetic cardiovascular autonomic

- neuropathy. *J Auton Nerv Syst.* 1998;69(2-3):164-172.
133. Haensel A, PJ Mills, Nelesen RA, Ziegler MG, Dimsdale JE. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular disease. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33(10):1305-12.
 134. Pastorino U, Morelli D, Leuzzi G, Giasabella M, Suatoni P, Taverna F, Bertocchi E, Boeri M, Sozzi G, Cantarutti A, Corrao G. Baseline and postoperative C-reactive protein levels predict mortality in operable lung cancer. *Eur J Cancer.* 2017;79:90-97.
 135. Esmon CT. The impact of the inflammatory response on coagulation. *Thromb Res.* 2004;114(5-6):321-7.
 136. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: A systematic review. *Surgery.* 2015;157(2):362-80.
 137. Watt DG, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. Enhanced recovery after surgery: which components, if any, impact on the systemic inflammatory response following colorectal surgery ? A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(36):e1286.
 138. Gans SL, Atema JJ, van Dieren S, Groot Koerkamp B, Boermeester MA. Diagnostic value of C-reactive protein to rule out infectious complications after major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(7):861-73.
 139. Adamina M, Steffen T, Tarantino I, Beutner U, Schmied BM, Warschkow R. Meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein for infectious complications in abdominal surgery. *Br J Surg.* 2015;102(6):590-8.
 140. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg* 2015;102:462-79.
 141. Rettig TC, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EM, Noordzij PG. Postoperative interleukin-6 level and early detection of complications after elective major abdominal surgery. *Ann Surg.* 2016;263(6):1207-12.
 142. Scheffler P, Muccio S, Egiziano G, et al. Heart rate variability exhibits complication-dependent changes postsurgery. *Angiology.* 2013;64(8):597-603.
 143. Toner A, Jenkins N, Ackland G. Baroreflex impairment and morbidity after major surgery. *Br J Anaesth.* 2016;117(3):324-331.

144. Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg.* 2000;87:1480-1493.
145. Stein P, Schmieg R, El-Fouly A, et al. Association between heart rate variability recorded day 1 and length of stay in abdominal aortic surgery patients. *Crit Care Med.* 2001;29(9):1738-1743.
146. Nunan D, Sandercock GR, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33(11):1407-1417.

8 Seznam obrázků, grafů a tabulek

Obr. 1 Schéma protizánětlivého reflexu nervu vazu.	13
Obr. 2 Schéma autonomní nervové regulace kardiovaskulárního systému.	14
Obr. 3 Diagnostický systém DiANS PF8	37
Obr. 4 Ortostatická zkouška.....	38
Obr. 5 CONSORT flow diagram	43
Tabulka 1 Clavien-Dindo klasifikace chirurgických komplikací.....	42
Tabulka 2 Předoperační charakteristiky pacientů (1. část).....	44
Tabulka 3 Předoperační charakteristiky pacientů (2. část).....	45
Tabulka 4 Parametry spektrální analýzy HRV během ortostatické zkoušky	46
Tabulka 5 Intraoperační charakteristiky	47
Tabulka 6 Pooperační komplikace dle Clavien-Dindo klasifikace; délka hospitalizace	50
Tabulka 7 Druhy pooperačních komplikací zaznamenaných ve studii	51
Graf 1 Typický graf spektrální analýzy HRV při ortostatické zkoušce u pacientů KAR	39
Graf 2 Typický graf spektrální analýzy HRV při ortostatické zkoušce u pacientů NKAR	40
Graf 3 Box plot koncentrací CRP mezi skupinami KAR a NKAR v čase	48
Graf 4 Box plot koncentrací IL-6 mezi skupinami KAR a NKAR v čase.....	49

9 Seznam publikací a přednášek autora

9.1. Práce související s tématem disertační práce

Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v časopisech s impakt faktorem

Reimer P, Máca J, Szturz P, Jor O, Kula R, Ševčík P, Burda M, Adamus M. Role of heart-rate variability in preoperative assessment of physiological reserves in patients undergoing major abdominal surgery. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:1223–31. (IF 2,200)

Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v recenzovaných časopisech

Reimer P, Káňová M, Máca J, Ševčík P, Burda M, Adamus M. Vztah variability srdeční frekvence a perioperační systémové zánětlivé odpovědi. *Anest Intenziv Med.* (přijato k publikování 2017)

Přehledové vědecké publikace uveřejněné v recenzovaných časopisech

Reimer P, Adamus M, Sklienka P, Ševčík P. Předoperační vyšetření autonomního nervového systému měřením variability srdeční frekvence jako metoda predikace perioperačního průběhu. *Anest Intenziv Med.* 2015;26(3):137 – 145.

