

UNIVERZA V NOVI GORICI
FAKULTETA ZA ZNANOSTI O OKOLJU

Polona FLANDER

**SPREMENLJIVOST SRČNE FREKVENCE MED AKUTNO
IZPOSTAVITVIJO HIPOKSIJI**

DIPLOMSKO DELO

Mentorica: dr. Petra Golja

Nova Gorica, 2007

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem svoji mentorici dr. Petri Golja za pomoč, vodenje ter neizmerno spodbudo pri izvedbi poskusov in izdelavi diplomske naloge. Nadalje se zahvaljujem študentu Matjažu Borovina za vsestransko pomoč pri opravljanju poskusov. Hvala tudi prim. dr. Matjažu Klemencu in dr. Jerici Maver iz Splošne bolnišnice dr. Franca Derganca v Novi Gorici za pomoč pri izdelavi analiz variabilnosti srčnega utripa in izposojo opreme ter prof. dr. Tanji Princi iz Oddelka za fiziologijo in patologijo Univerze v Trstu za raznovrstne nasvete. Iskrena hvala tudi vsem preiskovancem in preiskovankam, ki so sodelovali v raziskavi. Posebna zahvala gre mojim najbližjim za podporo in vero vame med študijem ter pri izdelavi diplomske naloge.

POVZETEK

Spremenljivost srčne frekvence je neinvazivna kvantitativna metoda, s katero je mogoče spremljati delovanje avtonomnega živčnega sistema. Z metodo smo ocenili delovanje avtonomnega živčevja med akutno hipoksijo. Tej smo lahko izpostavljeni v različnih razmerah, denimo ob zastrupitvi z monoksidom, ob anemiji ali vzponu na večjo nadmorsko višino. V dvoje ločenih eksperimentalnih pogojih je štirinajst preiskovancev prvič zaužilo pijačo z ogljikovimi hidrati in drugič navadno vodo, nato pa smo jih izpostavili hipoksični zračni mešanici ($F_iO_2 = 12,86 \%$). S poskusom smo preverjali, ali lahko z uživanjem ogljikovih hidratov povečamo spremenljivost srčne frekvence oz. izboljšamo delovanje avtonomnega živčnega sistema med hipoksijo. Med obema eksperimentalnima pogojema smo spremljali elektrokardiogram, S_aO_2 , delež O_2 in CO_2 v izdihanem zraku ter ventilacijo. V eksperimentalnem pogoju, v katerem so preiskovanci zaužili ogljikove hidrate, se je v primerjavi s kontrolnim pogojem, povečala S_aO_2 , torej preskrba organizma s kisikom, pa tudi nizkofrekvenčna komponenta spektra variabilnosti srčne frekvence, ki je marker za delovanje simpatičnega živčnega sistema. Obenem se je značilno zmanjšala visokofrekvenčna komponenta, ki je marker za delovanje parasimpatičnega živčnega sistema. Rezultati raziskave kažejo, da se – v primerjavi s kontrolnim pogojem – ob prisotnosti ogljikovih hidratov poveča delovanje simpatika, kar omogoča intenzivnejši odgovor na hipoksijo, torej izboljšanje stanja organizma v hipoksičnih razmerah.

Ključne besede: hipoksija, spremenljivost srčne frekvence, avtonomni živčni sistem, ogljikovi hidrati

SUMMARY

Heart rate variability is a non-invasive quantitative method for the assessment of autonomic nervous system function. This method was used to investigate changes in heart rate variability during acute exposure to hypoxia, which can be, for example, encountered during carbon monoxide poisoning, anemia or high altitude exposure. In two different experimental conditions 14 healthy volunteers ingested either a carbohydrate-rich solution, or the same amount of water, and were then exposed to a hypoxic gas mixture ($F_iO_2 = 12,86 \%$). The aim of the experiment was to assess whether carbohydrate ingestion may increase heart rate variability, thus improve the function of autonomic nervous system in hypoxia. Electrocardiogram, S_aO_2 , O_2 and CO_2 fraction in the expired air, as well as ventilation were measured during the experiments. With carbohydrate ingestion, oxygen supply increased during hypoxia, as reflected in a higher S_aO_2 . Low-frequency component of the heart rate variability spectrum, which is marker of sympathetic activity, also increased. In contrast, high-frequency component, which is marker of the parasympathetic activity, significantly decreased with carbohydrate ingestion, compared to the control condition. The results of the study demonstrate that carbohydrate ingestion stimulates the activity of sympathetic nervous system, which intensifies the responses to hypoxia, and thus improves the state of an organism during hypoxic conditions.

Key words: hypoxia, heart rate variability, autonomic nervous system, carbohydrates

SEZNAM OKRAJŠAV

Okrajšava	Opis okrajšave	Enota
ANOVA	analiza variance	
AV	atrioventrikularni vozal	
EKG	elektrokardiogram	
DAP	diastolični krvni tlak	mm Hg
F _e CO ₂	delež ogljikovega dioksida v izdihanem zraku	%
F _e O ₂	delež kisika v izdihanem zraku	%
FFT	hitra Fourierjeva transformacija	
F _i O ₂	delež kisika v vdihanem zraku	%
HCVR	ventilatorni odgovor na ogljikov dioksid	
HF	visoko frekvenčno območje spektra spremenljivosti srčne frekvence (0,15 – 0,4 Hz)	Hz
HR	srčni utrip	min ⁻¹
HRV	spremenljivost srčne frekvence	Hz
HVR	hipoksični ventilatorni odgovor	
LF	nizko frekvenčno območje spektra spremenljivosti srčne frekvence (0,04 – 0,15 Hz)	Hz
LF/HF	razmerje med nizko- in visokofrekvenčno komponento spremenljivosti srčne frekvence	
P _a CO ₂	delni tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi	mm Hg
P _a O ₂	delni tlak kisika v arterijski krvi	mm Hg
Pb	zračni tlak	mm Hg
PCO ₂	delni tlak ogljikovega dioksida	mm Hg
PO ₂	delni tlak kisika v zraku	mm Hg
SA	sinoatrialni vozal	
S _a O ₂	saturacija hemoglobina s kisikom	%
SAP	sistolični krvni tlak	mm Hg
TP	skupna moč spektra spremenljivosti srčne frekvence	ms ²
Tty	timpanična temperatura	°C
VLF	zelo nizko frekvenčno območje spektra spremenljivosti srčne frekvence (0 – 0,04 Hz)	Hz

KAZALO VSEBINE

1. UVOD	1
2. TEORETIČNE OSNOVE.....	3
2.1 Hipoksija.....	3
2.2 Hipoksija zaradi nižjega delnega tlaka kisika v ozračju	4
2.3 Prenos kisika iz zraka do celic.....	5
2.4 Mehanizmi za preprečevanje hipoksije	6
2.4.1 Ventilatorni odgovor na hipoksijo.....	6
2.4.2 Hematološki odgovor na hipoksijo	8
2.4.3 Srčno-žilni odgovor na hipoksijo	8
2.5 Zgradba in delovanje srčne mišice	9
2.5.1 Nadzorni mehanizmi delovanja srca.....	10
2.5.2 Vpliv hipoksije na delovanje srca.....	12
2.6 Spremenljivost srčne frekvence (HRV).....	12
2.6.1 Določanje spremenljivosti srčne frekvence.....	13
2.6.2 Vpliv hipoksije na spremenljivost srčne frekvence.....	15
3. EKSPERIMENTALNI DEL	17
3.1 Preiskovanci.....	17
3.2 Protokol poskusa.....	17
3.3 Metode in instrumentacija.....	20
3.3.1 Okoljske razmere	20
3.3.2 Timpanična temperatura.....	21
3.3.3 Krvni tlak.....	21
3.3.4 Srčna frekvenca	23
3.3.5 Nasičenost hemoglobina s kisikom	24
3.3.6 Koncentracija glukoze v krvi.....	25
3.3.7 Delež CO ₂ in O ₂ v izdihanem zraku.....	25
3.3.8 Minutni inspiratorni volumen.....	26
3.4 Statistična analiza podatkov	27
4. REZULTATI	28
4.1 Antropometrične meritve	28
4.2 Okoljske razmere	28
4.3 Timpanična temperatura.....	28
4.4 Koncentracija glukoze v krvi	28
4.5 Saturacija hemoglobina s kisikom.....	28
4.6 Minutni inspiratorni volumen zraka	29
4.7 Delež CO ₂ in O ₂ v izdihanem zraku	30
4.8 Krvni tlak	30
4.9 Srčna frekvenca	31
4.10 Spremenljivost srčne frekvence.....	31
4.10.1 Visokofrekvenčno območje.....	32
4.10.2 Nizkofrekvenčno območje	32
4.10.3 Razmerje med nizko- in visokofrekvenčno komponento	33
4.10.4 Skupna moč spektra spremenljivosti srčne frekvence.....	34

5. RAZPRAVA	35
5.1 Splošni odzivi na akutno hipoksijo in učinek ogljikovih hidratov	35
5.2 Spremenljivost srčne frekvence med akutno hipoksijo in učinek ogljikovih hidratov	37
6. ZAKLJUČKI	40
7. PREDPOSTAVKE, OMEJITVE IN PREDLOGI ZA NADALJNJE DELO	41
8. VIRI	43

KAZALO SLIK

Slika 1: Kisikova transportna kaskada na nivoju morske gladine in v hipoksičnem okolju	6
Slika 2: Zgradba srčne mišice.....	10
Slika 3: EKG zapis zdravega človeka	11
Slika 4: Tahogram, grafični zapis dolžine R–R intervalov v določenem časovnem obdobju.....	13
Slika 5: Različne frekvenčne komponente spremenljivosti srčne frekvence.	14
Slika 6: Preiskovanec med poskusom	18
Slika 7: Namestitev enosmernih ventilov za regulacijo pretoka zraka.	18
Slika 8: Časovni potek poskusa.....	19
Slika 9: Meteorološki balon.....	20
Slika 10: Čas merjenja timpanične temperature.....	21
Slika 11: Postavitev manšete za merjenje krvnega tlaka na preiskovančevi nadlakti. .	21
Slika 12: Monitor Colin BP-508.....	22
Slika 13: Tonometrični senzor za krvni tlak, nameščen nad radialno arterijo preiskovanca.	22
Slika 14: Postavitev EKG elektrod.	23
Slika 15: Avtoregresijski spekter variabilnosti srčne frekvence	24
Slika 16: FFT spekter variabilnosti srčne frekvence.....	24
Slika 17: Pulzni oksimeter s senzorjem.	25
Slika 18: Plinski analizator in mešalna škatla, v kateri smo zbirali izdihani zrak.....	26
Slika 19: Pnevnotah, naprava za merjenje volumna zraka.....	26
Slika 20: Saturacija hemoglobina s kisikom v obeh eksperimentalnih pogojih.	29
Slika 21: Minutni inspiratorni volumen zraka v obeh eksperimentalnih pogojih.	29
Slika 22: Delež ogljikovega dioksida v izdihanem zraku v obeh eksperimentalnih pogojih.....	30