Publikovaná abstrakta

Reimer P. Posouzení perioperačního průběhu na podkladě variability srdeční frekvence. *Novinky v anesteziologii a intenzivnej medicíně 2015*, s. 203 – 208. ISBN 978-80-89721-06-1.

Přednášky přednesené na veřejných odborných fórech

Reimer P. Variabilita pulsové frekvence jako metoda stratifikace anesteziologického rizika a rizika v intenzivní péči. Konference vědeckých prací studentů DSP LF UP, 9. – 10. 9. 2014, Olomouc.

Reimer P. Heart rate variability. Colours of Sepsis, 27 - 30. 1. 2015, Ostrava.

Reimer P. Posouzení perioperačního průběhu na podkladě variability srdeční frekvence. 22. kongres slovenských anesteziológov s medzinárodnou účasťou, 20. - 22.5. 2015, Piešťany.

Reimer P. Zhodnocení anesteziologického rizika na podkladě variability srdeční frekvence. 2. martinsko – ostravské dni anestéziológie a intenzívnej medicíny, 22. – 23. 10. 2015, Martin.

Reimer P. Zdatnost autonomní nervové regulace určuje vše – i zvládnutí kritického stavu. Colours of Sepsis, 7. – 10. 2. 2017, Ostrava.

9.2. Práce nevztahující se k tématu disertační práce

Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v časopisech s impakt faktorem

Maca J, Holub M, Bursa F, Ihnat P, Reimer P, Svagera Z, Burda M, and Sevcik P. Alarmins as biomarkers of gastrointestinal surgical injury – a pilot study. APMIS. (**IF 1,795**) (přijato k publikování 2017)

Přehledové vědecké publikace uveřejněné v časopisech s impakt faktorem

Máca J, Sklienka P, Reimer P, a Holub M. Nová definice sepse (Sepsis-3): cíle, přednosti a kontroverze. Epidemiologie Mikrobiologie Imunologie. (**IF 0,500**) (přijato k publikování 2017)

Publikovaná abstrakta

Maca J, Ihnat P, Peteja M, Jor O, Reimer P, Burda M, Sevcik P. Injury caused by colorectal surgery: the role of proteins S100A. 38th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, March 20–23, 2018, Brussels. (přijato k publikování 2018).

Přednášky přednesené na veřejných odborných fórech

Reimer, P. Ketamin trochu jinak. Colours of Sepsis, 26. – 29. 1. 2016, Ostrava.

10 Přílohy

Příloha 1 Informovaný souhlas se zařazením do studie



FAKULTNÍ NEMOCNICE OSTRAVA
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba, Česká republika



Číslo grantu nebo výzkumného projektu: **xxxx** Verze: **1** Ze dne: _____

Informovaný souhlas pacienta(tky) s účastí v grantu nebo výzkumném projektu

Předoperační měření variability srdeční frekvence u pacientů podstupujících plánovaný rozsáhlý operační výkon v dutině břišní.

Vážená paní, Vážený pane,

dovolujeme si Vás požádat o zvážení Vaší účasti v grantu nebo výzkumném projektu. Vzhledem k tomu, že jako svéprávný jedinec se podílíte významným způsobem na diagnostickém a léčebném postupu navrženém u Vaší osoby, máte právo se svobodně rozhodnout o dalším navrhovaném postupu a máte nezadatelné právo být před Vaším rozhodnutím o těchto postupech podrobně informován(a).

Je velmi důležité, abyste si pečlivě přečetl(a) následující text a Váš případný souhlas s účastí v projektu zvážil(a). Pokud se rozhodnete do grantu nebo výzkumného projektu nevstoupit, budete nadále léčen(a) dosud běžně používanými postupy, které jsou uvedeny níže, přitom Vaše neúčast v projektu neovlivní dostupnost běžně dostupné léčby.

Stručný laický popis současné léčby nebo diagnostiky, jejich alternativy, důvod provádění grantu nebo výzkumného projektu:

Předoperační měření variability srdeční frekvence je doplňkovým vyšetřením, které není součástí standardních předoperačních vyšetření. Toto neinvazivní vyšetření zhodnotí funkci autonomního nervového systému, který je zodpovědný za udržování stálosti vnitřního prostředí (homeostázy). Předpokládá se, že rozsáhlé operační výkony mohou tuto rovnováhu narušovat. Zjištění dysfunkce autonomního nervového systému umožní identifikovat rizikové pacienty s možným komplikovaným perioperačním průběhem.