Slika 23: Srčna frekvenca med obema eksperimentalnima pogojeva.	31
Slika 24: Moč spektralne gostote visokofrekvenčne komponente spektra spremenljivosti srčne frekvence v obeh eksperimentalnih pogojih.....	32
Slika 25: Moč spektralne gostote nizkofrekvenčne komponente spektra spremenljivosti srčne frekvence v obeh eksperimentalnih pogojih.	33
Slika 26: Razmerje med močjo spektralne gostote nizke- in visokofrekvenčne komponente spremenljivosti srčne frekvence v obeh eksperimentalnih pogojih	33
Slika 27: Moč spektralne gostote celotnega spektra spremenljivosti srčne frekvence, pridobljene v obeh eksperimentalnih pogojih.....	34

KAZALO TABEL

Tabela 1: Postavitev EKG elektrod.....	23
----------------------------------------	----

1. UVOD

Okolje, ki nas obdaja, neprestano vpliva na naše počutje in zdravstveno stanje. Vemo, da specifični dejavniki okolja v veliki meri vplivajo na nekatere naše telesne funkcije in s tem spreminjajo naše počutje. Vzpon v visokogorje, denimo, zaradi zmanjšane delnega tlaka kisika v ozračju vpliva na različne fiziološke procese, ki potekajo v človeškem organizmu. Razmere, v katerih je delni tlak kisika zmanjšan in zato govorimo o hipoksičnem okolju, pa se ne pojavljajo le v visokogorju, pač pa jih lahko sprožijo tudi drugi dejavniki. Ti so na primer izpostavljenost zraku, onesnaženem z ogljikovim monoksidom, ki nastaja v izpušnih plinih bencinskih motorjev, pri nepopolnem izgorevanju premoga, nafte, svetilnega in gospodarskega plina ter pri izgorevanju tobaka, ali pa izpostavljenost nitratom v pitni vodi, ki se v njej kopičijo pri izpiranju gnojil, uporabljanih v kmetijstvu.

Izpostavljenost hipoksičnemu okolju in z njo povezano pomanjkanje kisika v telesu med drugim zmanjša pojav, ki ga imenujemo spremenljivost srčne frekvence. Ta je pokazatelj delovanja avtonomnega živčnega sistema, saj večja spremenljivost srčne frekvence pomeni boljše delovanje avtonomnega živčevja.

Metoda spremenljivosti srčne frekvence temelji na dejstvu, da zdravo srce ne bije enakomerno. Srčni ritem se neprestano prilagaja glede na fiziološke potrebe organizma, pri čemer ritem srca modulirata simpatično ter parasimpatično živčevje. Visoka spremenljivost srčne frekvence je tako znak dobrega delovanja avtonomnega živčevja, saj kaže na to, da se je živčevje sposobno neprestano in hitro prilagajati spremenjenim razmeram, medtem ko zmanjšana spremenljivost srčne frekvence nakazuje zmanjšano delovanje avtonomnega živčevja in s tem slabšo prilagodljivost spremenjenim razmeram. Z meritvami spremenljivosti srčne frekvence torej lahko spremljamo delovanje avtonomnega živčevja med izpostavljenostjo organizma različnim razmeram v okolju.

Ker vemo, da izpostavljenost hipoksičnemu okolju zmanjša spremenljivost srčne frekvence, nas zanimajo predvsem dejavniki, ki negativen vpliv hipoksije morebiti lahko omilijo. Vemo, da se stanje organizma v hipoksičnem okolju izboljša, če izboljšamo preskrbo s kisikom, to pa je mogoče, če lahko povečamo volumen vdihanega zraka, ne da bi pri tem iz telesa pospešeno izplavljali ogljikov dioksid. Intenziteta dihanja je namreč odvisna predvsem od dveh dejavnikov: od delnega tlaka kisika in delnega tlaka ogljikovega dioksida v telesu. Tako pomanjkanje kisika kot povečanje količine ogljikovega dioksida v telesu intenziteto dihanja povečata. Na samem začetku akutne izpostavljenosti hipoksičnemu okolju se dihanje v mirovanju sicer poveča zaradi zmanjšane delnega tlaka kisika, nato pa se ponovno manjša proti normalnim vrednostim, ker se zaradi pospešenega dihanja prekomerno zniža tudi delni tlak ogljikovega dioksida v telesu. Dihanje v hipoksičnih razmerah bi torej v mirovanju lahko povečali, če bi istočasno z zmanjšanjem delnega tlaka kisika tudi nekoliko povečali delni tlak ogljikovega dioksida v telesu. Ker je ogljikov dioksid plin, ki nastaja v organizmu med presnavljanjem hrane, se pojavlja vprašanje, ali bi hrana, pri presnavljanju katere se sprosti večja količina ogljikovega dioksida, lahko vplivala na dihanje in s tem zmanjšala simptome hipoksije, med katerimi je tudi zmanjšana spremenljivost srčne frekvence.

Znano je, da je respiratorni količnik, torej razmerje med volumnom izdihanega ogljikovega dioksida in volumnom vdihanega kisika, največji ob presnavljanju ogljikovih hidratov. Ob presnavljanju ogljikovih hidratov je količina metabolno proizvedenega

ogljikovega dioksida visoka, kar bi v hipoksičnih razmerah morebiti lahko povečalo minutno ventilacijo in posledično olajšalo simptome hipoksije, torej morebiti povečalo tudi spremenljivost srčne frekvence oz. izboljšalo delovanje avtonomnega živčevja.

Naša raziskovalna hipoteza je, da uživanje ogljikovih hidratov vpliva na spremenljivost srčne frekvence oz. da izboljša delovanje avtonomnega živčevja pri akutni izpostavljenosti hipoksiji. Če zapišemo formalno:

H_0 : Uživanje ogljikovih hidratov ne izboljša simptomov akutne hipoksije;

H_1 : Uživanje ogljikovih hidratov izboljša simptome akutne hipoksije.

Osnovni namen diplomskega dela je torej ugotoviti, ali hrana, bogata z ogljikovimi hidrati, lahko vpliva na spremenljivost srčne frekvence med hipoksijo, obenem pa ovrednotiti, ali in kako tovrstna hrana vpliva tudi na druge simptome hipoksije.

V raziskavi bomo uporabili model akutne normobarične hipoksije, s katerim simuliramo hipoksične razmere, ki v našem vsakdanjem življenju lahko nastanejo zaradi zelo različnih razlogov, ki jih podrobneje predstavljam v nadaljevanju.

2. TEORETIČNE OSNOVE

V poglavju bom predstavila najpogostejše vzroke za nastanek hipoksije in podrobneje opisala normobarično hipoksično okolje, ki sem ga uporabila kot eksperimentalni model za laboratorijsko delo. Predstavila bom tudi delovanje srčne mišice in nadzorne mehanizme, ki vplivajo na delovanje srca. Te informacije so potrebne za razlago spremenljivosti srčne frekvence, ki je osrednja tema diplomske naloge in ki se ji bom posvetila v zadnjem delu poglavja.

2.1 Hipoksija

Hipoksija je pojav, pri katerem sta dostava kisika ($\text{ml O}_2/\text{min}$) do tkiv in njegova uporaba v tkivih zmanjšana (Martin, 1999:79). Hipoksiji je lahko podvrženo celotno telo ali pa le del telesa in nastane kot posledica patološkega stanja ali okoljskih razmer.

Vzrokov za nastanek hipoksije je več, lahko pa jih razdelimo v tri širše sklope; do manjše dostave kisika do tkiv lahko pride, (a) ker se zmanjša količina kisika v arterijski krvi, kar imenujemo hipoksemija, ali (b) ker se zmanjša pretok krvi skozi tkivo, do zmanjšane uporabe kisika v tkivih pa lahko pride tudi (c) zaradi zastrupitev, ki okvarijo celično dihanje (Martin, 1999: 80). V nadaljevanju bom podrobneje predstavila vzroke za nastanek hipoksije in se nato osredotočila na model normobarične hipoksije, ki sem ga uporabila pri raziskovalnem delu.

a) Hipoksemija

Hipoksemija je stanje, pri katerem je delni tlak kisika v arterijski krvi ($P_a\text{O}_2$; mm Hg) nižji od običajnega (Martin, 1999: 79). Do hipoksemije lahko pride zaradi zastrupitve, zmanjšanega delnega tlaka kisika v okolju ali anemije.

Če pride do zastrupitve, ki zmanjša saturacijo hemoglobina s kisikom ($S_a\text{O}_2$; %), govorimo o toksični hipoksemiji. Najpogostejša vzroka za toksično hipoksemijo sta zastrupitev z ogljikovim monoksidom in zastrupitev z nekaterimi dušikovimi spojinami. Pri dihanju z ogljikovim monoksidom (CO) onesnaženega zraka, se CO veže na ion Fe^{2+} sredi hema, torej na vezavno mesto kisika na hemoglobin. Ker je afiniteta za vezavo CO na hemoglobin približno tristokrat večja od afinitete za vezavo O_2 , se s krvjo posledično prenaša manj kisika kot v neonesnaženem okolju, zato je oskrba celic oz. tkiv s kisikom manjša od običajne (Perilleux in sod., 1999: 194). Podobne posledice imajo zastrupitve z nitrati, nitriti, anilinskimi barvili ter aromatskimi nitro spojinami, ki so prisotni v prehrani ali pitni vodi ljudi. Te spojine povzročijo oksidacijo dvovalentnega železa v hemoglobinu v trovalentno železo. Hemoglobin se tako pretvori v methemoglobin, ki pa ima manjšo sposobnost vezave kisika od hemoglobina, kar posledično vodi v pomanjkanje kisika v tkivih (Martin, 1999: 85).

Do hipoksemije lahko pride tudi, če se zmanjša delni tlak kisika v zraku ($P\text{O}_2$; mm Hg). Do takih razmer pride na primer pri vzponu v visokogorje, kjer je zračni tlak nižji od običajnega, ali pa pri dihanju zraka z nižjim deležem kisika. Zaradi manjšega delnega tlaka kisika v ozračju, se posledično zmanjša tudi delni tlak kisika v arterijski krvi.

Tretji vzrok za hipoksemijo je zmanjšana vsebnost hemoglobina v krvi oz. anemija. Gre za bolezensko stanje, pri katerem v telesu primanjkuje eritrocitov. Do anemije lahko

pride zaradi različnih razlogov, tako začasnih (slaba prehrana) kot kroničnih (pomanjkanje hormona eritropoetina), vsi pa se odražajo v manjši dostavi kisika do tkiv.

b) Zmanjšan pretok krvi skozi tkivo

Do hipoksije pride tudi v primeru, ko je pretok krvi skozi tkivo zmanjšan zaradi kateregakoli razloga, denimo zaradi motenj v delovanju srca ali oviranega pretoka krvi (Ward in sod., 2000: 109). Tako pride do pomanjkljive oskrbe tkiv s krvjo in s tem do hipoksije. V prvem primeru govorimo o ishemični, v drugem pa o stagnacijski hipoksiji.

c) Zastrupitve, ki okvarijo celično dihanje

Do manjšega privzema kisika s strani tkiv lahko pride tudi, če okvarimo procese privzema kisika v sami celici. To se na primer zgodi pri zastrupitvi mitohondrijev s cianidom ali pri akutni alkalozii, ki nastane zaradi prevelikega izgubljanja kislin iz organizma ali redkeje zaradi kopičenja baz (Martin, 1999: 80; Ward in sod., 2000: 109). Ker je celično dihanje okvarjeno, tkiva kisika ne morejo izkoristiti, čeprav je njegova dostava do tkiv zadostna.

V nadaljevanju se bom podrobneje posvetila hipoksiji, ki nastane zaradi nižjega delnega tlaka kisika v ozračju. Za simulacijo hipoksičnih razmer v telesu sem namreč uporabila ta eksperimentalni model, saj je bistveno lažje izvedljiv, bolj varen za preiskovance in ni etično sporen, kot bi na primer lahko bila eksperimentalna zastrupitev z monoksidom ali dušikovimi spojinami.

2.2 Hipoksija zaradi nižjega delnega tlaka kisika v ozračju

Če se ljudje znajdemo v okolju, v katerem je delni tlak kisika v zraku (PO_2) zmanjšan pod običajno vrednost, pravimo, da je oseba izpostavljena hipoksičnemu okolju. Pojav ni nič novega, saj se zgodi vsakokrat, ko se povzpemo na večjo nadmorsko višino, zato ne preseneča dejstvo, da prva spoznanja o vplivu višinskega okolja na človeški organizem segajo daleč v preteklost.

Ljudje so se skozi stoletja na lastnih izkušnjah učili, kako visoko lahko gredo in kako višinsko okolje vpliva na njihovo telo. V literaturi zasledimo pričevanja popotnikov, ki so se med prečanjem visokogorja srečevali s številnimi zdravstvenimi problemi, denimo z glavobolom, zadihanostjo, slabostjo in bljuvanjem, obstajajo pa tudi pričevanja o nenadni smrti popotnikov na večjih nadmorskih višinah. Prvi natančen opis vpliva višinskega okolja na človeka se pojavi leta 1590 v delu z naslovom *Historia Natural y Moral de los Indos* jezuitskega misijonarja Josepha de Acosta, ki se je pridružil prvim španskim raziskovalcem v Peruju. V svojem delu je raziskovalec natančno opisal simptome, ki se pojavijo pri vzponu na večje višine (Ward in sod., 2000: 23), vključno s težkim dihanjem, kašljanjem, utrujenostjo, glavobolom, slabostjo, bruhanjem ter občutkom pijanosti. K problemu višinskega okolja je prvi znanstveno pristopil Paul Bert in v svojem delu *La Pression Barométrique* iz leta 1878 dokazal, da večino zdravstvenih problemov, povezanih z višinskim okoljem, človeku povzroča hipoksija, torej pomanjkanje kisika v tkivih.

Danes vemo, da je zrak sestavljen iz 78,08 % dušika, 20,95 % kisika, 0,035 % ogljikovega dioksida in od 0 % do 4 % vodne pare, drugih plinov in prašnih delcev (Lazarini in Brenčič, 1992: 271). Z naraščanjem nadmorske višine se njegoa sestava

ne spreminja, spreminja pa se zračni tlak (Pb; mm Hg); višje kot se povzpne, manj je atmosfere nad nami, ki bi s svojo maso pritiskala na spodaj ležeče zračne plasti. Večja kot je torej nadmorska višina, nižji je zračni tlak, kar lahko teoretično ponazorimo z eksponentno enačbo (Enačba 1).

$$Pb \text{ [mm Hg]} = \exp (6,63268 - 0,1112h - 0,00149h^2), \quad (1)$$

pri čemer je Pb zračni tlak, ki je zaradi lažje predstave izražen v milimetrih živega srebra (1 mm Hg \approx 133,3 Pa \approx 1,3 mbar), in h nadmorska višina v kilometrih (Ward in sod., 2000: 29).

Ker se ob vzponu na večjo nadmorsko višino zračni tlak zmanjšuje, se sorazmerno zmanjšuje tudi delni tlak kisika (PO₂; mm Hg), kar lahko zapišemo z matematičnim izrazom (Enačba 2) (McArdle in sod., 2001: 604):

$$PO_2 = F_{iO_2} \cdot Pb, \quad (2)$$

pri čemer je F_{iO₂} delež kisika v zraku.

Iz enačb 1 in 2 sledi, da je zračni tlak suhega zraka tik nad morsko gladino 760 mm Hg in delni tlak kisika 20,95 % te vrednosti (F_{iO₂} = 0.2095), torej 159 mm Hg. Pri takem delnem tlaku kisika v okolju govorimo o normoksičnem okolju, ko pa delni tlak kisika v okolju pade pod to vrednost, govorimo o hipoksičnem okolju. Iz enačbe 2 je tudi razvidno, da delni tlak kisika lahko zmanjšamo tako, da zmanjšamo zračni tlak ali pa delež kisika v vdihanem zraku, kar s pridom izkoriščamo v laboratoriju za ustvarjanje hipoksičnih razmer.

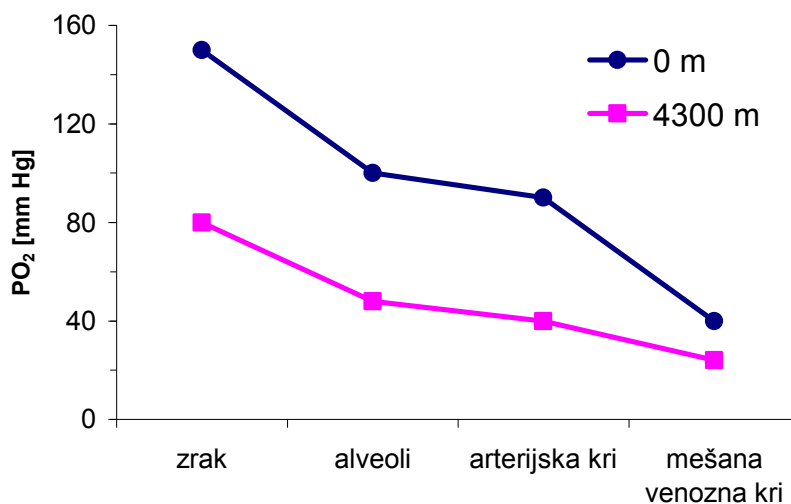
Raziskave človekovih odzivov v pogojih hipoksije sicer lahko opravljamo v visokogorju, vendar je to največkrat težko izvedljivo. Hipoksično okolje zato običajno ustvarimo v laboratoriju. V ta namen lahko uporabimo hipobarične komore, ki znižajo zračni tlak (in s tem PO₂), ali pa pripravimo zračne mešanice, v katerih je delež kisika zmanjšan pod običajno vrednost in zato ustrezajo določeni nadmorski višini oz. določeni stopnji hipoksije (Wilber, 2001; Sevre in sod., 2001).

2.3 Prenos kisika iz zraka do celic

Ob vdihu zrak vstopi v človeško telo skozi nos ali usta in nato potuje po dihalnih poteh do pljučnih mešičkov (alveolov). V alveolih molekule kisika z difuzijo prehajajo prek alveolarne stene in stene pljučnih kapilar v tekoči del krvi. V krvi kisik prehaja v rdeča krvna telesca (eritrocite), kjer se veže na hemoglobin. Tako, oksigenirano obliko hemoglobina imenujemo oksihemoglobin. Molekule hemoglobina so ključne za transport dihalnih plinov po krvi.

Hemoglobin je kromoprotein, sestavljen iz štirih podenot. Vsaka izmed njih je sestavljena iz polipeptidne verige, globina in kompleksne organske molekule, hema, ki vsebuje Fe²⁺ ion. Vsak Fe²⁺ ion lahko veže molekulo kisika, zato lahko posamezna molekula hemoglobina veže največ 4 molekule O₂ (Perilleux in sod., 1999: 188). Molekule kisika se s pomočjo hemoglobina prenašajo z arterijsko krvjo do tkivnih kapilar, kjer prehajajo iz krvi v celice in znotraj celice do mitohondrijev, kjer se kisik porablja v procesih oksidacije (Perilleux in sod., 1999: 179–185). To kisikovo pot imenujemo **kisikova transportna kaskada**.

V kisikovi transportni kaskadi se delni tlak kisika zmanjšuje v vsaki fazi prenosa iz zunanjega okolja do mitohondrijev (Slika 1) (Roy, 2002). Delni tlak kisika na posamezni stopnji kisikove transportne kaskade je seveda odvisen od tega, v kakšnem okolju se nahajamo, zato je kisikova transportna kaskada v hipoksičnem okolju drugačna od tiste v običajnih razmerah. Slika 1 prikazuje spremembe v delnem tlaku kisika na posamezni stopnji kisikove transportne kaskade ob vzponu na večjo nadmorsko višino (4300 m), torej ob izpostavljenosti hipoksičnemu okolju. Skladno s padcem PO_2 v zraku pada tudi razpoložljivost kisika na celičnem nivoju.



Slika 1: Kisikova transportna kaskada na nivoju morske gladine in v hipoksičnem okolju (prirejeno po McArdle in sod., 2001: 604).

2.4 Mehanizmi za preprečevanje hipoksije

Ko smo izpostavljeni hipoksičnemu okolju, se v našem telesu sprožijo različni obrambni mehanizmi, s katerimi skuša telo čimbolj ublažiti učinke zmanjšanega delnega tlaka kisika ter s tem obvarovati tkiva in organe pred pomanjkanjem kisika in morebitnimi poškodbami. Odgovor telesa na hipoksijo je odvisen od "doze" hipoksije, torej tako od trajanja izpostavljenosti hipoksiji kot tudi od vrednosti delnega tlaka kisika v zraku. Najpomembnejše spremembe, ki se pojavijo zaradi hipoksije, so povečano dihanje (ventilacija) in spremembe v kemični kontroli dihanja, spremembe v koncentraciji hemoglobina v krvi ter spremembe v regulaciji srca in krvožilja (Ward in sod., 2000: 44). V nadaljevanju si bomo ogledali, kakšni so odzivi na kratkotrajno, tj. akutno, in kakšni na dolgotrajno, tj. kronično, hipoksijo.