Stručný laický popis grantu nebo výzkumného projektu:

Cílem tohoto výzkumného projektu je identifikovat pacienty s dysfunkcí autonomního nervového systému, tedy pacienty potenciálně rizikové, kteří mohou během operace potřebovat podporu oběhu vasoaktivními látkami a délka pooperační hospitalizace může být prodloužena. Budou sledovány parametry oběhu během anestezie a standardizovaná kritéria hodnotící pooperační průběh.

Postup řešení u konkrétního pacienta:

Den před operací bude pacient seznámen s výzkumným projektem, po souhlasném stanovisku a podepsání informovaného souhlasu bude pacientovi na vyšetřovně standardního oddělení natočeno EKG v délce 15 minut. Z tohoto EKG záznamu bude na základě platných doporučení zhodnocena variabilita srdeční frekvence.

Předpokládaný přínos pro pacienta, význam grantu nebo výzkumného projektu pro vědecké poznání:

V případě potvrzení hypotézy, že snížená variabilita srdeční frekvence a tedy i funkce autonomního nervového systému vede k oběhové nestabilitě v průběhu operačního výkonu a následně delší hospitalizaci, lze poté u takto

Číslo grantu nebo výzkumného projektu: **xxxx** Verze: **1** Ze dne: _____

předem identifikovaných pacientů provést preventivní léčebná opatření vedoucí ke zlepšení perioperačního průběhu.

Možné komplikace:

Při standardním točení EKG záznamu nejsou možné komplikace známy.

Identifikační údaje pacienta(tky):

Příjmení:		Jméno:		Titul:		RČ:	
-----------	--	--------	--	--------	--	-----	--

Identifikační údaje zákonného zástupce, opatrovníka:

Příjmení:		Jméno:		Titul:		RČ:	
-----------	--	--------	--	--------	--	-----	--

Grant nebo výzkumný úkol:

Název:	Předoperační měření variability srdeční frekvence u pacientů podstupujících plánovaný rozsáhlý operační výkon v dutině břišní.
--------	--

Hlavní zkoušející:

Příjmení:	Reimer	Jméno:	Petr	Titul:	MUDr.
-----------	--------	--------	------	--------	-------

Zdravotnické pracoviště ve FN Ostrava:

KARIM FN Ostrava

Vysvětlující pohovor provedl:

--

datum, razítko a podpis lékaře

Prohlašuji, že mi byl náležitě objasněn důvod, předpokládaný prospěch, nežádoucí účinky, možná rizika a komplikace, které souvisejí s mou účastí v grantu nebo výzkumném projektu. Prohlašuji, že jsem byl(a) poučen(a) o možnosti, abych nepřijal účast v grantu nebo výzkumném projektu, a o tom, že mi bude v této situaci poskytnuta současná standardní léčba nebo diagnostika včetně jejich alternativ. Byl(a) jsem poučen(a) o tom, že grant nebo výzkumný projekt schválila Etická komise FN Ostrava, která bude nad průběhem projektu dohlížet.

Měl(a) jsem možnost zeptat se lékaře na všechno, co mě ve vztahu ke grantu nebo výzkumnému úkolu zajímá a obdržel(a) jsem vysvětlení, kterému jsem porozuměl(a). S mou účastí v grantu nebo výzkumném projektu souhlasím. Byl(a) jsem poučen(a), že mohu kdykoliv účast v grantu nebo výzkumném úkolu odvolat, a to i bez udání důvodu.

Souhlasím s publikací výsledků grantu nebo výzkumného úkolu. Byl(a) jsem poučen(a), že při publikaci výsledků bude dodržena anonymita mých osobních údajů. Svým podpisem dávám souhlas k nahlázení do zdravotnické dokumentace státním a jiným kontrolním orgánům (Státní ústav pro kontrolu léčiv, Etická komise).

Pokud se při řešení grantu nebo výzkumného projektu vyskytnou neočekávané komplikace, které vyžadují neodkladné provedení dalších výkonů nutných k záchraně mého života nebo zdraví, souhlasím, aby byly tyto výkony provedeny.

Pokud pacient není schopen psát, je přípustný ústní souhlas učiněný za přítomnosti alespoň dvou dalších osob (o udělení takového ústního souhlasu musí být pořízen písemný záznam).