2.4.1 Ventilatorni odgovor na hipoksijo

Prvi odziv organizma na hipoksijo je povečana ventilacija. Pri akutni hipoksiji ali na začetku daljše izpostavljenosti hipoksiji se slednja pojavi kot odgovor na zmanjšano koncentracijo kisika v arterijski krvi (tj. hipoksični ventilatorni odgovor). Pri dolgotrajnejši oz. kronični izpostavljenosti hipoksiji pa se povečana ventilacija pojavi kot odgovor na ogljikov dioksid (tj. ventilatorni odgovor na ogljikov dioksid) (Ward in sod., 2000: 50).

Akutna hipoksija sproži tako imenovani hipoksični ventilatorni odgovor (HVR). Periferni kemoreceptorji v karotidnem sinusu, karotidna in aortna telesca, so primarno občutljivi na spremembe v koncentraciji kisika, vendar odgovarjajo tudi na spremembe v koncentraciji CO₂ in spremembe pH. Ob akutni hipoksiji se zmanjša koncentracija kisika v arterijski krvi, kar zaznajo karotidna in aortna telesca, ki nato sprožijo vrsto reakcij. Slednje vodijo v povečano ventilacijo in posledično se poveča tudi P_aO₂. Zaradi povečane ventilacije se iz telesa izplavlja večja količina CO₂, kot običajno, zato se delni tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi (P_aCO₂; mm Hg) zmanjša in pojavi se respiratorna alkalozna, ki zmanjša ventilacijo. Ponavljajoče se fluktuacije P_aO₂ in P_aCO₂ se kažejo kot močno periodično dihanje, ki ga imenujemo tudi Cheyne-Stokesovo dihanje.

Ob akutnem zmanjšanju P_aO₂ se torej minutna ventilacija poveča, vendar se to ponavlja ne zgodi, dokler se delni tlak kisika v zraku ne zniža približno na 100 mm Hg (Ward in sod., 2000: 51). Če se PO₂ v zraku, ki ga vdihujemo, znižuje še pod 100 mm Hg, se ventilacija hitro povečuje, saj sta delni tlak kisika in ventilacija v hiperbolični povezavi (Ward in sod., 2000: 51–55).

Ob izpostavljenosti **dolgotrajnejši oz. kronični hipoksiji** se pojavi tako imenovani ventilatorni odgovor na ogljikov dioksid (HCVR), ki je odraz respiratorne aklimatizacije na hipoksične razmere. V ventilatorni odgovor na ogljikov dioksid sta vpletena kemorecepcija vodikovih ionov in regulacija bikarbonatnega iona v krvi.

Zaznavanje koncentracije vodikovih ionov poteka z receptorskimi celicami, kemoreceptorji, ki so nameščeni v podaljšani hrbtenjači in so glavni senzor za spremembe v delnem tlaku ogljikovega dioksida. Področje podaljšane hrbtenjače je namreč občutljivo na koncentracijo vodikovih ionov v možgansko-hrbtenjačni tekočini, ta pa je odvisna od sprememb v P_aCO₂ (Enačba 3). Ker je pregrada med krvjo in možgani prepustna za ogljikov dioksid, se povečan P_aCO₂ hitro odrazi v večjem PCO₂ možgansko-hrbtenjačne tekočine, zaradi česar pa se hitro poveča tudi koncentracija vodikovih ionov v možgansko-hrbtenjačni tekočini. Večjo koncentracijo vodikovih ionov zaznajo kemoreceptorji v respiratornem centru podaljšane hrbtenjače, ki povečajo ventilacijo.

Ker med akutno izpostavljenostjo hipoksiji P_aCO₂ zaradi povečanega dihanja, ki je posledica hipoksičnega ventilatornega odgovora, pade in ne naraste, bi kemoreceptorji v podaljšani hrbtenjači ne mogli povečati ventilacije, če ne bi prišlo do dodatnih sprememb. Dodatna regulacija dihanja poteka preko regulacije koncentracije bikarbonata v krvi, ki ima velik vpliv na regulacijo dihanja, saj je tesno povezan s koncentracijo vodikovega iona (pH), kar je razvidno iz enačbe 3.

$$[H^+] = K_a \cdot (P_aCO_2 / [HCO_3^-]) \quad (3)$$

Enačbo 3 imenujemo tudi Henderson-Hasselbalchova enačba in opisuje povezavo med koncentracijo bikarbonatnih ionov ([HCO₃⁻]) in koncentracijo vodikovih ionov ([H⁺]), pri čemer je K_a kislinjska disociacijska konstanta, P_aCO₂ pa delni tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi.

Iz enačbe je razvidno, da manjša koncentracija bikarbonata poveča koncentracijo vodikovih ionov, kar stimulira centralne kemoreceptorje v podaljšani hrbtenjači in poveča ventilacijo.

Če torej povzamemo, kakšen je ventilatorni odziv na hipoksijo, lahko zaključimo, da gre za kompleksen odgovor, ki vključuje več različnih regulacijskih nivojev; izpostavljenost hipoksiji stimulira periferne kemoreceptorje, ki povečajo ventilacijo, zato se zmanjša delni tlak ogljikovega dioksida in pojavi respiratorna alkalozna (povečan pH krvi). Na povečan pH krvi odgovorijo ledvice in povečajo izločanje bikarbonata v urin, tako da se koncentracija bikarbonata v krvi zmanjša. Prek bariere med možgani in krvjo se zato razvije bikarbonatni gradient in bikarbonat se začne iz možgansko-hrbtenjačne tekočine z pasivnim transportom premikati v smeri gradienta, torej v kri (Ward in sod., 2000: 58–61). Zaradi tega se zmanjša koncentracija vodikovega bikarbonata v možgansko-hrbtenjačni tekočini, kar posledično poveča koncentracijo vodikovega iona, to pa zaznajo centralni kemoreceptorji in povečajo ventilacijo. Povečana ventilacija zmanjša $P_a\text{CO}_2$ ter s tem normalizira koncentracijo vodikovega iona (glej enačbo 3). Očitno je, da se pri kroničnem odzivu na hipoksijo koncentracija vodikovega iona zaradi kompenzacijskega uravnavanja bikarbonata vrne proti običajnim vrednostim, pa čeprav je delni tlak ogljikovega dioksida manjši od običajnega. To z drugimi besedami pomeni, da se poveča občutljivost kemoreceptorjev, saj kemoreceptorji začnejo odgovarjati na nižje vrednosti $P_a\text{CO}_2$ kot običajno, to pa omogoča vzdrževanje povečane ventilacije in s tem lajšanje hipoksičnih simptomov v daljšem časovnem obdobju.

2.4.2 Hematološki odgovor na hipoksijo

Pri izpostavljenosti **akutni hipoksiji** se zmanjša volumen tekočega dela krvi, saj se zaradi povečane ventilacije in tudi povečane diureze (izločanje urina) iz organizma izgublja voda. Na ta način se poveča število rdečih krvnih telesc na enoto volumna ter koncentracija hemoglobina. Hitra redukcija volumna plazme ter posledično povečana koncentracija hemoglobina, kar imenujemo hemokoncentracija, značilno poveča vsebnost kisika v enoti volumna arterijske krvi. Tako se izboljša oskrba celic s kisikom. Po drugi strani pa hemokoncentracija predstavlja večji napor za srce saj mora le-to potiskati gostejšo kri po žilah (Ward in sod., 2000: 97–101).

Pri izpostavljenosti **kronični hipoksiji** se začnejo sintetizirati večje količine rdečih krvnih telesc (eritrocitov), kar poveča sposobnost krvi za prenos kisika. Zmanjšan delni tlak kisika v krvi zaznajo epiteljske celice ledvic, ki povečajo sintezo in sproščanje hormona eritropoetina. Povečane količine eritropoetina pospešijo nastajanje rdečih krvnih telesc v kostnem mozgu dolgih kosti. Ta sprememba se ob izpostavljenosti hipoksiji zgodi v petnajstih urah (McArdle in sod., 2001: 613). Celice, ki se izločijo iz kostnega mozga, so še nezrele in šele po štiriindvajsetih urah v krvi dozori v rdeča krvna telesa, ki jih imenujemo eritrociti. Zaradi povečanega števila eritrocitov in hemokoncentracije se poveča kapaciteta za prenos kisika, kar lajša simptome hipoksije, obenem pa se poveča tudi viskoznost krvi, kar poslabša krvni pretok in poveča možnost nastanka krvnih strdkov.

2.4.3 Srčno-žilni odgovor na hipoksijo

Vplivu akutne hipoksije na mehanizme uravnavanja srčne frekvence se bom podrobneje posvetila v naslednjem poglavju, kjer se bom navezala tudi na variabilnost srčne frekvence, ki je osrednja tema diplomske naloge. Na tem mestu naj omenim le, da se ob **akutni hipoksiji** povečata moč delovanja srca in srčna frekvenca. Posledično se v določeni časovni enoti v krvni obtok iztisne več krvi kot običajno, kar pospeši prenos kisika po telesu in olajša simptome hipoksije.

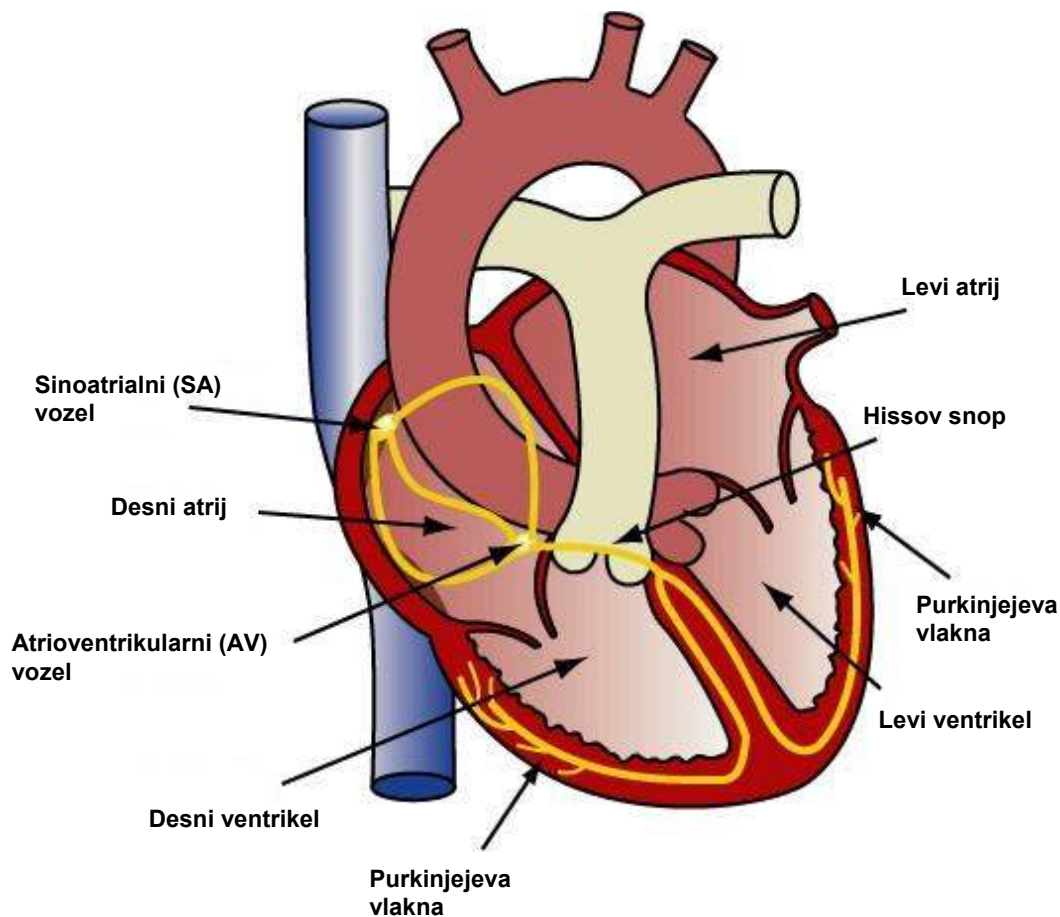
Ob izpostavljenosti **kronični hipoksiji** ostaja srčna frekvenca povišana, moč delovanja srca pa se zniža na nivo normoksije (McArdle in sod., 2001: 607). Kronična hipoksija tudi zoža pljučne žile, zaradi česar se tlak v pljučnih žilah poveča, obenem pa se centralizira krvni obtok, kar olajša preskrbo možganov s kisikom. Ob daljši izpostavljenosti hipoksiji se po navedbah nekaterih avtorjev poveča tudi gostota kapilar v skeletnih mišicah, kar pripomore k boljšemu prenosu kisika v mišično tkivo (Desplanches in sod., 1993).

V nadaljevanju bom podrobneje opisala delovanje srčne mišice in mehanizme, ki nadzorujejo delovanje srca, saj je oboje pomembno za razumevanje vpliva hipoksije na delovanje srca in spremenljivosti srčne frekvence.

2.5 Zgradba in delovanje srčne mišice

Srce je votel mišičast organ, sestavljen iz dveh črpalk, ki jih včasih imenujemo tudi levo in desno srce. Oba dela srca sta sestavljena iz preddvora (atrija) in prekata (ventrikla), ki sta razmejena z vezivno zaklopko. Desna polovica srca pošilja kri v pljučni obtok, kjer se kri obogati s kisikom in se nato vrne v levo polovico srca. Od tu oksigenirana kri potuje po sistemskem obtoku, ki oskrbuje posamezne organe (Perilleux in sod., 1999: 198).

Mišično ritmično aktivnost srca povzroči vzburljenje skupka ritmovnih živčnih celic, tj. sinoatrialnega vozla. Celice sinoatrialnega vozla ritmično sprožajo val depolarizacije, ki se širi v mišično steno atrijev in sproži njihovo krčenje. Ker se val vzburljenja ne more prenesti preko vezivnega tkiva v območju zaklopk direktno iz atrijev na ventrikle, se po skrčenju atrijev vzburljenje prenese najprej na skupino ritmovnih celic atrioventrikularnega vozla, ki leži na bazi desnega atrija, nato pa še na celice Hissovega snopa, ki povezujejo mišičje atrijev z mišičjem ventriklov (Slika 2). Iz Hissovega snopa se vzburljenje hitro prenese po celotnem ventriklu prek Purkinjejevih vlaken, ki se vejasto razširjajo po levi in desni strani ventrikla. Kontraktura ventrikla nastopi približno 0,1 sekunde po kontrakturi atrija (McArdle in sod., 2001: 326). Časovni zamik olajša atrijem kontrakturo in črpanje krvi v ventrikle. Kontrakturi atrijev sledi kontraktura ventriklov, in ker srčne zaklopke preprečijo povratni tok krvi, ventrikla potisneta kri proti arterijam (McArdle in sod., 2001: 326; Perilleux in sod., 1999: 208).



Slika 2: Zgradba srčne mišice.

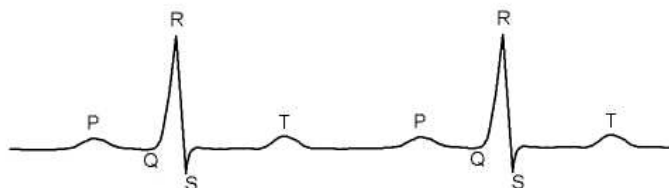
2.5.1 Nadzorni mehanizmi delovanja srca

a) Lastni (intrinzični) nadzorni mehanizem

Delovanje srca nadzorujejo različni mehanizmi. Prvi je srcu lastni nadzorni mehanizem, ki ga predstavljajo celice samovzdražnega tkiva ali ritmovniki. Te celice predstavljajo en odstotek mase srca in so sposobne avtomatičnosti, samovzdražnosti, samokontrole in prevajanja (Malik in sod., 1996; Perilleux in sod., 1999: 204). Ker so ritmovniki, kamor sodita sinoatrialni in atrioventrikularni vozeli, živčne celice, je zunanost membrane teh celic električno pozitivna glede na celično notranjost. Zaradi prevodnosti ionskih kanalov v celični membrani se membrane teh celic v določenih časovnih razmikih spontano depolarizirajo. Ko zaradi spontane depolarizacije membranski potencial doseže prazno vrednost, se sproži akcijski potencial, ki se širi po celici (Perilleux in sod., 1999: 204) ter se prevaja na sosednje celice in mišična vlakna, ki tako dobijo signal za skrčenje.

Med diastolično fazo srčnega cikla (relaksacija) se membrane repolarizirajo, kar pomeni, da se vzpostavi izhodiščno razmerje ionov med zunanostjo in notranjostjo živčne celice, tako da se ponovno vzpostavi mirovni membranski potencial.

Električna aktivnost srčne mišice po telesu vzpostavlja električno polje. Spreminjanje električnih potencialov med srčnim ciklom lahko registriramo kot spremembo v napetosti, in sicer z ustreznim aparatom, elektrokardiografom, ki je z elektrodami povezan z različnimi točkami na telesni površini (McArdle in sod., 2000: 372; Kocijančič in sod., 2005: 46). Tako dobimo zapis električne aktivnosti, elektrokardiogram ali EKG, ki je sestavljen iz vala P, kompleksa QRS ter vala T (Slika 3).



Slika 3: EKG zapis zdravega človeka.

Val P, ki traja približno 0,15 sekunde, predstavlja depolarizacijo atrijev in naznanja sistolo atrijev. Sledi mu **kompleks QRS**, ki ustreza depolarizaciji ventriklov in naznanja sistolo ventriklov. Začetek sistole ventriklov poteka od **vala R** naprej. **Val T** predstavlja repolarizacijo ventriklov in se pojavi med ventikularno diastolo (McArdle in sod., 2001: 329). Pri opazovanju srčne frekvence opazujemo predvsem dolžino intervala R–R, to je intervala med dvema zaporednima R vrhovoma, ki sta na EKG zapisu najbolj izrazita.

b) Zunanji (ekstrinzični) nadzorni mehanizem

Čeprav je delovanje srčne mišice samoiniciativno, kar ji omogočajo samovzdražni ritmovniki, pa na frekvenco srčnega utripa vplivajo tudi hormoni ter delovanje parasimpatičnega in simpatičnega avtonomnega živčevja, ki nista pod vplivom naše volje. Večina živčnih vlaken simpatika ter parasimpatika se v srcu veže na sinoatrialni (SA) vozle in druge ritmovne celice, nekaj živčnih končičev simpatika pa se nahaja tudi v mišičju srčne stene (Perilleux in sod., 1999: 210). Vpliv parasimpatika na frekvenco srčnega utripa se pojavi zaradi acetilholina, ki ga sprošča vagusni živec. Acetilholin se veže na membranske parasimpatične receptorje, ti povzročijo hiperpolarizacijo membran teh celic, zato se spontane depolarizacije pojavljajo redkeje. S tem frekvenca srčnega utripa upade. Parasimpatik je torej inhibitor delovanja srca (Perilleux in sod., 1999: 210).

Vpliv simpatika na srčni utrip se pojavi zaradi sprostitve kateholaminov adrenalina in noradrenalina, ki aktivirata β -adrenergične receptorje ritmovnih celic in mišičnih celic srčne stene ter tako povzročita, da se povečata frekvenca spontanij depolarizacij membran teh celic in moč kontrakcije. Vlakna simpatika torej delujejo kot akceleratorji srčne aktivnosti (Perilleux in sod., 1999: 210; McArdle in sod., 2000: 329).

Parasimpatik in simpatik med seboj stalno interagirata. V stanju mirovanja prevladuje delovanje parasimpatika, zato je tudi spremenljivost srčne frekvence, o kateri bom govorila v nadaljevanju, večinoma pod kontrolo parasimpatika. Ker je sinusni vozle bogat z acetilholinesterazo, lahko le-ta acetilholin zelo hitro hidrolizira, zato je vpliv

vsakega parasimpatičnega impulza hiter in kratek. V nasprotju s tem je vpliv simpatika počasen in dolgotrajen (Malik in sod., 1996).

2.5.2 Vpliv hipoksije na delovanje srca

Akutna izpostavljenost hipoksiji, tako med mirovanjem kot tudi med telesno aktivnostjo, povzroči takojšnje odzive v delovanju srca. Povečata se moč delovanja srca in srčna frekvenca, zato kri kroži z večjo hitrostjo. Povečanje srčne frekvence med izpostavljenostjo akutni hipoksiji je v linearni povezavi z desaturacijo arterijskega kisika (Slutsky in Rebeck, 1978). Akutna hipoksija stimulira za kisik občutljive kemoreceptorje. Ti nato aktivirajo simpatično živčevje, kar inducira fiziološke adaptacijske procese in prerazporedi tok krvi k organom s povečano metabolno potrebo (Povea in sod., 2005). Po nekaj tednih izpostavitve hipoksiji se moč delovanja srca zniža in je ista kot pri normoksiji, medtem ko srčna frekvenca ostaja zvišana (Ward in sod., 2000: 83–85).

2.6 Spremenljivost srčne frekvence (HRV)

Tudi med mirovanjem zdravo srce med normalnim ritmom ne bije povsem enakomerno (Sztajzel, 2004), kar z drugimi besedami pomeni, da se časovni interval med posameznimi R–R intervali venomer spreminja. Zaradi sprememb v dolžini R–R intervala govorimo o spremenljivosti srčne frekvence (Malik in sod., 1996).