V Ostravě dne: _____

podpis pacienta(tky), zákonného zástupce,
opatrovníka

Příloha 2 Registrace studie na ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System



ClinicalTrials.gov Protocol and Results Registration System (PRS) Receipt
Release Date: 02/27/2015

Preoperative Measurement of Heart Rate Variability as a Predictor of Postoperative Outcome

This study is currently recruiting participants.
Verified by University Hospital Ostrava, February 2015

Sponsor:	University Hospital Ostrava
Collaborators:	
Information provided by (Responsible Party):	University Hospital Ostrava
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT02375412

► Purpose

The purpose of the study is to confirm the hypothesis that a dysfunction of the autonomic nervous system could complicate the postoperative course in the patient undergoing surgery. Measurement of heart rate variability (HRV) is a non-invasive method for evaluation of the autonomic nervous system.

Condition	Intervention
Major Abdominal Surgery	Procedure/Surgery: Pre-operative measurement of heart rate variability

Study Type: Observational
Study Design: Case-Only, Prospective
Official Title: Preoperative Evaluation of Autonomic Nervous System by Heart Rate Variability as a Predictor of Postoperative Outcome in the Patient Undergoing Major Elective Abdominal Surgery

Further study details as provided by University Hospital Ostrava:

Biospecimen Retention: None Retained

Primary Outcome Measure:

- Pre-defined postoperative complications for up to 28 days after surgery [Time Frame: 24 months] [Designated as safety issue: No]

The followed postoperative complications include infectious, respiratory, cardiovascular, abdominal, renal complications, massive postoperative bleeding and preoperative death.

Secondary Outcome Measures:

- The length of hospitalization [Time Frame: 24 months] [Designated as safety issue: No]
Length of hospital stay will be obtained from the patient record.

Estimated Enrollment: 80

Study Start Date: February 2015

Estimated Primary Completion Date: December 2016
Estimated Study Completion Date: March 2017

Groups/Cohorts	Interventions
Pre-operative HRV group Pre-operative measurement of heart rate variability in patients undergoing elective major abdominal surgery.	Procedure/Surgery: Pre-operative measurement of heart rate variability Pre-operative measurement of heart rate variability in patients undergoing elective major abdominal surgery

Detailed Description:

The autonomic nervous system (ANS) plays an important role in the maintenance of systemic homeostasis. The homeostasis is modified continually by internal and external stimuli to which the autonomic nervous system modulates the response of organism by tight control on essential functions such as circulation, respiration, hormonal secretion and thermoregulation. Dysfunction of the autonomic nervous system could complicate the perioperative course in the patient undergoing surgery; therefore it should be considered as another risk factor during preoperative evaluation. Nowadays the evaluation of the autonomic nervous system function like a tool for prediction postoperative outcome is not considered in daily anaesthesiology practice. Measurement of heart rate variability (HRV) is a method for evaluation the autonomic nervous system function. It is a non-invasive method that provides information about the autonomic regulation of organism and thus it identifies patients with the autonomic nervous system dysfunction.

► Eligibility

Patients undergoing elective major abdominal surgery.

Sampling Method: Non-Probability Sample
Ages Eligible for Study: 21 Years to 90 Years
Genders Eligible for Study: Both
Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria

Inclusion Criteria:

- 21 years of age and above
- anticipated duration of surgery more than 120 minutes
- estimated blood loss exceeding more than 15% of blood volume
- American Society of Anesthesiology (ASA) classification 2 or 3

Exclusion Criteria:

- pregnant or lactating women
- age below 21 years of age
- emergency surgery
- American Society of Anesthesiology (ASA) classification 1
- sepsis and septic shock
- severe cardiac arrhythmias

► Contacts and Locations

Contacts

Vaclav Prochazka, MD, Ph.D. +42059737 Ext. 2510 vaclav.prochazka@fno.cz
Jiri Hyncica +42059737 Ext. 2587 jiri.hyncica@fno.cz

Locations

Czech Republic
University Hospital Ostrava **Recruiting**

Ostrava-Poruba, Czech Republic, Czech Republic, 708 52
Contact: Vaclav Prochazka, MD, Ph.D. +42059737 Ext. 2510 vaclav.prochazka@fno.cz
Contact: Jiri Hyncica +42059737 Ext. 2587 jiri.hyncica@fno.cz
Principal Investigator: Petr Reimer, MD

► More Information

Publications:

Laitio T, Jalonen J, Kuusela T, Scheinin H. The role of heart rate variability in risk stratification for adverse postoperative cardiac events. *Anesth Analg.* 2007 Dec;105(6):1548-60. Review.

Mazzeo AT, La Monaca E, Di Leo R, Vita G, Santamaria LB. Heart rate variability: a diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011 Aug;55(7):797-811. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02466.x. Epub 2011 Jun 9. Review.

Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996 Mar;17(3):354-81.

Responsible Party: University Hospital Ostrava

Study ID Numbers: FNO-KARIM-2

Health Authority: Czech Republic: Ethics Committee