Danes vemo, da je spreminjanje srčne frekvence posledica stalnega uravnoveženja med delovanjem simpatičnega in parasimpatičnega živčevja na sinoatrialnem vozlu v srčni mišici (Sztajzel, 2004). Spremenljivost srčne frekvence je pri zdravem srcu visoka, kar je znak dobrega delovanja avtonomnega živčevja. Zmanjšana ali celo odsotna spremenljivost srčne frekvence nakazuje motnje v delovanju živčnega sistema in je lahko znak kardiološke bolezni (Malik in sod., 1996).

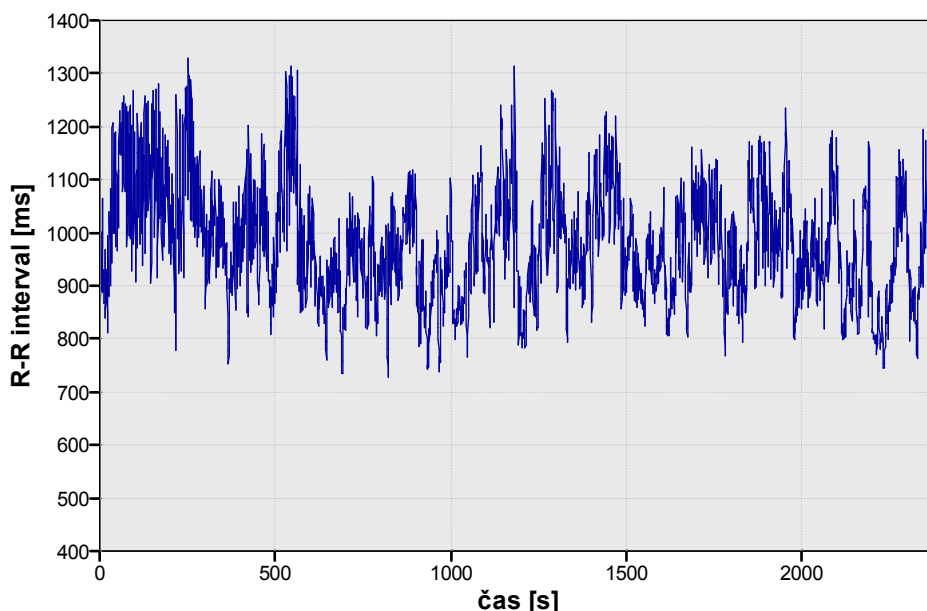
Da je spremenljivost srčne frekvence tudi klinično pomembna, sta prvič opozorila Hon in Lee leta 1965; poročala sta o spremembi spremenljivosti R–R intervalov, ki se je pri zdravstveno ogroženih zarodkih pojavila pred spremembo same srčne frekvence. V sedemdesetih letih dvajsetega stoletja so prvič odkrili, da je zmanjšana spremenljivost srčne frekvence povezana z večjo umrljivostjo in nepravilnim srčnim ritmom pri pacientih po srčnem infarktu. Leta 1981 so Akselrod in sodelavci razvili analizo moči spektralne gostote, s katero je bilo možno kvantitativno analizirati variabilnost R–R intervalov. Analiza moči spektralne gostote je omogočila boljše razumevanje vpliva avtonomnega živčevja na spremenljivost R–R intervalov, zato so v poznih osemdesetih letih metode spremenljivosti srčne frekvence postale klinično pomembne; dokazano je bilo, da je spremenljivost srčne frekvence močan in neodvisen napovednik umrljivosti pri pacientih po srčnem infarktu (Malik in sod., 1996).

Z dostopnostjo novih digitalnih, visokofrekvenčnih, večkanalnih elektrokardiografov nam danes metode spremenljivosti srčne frekvence omogočajo dragocen dodaten vpogled v fiziološka in patološka stanja ter napovedovanje nevarnosti (Malik in sod., 1996). V praksi se analiza spremenljivosti srčne frekvence uporablja predvsem na dveh področjih, in sicer za predvidevanje tveganja po akutnem miokardnem infarktu ter za ugotavljanje zgodnjih znakov diabetične nevropatije (Malik in sod., 1996; Kobayashi in sod., 1999; Sztajzel, 2004). Spremenljivost srčne frekvence ostaja tudi predmet mnogih raziskav na področju kardioloških in nekardioloških bolezni ter drugih kliničnih stanj.

Analiza spremenljivosti srčne frekvence (HRV, heart rate variability) je ne glede na izbrano tehniko neinvazivna in enostavna metoda, ki nam omogoča vpogled v delovanje avtonomnega živčevja. Dodatna prednost je finančna dostopnost opreme, saj za zajem podatkov in njihovo analizo potrebujemo le elektrokardiograf, mikroprocesor in ustrezno programsko opremo za izvrševanje analiz (MacArthur JD in MacArthur CT, 1997). Slaba stran metode je kompleksnost analiz, ki je potencialen vzrok za napake. Za rešitev tega problema je delovna skupina strokovnjakov, združenih v *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology* uvedla standardizacijo metod za analizo spremenljivosti frekvence srčnega utripa.

2.6.1 Določanje spremenljivosti srčne frekvence

Spremenljivost srčne frekvence lahko določimo na dva načina: z izračunavanjem raznih statističnih indeksov R–R intervala, torej s tako imenovano **časovno analizo**, ali pa s spektralno analizo R–R intervala, torej s **frekvenčno analizo** (Van Ravenswaaij in sod., 1993). Stroka je najprej razvila bolj enostavne časovne tehnike, pri katerih so HRV določali ročno z izračunavanjem povprečnega R–R intervala in njegove standardne deviacije na kratkih elektrokardiogramih. V literaturi tako danes zasledimo več kot 26 različnih aritmetičnih manipulacij R–R intervala za opis tega pojava (MacArthur JD in MacArthur CT, 1997). Pri časovni tehniki običajno uporabljamo grafični zapis ali tahogram, na katerem so na y osi predstavljeni R–R intervali v sekundah, na x osi pa čas v sekundah (Slika 4).

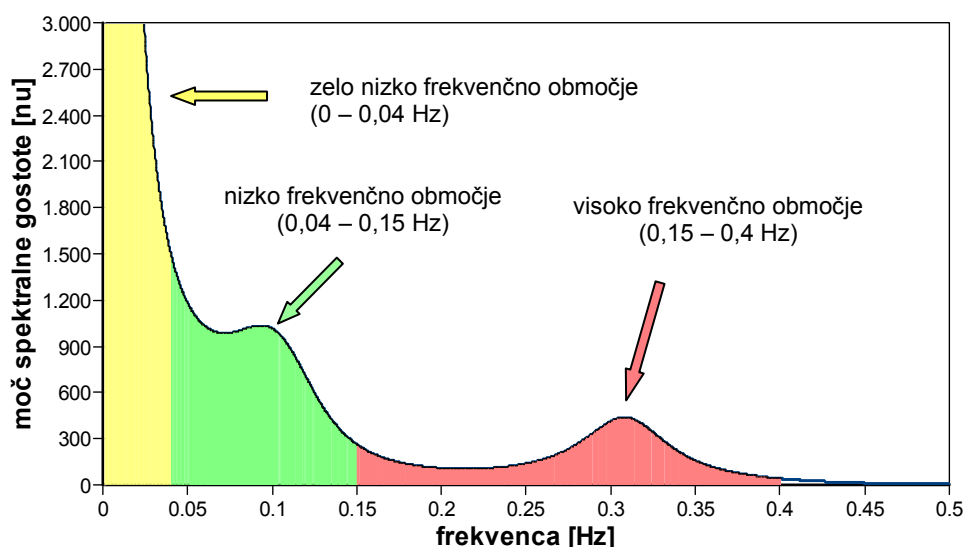


Slika 4: Tahogram, grafični zapis dolžine R–R intervalov v določenem časovnem obdobju.

V nasprotju s starejšimi časovnimi tehnikami je razvoj v mikroprocesorski tehnologiji omogočil razvoj frekvenčne analize, ki temelji na matematični analizi podatkov,

pridobljenih z EKG. Frekvenčna analiza časovni signal z ustreznim matematičnim algoritmom pretvori v frekvenčni signal in ga tako prikaže kot kombinacijo več sinusnih in kosinusnih nihanj, ki imajo različne amplitude in frekvence.

S pomočjo frekvenčne analize določimo spekter spremenljivosti srčne frekvence, ki je sestavljen iz treh različnih komponent (Slika 5). Z integriranjem površine pod krivuljo frekvenčnega signala dobimo moč spektralne gostote v posameznem frekvenčnem območju, pa tudi skupno moč signala, ki je integral celotnega frekvenčnega območja in je enak varianci celotnega signala (MacArthur JD in MacArthur CT, 1997). Pri analizi spremenljivosti srčne frekvence ugotavljamo tako moč posameznega dela spektra kot tudi razmerje med posameznimi deli spektra. V nadaljevanju bom predstavila, kakšno informacijo nam dajejo posamezna frekvenčna območja, pridobljena z opisano analizo.



Slika 5: Različne frekvenčne komponente spremenljivosti srčne frekvence.

Spekter spremenljivosti srčne frekvence, ki ga dobimo s frekvenčno analizo R–R intervalov, je sestavljen iz treh območij: visokega (HF), nizkega (LF) in zelo nizkega območja (VLF). Visokofrekvenčno območje, ki vključuje frekvence od 0,15 do 0,4 Hz, časovno sovпада z dihanjem, zato ga enačimo z respiratorno sinusno aritmijo, tj. z motnjo srčnega sinusnega ritma, katerega vzrok je dihanje. Vemo, da je parasimpatično živčevje aktivno med izdihom ter neaktivno med vdihom, zato so srčni utripi med vdihom pogostejši kot med izdihom. Zmanjšana spremenljivost srčnega ritma v tem spektralnem območju je zato marker za zmanjšano delovanje parasimpatičnega živčevja, kar so potrdile tudi raziskave, na osnovi katerih visokofrekvenčno območje uporabljamo kot kvantitativno merilo za določanje vpliva parasimpatičnega živčnega sistema na srčni ritem (Akselrod in sod., 1981; Malik in sod., 1996; Kobayashi in sod., 1999; MacArthur JD in MacArthur CT, 1997).

Naslednje območje HRV, ki ga dobimo s frekvenčno analizo, je nizkofrekvenčno območje, ki obsega frekvence od 0,04 do 0,15 Hz in je povezano z oscilacijami v arterijskem tlaku. Ker na slednje lahko vplivata tako simpatik kot parasimpatik, si strokovna javnost ni povsem enotna, ali je nizkofrekvenčno območje kvantitativno merilo za delovanje zgolj simpatika (Akselrod in sod., 1981; Malliani in sod., 1991) ali pa skupnega delovanja tako simpatika kot tudi parasimpatika (Eckberg, 1997). Pri

analizi HRV pogosto uporabljamo tudi razmerje med LF/HF, ki v skladu z navedenim odraža ravnotežje med delovanjem simpatika in parasimpatika (Malliani in sod., 1996) oz. delovanje samega simpatika (Eckberg, 1997). Glede na priporočila delovne skupine strokovnjakov, združenih v *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology*, nizkofrekvenčno območje uporabljamo kot merilo za delovanje simpatika, razmerje med LF/HF pa za ravnotežje med simpatikom in parasimpatikom.

Zadnje, najnižje spektralno območje, v katerega so vključene frekvence od 0 do 0,04 Hz, je veliko manj poznano in raziskano, povezujejo pa ga z vplivi termoregulacije na spremenljivost srčne frekvence (Malik in sod., 1996).

Moč posameznega frekvenčnega območja lahko izrazimo v absolutnih (ms^2) ali v normaliziranih enotah (nu), ki jih uporabljamo zaradi lažje primerjave med preiskovanci. Normalizirane enote dobimo tako, da različna frekvenčna območja izrazimo relativno glede na skupno moč spektra, pri čemer v skupni moči spektra ne upoštevamo zelo nizkega frekvenčnega območja. S tako normalizacijo podatkov se izognemo vplivu razlik v skupni moči spektra, ki bi oteževale primerjavo med posameznimi preiskovanci (Malik in sod., 1996).

Videli smo, da s frekvenčno analizo spremenljivosti srčne frekvence s pomočjo ustreznih matematičnih algoritmov izračunamo moč spektralne gostote spektra. Različni algoritmi nam dajejo bolj ali manj natančno oceno prave moči spektralne gostote (Malik in sod., 1996). Matematična algoritma, ki ju najpogosteje uporabljamo za oceno moči spektralne gostote, sta hitra Fourierjeva transformacija (FFT) in avtoregresijsko modeliranje. Hitra Fourierjeva transformacija je enostavnejša in bolj praktična metoda za rutinsko uporabo, vendar zahteva predhodno izbiro meja frekvenčnih območij, zaradi česar lahko podcenimo moč posameznega območja, če centralna frekvenca z največjo jakostjo leži zunaj tega območja. Pri avtoregresijskem modeliranju meja frekvenčnih območij ni potrebno predhodno določiti, vendar pa za to metodo ni splošno uveljavljenih standardov (Fagard in sod., 1998). Obe metodi podajata podobne kvalitativne rezultate, tj. podoben odziv območij LF in HF ter razmerja med njima, vendar pa so kvantitativni rezultati lahko različni. Primerljivost obeh metod je seveda odvisna od izbire območij LF in HF (Fagard in sod., 1998), zato je strokovna skupina *Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology* za izračun moči spektralne gostote predlagala naslednje meje frekvenčnih območij: od 0,04 do 0,15 Hz za nizkofrekvenčno območje in od 0,15 do 0,40 Hz za visokofrekvenčno območje. Ta standardizirana območja smo upoštevali tudi pri analizi naših podatkov.

2.6.2 Vpliv hipoksije na spremenljivost srčne frekvence

Zaradi široke aplikacije rezultatov – hipoksija se namreč pojavlja v različnih okoljih in zaradi različnih razlogov – ki sem jih podrobneje predstavila v poglavju 2.1, je vpliv akutne hipoksije na spremenljivost srčne frekvence že obravnavalo nekaj raziskav. Danes vemo, da – ne glede na tehniko meritev in vrsto analize – hipoksija vpliva tako na samo frekvenco srca kot tudi na spremenljivost srčne frekvence.

Ob akutni hipoksiji se tako med mirovanjem kot tudi med telesno aktivnostjo spremeni ravnotežje avtonomnega živčnega sistema, pri čemer se poveča aktivnost simpatičnega živčevja in zmanjša aktivnost parasimpatičnega živčevja (Yamamoto in

sod., 1996; Roche in sod., 2002). Spremembo opazimo tudi pri analizi spremenljivosti srčne frekvence. Zaradi vpliva hipoksije se moči posameznih spektralnih območij spremenijo, in sicer tako, da se poveča razmerje med nizko- in visokofrekvenčno spektralno komponento, saj se poveča nizkofrekvenčna in zmanjša visokofrekvenčna komponenta, kar z drugimi besedami pomeni, da se delovanje simpatičnega živčevja poveča, delovanje parasimpatičnega pa zmanjša (Povea in sod., 2005; Kanai in sod., 2001; Pomeranz in sod., 1985).

Odziv spremenljivosti srčnega utripa na hipoksijo se med posamezniki razlikuje. Posamezniki, pri katerih opazimo manjše znižanje saturacije hemoglobina s kisikom med izpostavljenostjo akutni hipoksiji, kažejo tudi večjo spremenljivost, torej boljšo funkcionalnost avtonomnega živčevja v mirovnih pogojih (Akselrod in sod., 2001). Te osebe bodo na akutno hipoksijo reagirale z večjimi spremembami v visoko- in nizkofrekvenčnih komponentah; visokofrekvenčno ("parasimpatično") območje se bo bolj zmanjšalo, nizkofrekvenčno ("simpatično") pa bolj povečalo kot pri posameznikih, pri katerih saturacija hemoglobina s kisikom bolj pade. Taki posamezniki so sposobni v hipoksičnem okolju dlje časa ostati pri zavesti (Akselrod in sod., 2001).

Nadalje so Lanfranchi in sod. (2005) ugotovili, da imajo osebe z akutno višinsko boleznijo abnormalno spremenljivost srčne frekvence v primerjavi z osebami, ki te bolezni nimajo. Pri obolelih z akutno višinsko boleznijo se poveča spremenljivost visokofrekvenčne ("parasimpatične") komponente in zmanjša spremenljivost nizkofrekvenčne ("simpatične") komponente spektra spremenljivosti srčne frekvence; odziv avtonomnega živčevja je nasproten pričakovanemu, torej ravno obraten kot pri posameznikih, ki akutne višinske bolezni nimajo. Metodo merjenja aktivnosti živčnega sistema bi torej v laboratoriju morda lahko uporabili v diagnostične namene, saj bi s kratko izpostavitvijo hipoksiji ocenili, katere osebe bodo v hipoksičnem okolju bolj in katere manj podvržene akutni višinski bolezni (Lanfranchi in sod., 2005).

Razlike v delovanju avtonomnega živčevja ne opazimo le med različnimi posamezniki, pač pa tudi v različnih pogojih hipoksije. Raziskave, ki so primerjale delovanje simpatičnega živčevja med akutno in kronično hipoksijo, so pokazale, da se pri izpostavljenosti akutni hipoksiji poveča koncentracija kateholaminov v plazmi, kar kaže na povečano delovanje simpatičnega živčevja (Cunningham in sod., 1965). Opazili so tudi razliko med izločanjem adrenalina iz sredice nadledvične žleze ter izločanjem noradrenalina iz živčevja. Izločanje adrenalina iz nadledvične žleze se pojavi v zgodnji fazi izpostavitve hipoksiji, medtem ko se koncentracija živčno proizvedenega noradrenalina v tej fazi ne spremeni v primerjavi z normoksijo. Kasneje, ko se že pojavijo ventilatorna aklimatizacija in tvorba povečanega števila rdečih krvnih teles ter posledično izboljšana preskrba krvi s kisikom, se izločanje adrenalina za spoznanje zmanjša, močno pa se poveča izločanje noradrenalina, ki je odgovoren za povečan arterijski tlak pri nedavno aklimatiziranih osebah (Mazzeo in sod., 1991). Očitno je, da imata adrenalin in noradrenalin tako kot tudi še drugi dejavniki pomembno vlogo pri odzivu in prilagajanju telesa na akutno in kronično hipoksijo.

Prav zato, ker so odzivi telesa na hipoksijo precej kompleksni, je metoda spremenljivosti srčne frekvence obetavna tehnika, saj z njo ocenjujemo celovit odgovor avtonomnega živčnega sistema na hipoksično okolje. Zato smo jo tudi izbrali za eno izmed naših eksperimentalnih metod, ki jih bom predstavila v nadaljevanju.

3. EKSPERIMENTALNI DEL

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko s svojim sklepom št. 64/06/04, dne 22. 6. 2004.

3.1 Preiskovanci

V poskusih je sodelovalo štirinajst mladih, zdravih prostovoljcev, osem žensk in šest moških, starih od 20 do 30 let. Preiskovance je pred začetkom poskusa pregledal zdravnik, ki jim je dal soglasje za opravljanje poskusa. Vsem smo podrobno razložili potek in namen poskusa, opozorili smo jih na morebitne nevarnosti in nevšečnosti, povezane z udeležbo v njem, predstavili pa smo jim tudi merilne naprave. Vsi preiskovanci so pred začetkom raziskave dali pisno soglasje o prostovoljnem sodelovanju v raziskavi.

Da bi izločili vpliv menstrualnega ciklusa na opazovane spremenljivke, smo pri vseh preiskovankah določili fazo menstrualnega ciklusa in izvedbo poskusov po potrebi ustrezno prestavili. Poskuse smo pri vseh preiskovankah izvedli v folikularni fazi menstrualnega ciklusa, torej v obdobju od prvega do dvanajstega dneva menstrualnega ciklusa pri preiskovankah, ki niso jemale kontracepcijskih tablet, oziroma v obdobju od prvega do dvajsetega dneva menstrualnega ciklusa pri preiskovankah, ki so jemale kontracepcijske tablete. V tem obdobju je namreč ventilatorni odziv žensk na hipoksijo primerljiv z odzivom moških (Sajkov in sod., 1997).

3.2 Protokol poskusa

Raziskavo smo izvedli v dveh zaporednih poskusih, ki sta bila med sabo ločena vsaj 24 ur. Oba poskusa smo smo izvedli v istem delu dneva in ob isti uri, če je bilo le mogoče, s čimer smo zmanjšali vpliv cirkadianega ritma na metabolne procese. Ljudje smo namreč podvrženi cirkadianemu ritmu, torej razlikam v aktivnosti metabolnih procesov preko dneva.

Pred začetkom poskusa smo preiskovance stehali z medicinsko certificirano tehtnico (Seca 711, Vogel & Halke, Nemčija) in izmerili njihovo višino. Nato smo jih opremili z elektrodami elektrokardiografa (Colin BP-508, Colin corporation, Komaki City, Japonska) za spremljanje srčnega ritma, s termistorji za spremljanje temperature kože (Technomed Europe, Maasticht, Nizozemska), s pulznim oksimetrom za spremljanje saturacije hemoglobina s kisikom (Oximax N-550, Nellcor, Pleasanton, ZDA) in z monitorjem za kontinuirano merjenje krvnega tlaka (Colin BP-508, Colin corporation, Komaki City, Japonska), ki je bil sestavljen iz dveh enot – nadlaktne manšete in zapestne enote (Slika 6). Roko preiskovanca, na kateri smo merili krvni tlak, smo namestili na višino dveh petin ležečega telesa, torej na višino desnega atrija srca.



Slika 6: Preiskovanec med poskusom. Preiskovanci so med poskusom mirovali v ležečem položaju. Opremljeni so bili z elektrodami elektrokardiografa, monitorjem za krvni tlak, termistorji za merjenje temperature kože in pnevmotahom za merjenje ventilacije.

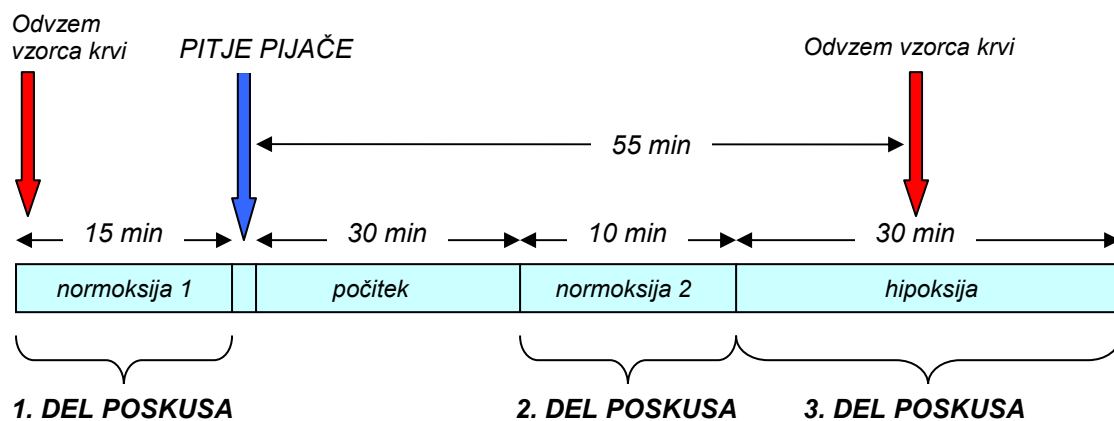
Preiskovancem smo namestili tudi ustnik, ki je bil povezan z ventili za enosmerno regulacijo pretoka zraka, tako da so med obema poskusoma dihali skozi usta, nos pa so imeli zamašen z nosnikom (Slika 7). Na inspiratorni strani ustnika je bil nameščen pnevmotah (RSS 100HR, Hans Rudolph Inc., Wyandotte, ZDA), naprava za merjenje volumna zraka, s katero smo spremljali volumen vsakega posameznega preiskovančevega vdiha med poskusi. S seštevanjem volumnov, izmerjenih znotraj vsake posamezne minute, smo za vsakega preiskovanca določili njegov minutni volumen dihanja.



Slika 7: Namestitev enosmernih ventilov za regulacijo pretoka zraka.

Oba poskusa so preiskovanci opravili na tešče. Najprej so leže petnajst minut dihali navaden zrak. To začetno, 15-minutno obdobje je v obeh poskusih služilo kot kontrolno obdobje, v katerem smo spremljali mirovne vrednosti opazovanih spremenljivk. Preiskovanci so po koncu kontrolnega obdobja zaužili vnaprej določeno količino tekočine, ki je v enem poskusu vsebovala vodo in ogljikove hidrate (saharozo), v drugem poskusu pa zgolj vodo. Vrstni red poskusov je bil za preiskovance različen – tako je polovica testirancev v prvem poskusu zaužila raztopino z ogljikovimi hidrati in v drugem navadno vodo, polovica pa je poskusa opravila v obratnem vrstnem redu. Vrstni red poskusov smo pri preiskovancih spreminjali zaradi psihološkega učinka, saj bi bile v nasprotnem primeru morebitne razlike v fizioloških odzivih lahko posledica večjega strahu, nemirnosti ali pričakovanja v prvem poskusu glede na drugega.

V poskusu, v katerem so preiskovanci zaužili vodo z ogljikovimi hidrati, smo pred začetkom poskusa pripravili 10-odstotno vodno raztopino saharoze, pri čemer smo absolutno količino ogljikovih hidratov določili tako, da je vsak preiskovanec ob zaužitju pijače zaužil kalorično vrednost 4 kcal/kg telesne mase. Količina popite pijače je bila za vsakega preiskovanca v obeh poskusih enaka.



Slika 8: Časovni potek poskusa.

Po zaužitju tekočine so preiskovanci 30 minut počivali, saj je ta čas potreben za absorpcijo ogljikovih hidratov v telo (Daly in sod., 2000). Nato smo jim spet namestili ustnik in spremljali navedene fiziološke spremenljivke – najprej deset minut med dihanjem običajnega zraka, nato pa še 30 minut med dihanjem hipoksične dihalne mešanice (Slika 8). Hipoksično dihalno mešanico smo dovajali iz jeklenke s stisnjnim zrakom preko škatle, napolnjene z vodo in meteorološkega balona (Slika 9), do ustnika preiskovancev. V škatli z vodo se je suh zrak navlažil, tako da smo preiskovancem olajšali dihanje, saj bi bil suh zrak iz jeklenk neprijeten za dihanje. S pomočjo meteorološkega balona smo nadzorovali količino zraka, ki je bil preiskovancem na voljo za dihanje, tako da so vseskozi lahko dihali spontano.



Slika 9: Meteorološki balon. Z meteorološkim balonom smo preiskovancem omogočali spontano dihanje ne glede na to, ali so dihali običajen zrak ali pa hipoksično dihalno mešanico.

Hipoksična dihalna mešanica je vsebovala 12.86 % O₂ v N₂, kar ustreza simulirani nadmorski višini približno 3500 m. Preiskovanci niso vedeli, kdaj natančno smo običajen zrak zamenjali s hipoksično dihalno mešanico, s čimer smo izključili psihološki učinek strahu ali pričakovanja na meritve.

Preiskovancem smo med poskusom dvakrat določili koncentracijo glukoze v kapilarni krvi – prvič tik na začetku poskusa in drugič sredi 30-minutnega hipoksičnega intervala.

3.3 Metode in instrumentacija

Med poskusi smo spremljali:

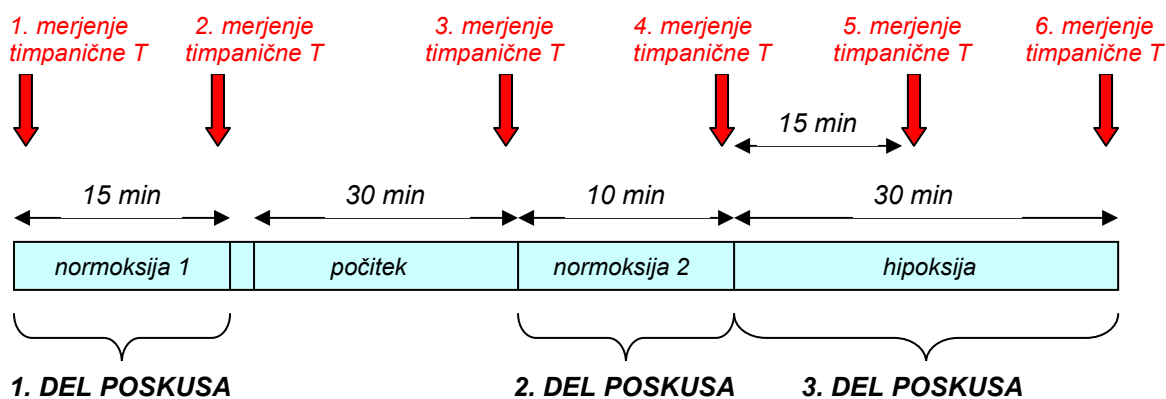
- okoljske razmere, torej temperaturo okolja, relativno vlažnost zraka in zračni tlak;
- timpanično temperaturo preiskovancev;
- sistolični in diastolični krvni tlak;
- srčni utrip za analizo spremenljivosti srčne frekvence;
- saturacijo hemoglobina s kisikom;
- koncentracijo glukoze v krvi na tešče in po zaužitju vode oz. ogljikovih hidratov;
- količino CO₂ in O₂ v izdihanem zraku;
- minutni inspiratorni volumen.

3.3.1 Okoljske razmere

Pred začetkom vsakega poskusa smo s pomočjo kombinirane vremenske postaje (WS-2300, Conrad Electronics, Wildau, Nemčija) izmerili zračni tlak, relativno vlažnost zraka in temperaturo zraka v laboratoriju.

3.3.2 Timpanična temperatura

Preiskovancem smo med poskusom šestkrat merili timpanično (ušesno) temperaturo s pomočjo ušesnega infrardečega termometra (ThermoScan 6023, Braun, Kronberg, Nemčija). Timpanično temperaturo smo merili tik pred začetkom in na koncu prvega dela poskusa, tik pred začetkom in na koncu drugega dela poskusa, v petnajsti minuti hipoksije, tj. v času drugega odvzema krvi, in na koncu tretjega dela poskusa (Slika 10).



Slika 10: Čas merjenja timpanične temperature.

S pogostim merjenjem timpanične temperature smo preverjali, ali je bila temperatura telesnega jedra preiskovancev med eksperimentalnimi pogoji stalna. Fiziološki procesi so namreč v veliki meri odvisni tudi od temperature telesnega jedra.

3.3.3 Krvni tlak

Krvni tlak smo merili s kontinuirano in neinvazivno metodo, ki temelji tako na oscilometričnemu kot na tonometričnemu postopku ter se uporablja za merjenje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka.

Za kalibracijsko meritev krvnega tlaka smo preiskovancem namestili manšeto iz za zrak neprepustnega tekstila okoli nadlakti, in sicer tako, da je bil center manšete lociran na nadlaktni arteriji (Slika 11).



Slika 11: Postavitev manšete za merjenje krvnega tlaka na preiskovančevi nadlakti.

Manšeta je bila povezana z monitorjem Colin BP-508 (Colin corporation, Komaki City, Japonska) (Slika 12), s katerim smo lahko sprožili kalibracijski postopek in spremljali trenutne vrednosti krvnega tlaka s tonometričnega senzorja, ki ga bom predstavila v nadaljevanju.



Slika 12: Monitor Colin BP-508. Monitor omogoča spremljanje trenutne vrednosti sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka.

S pomočjo tonometričnega senzorja (Slika 13), ki je bil priključen na isti monitor kot nadlaktna manšeta, smo kontinuirano in neinvazivno merili krvni tlak iz pulza radialne arterije. Tonometrični senzor vsebuje piezoelektrične kristale, postavljene v ravnini okoli pravokotne blazinice, ki jo je treba pravilno namestiti nad arterijo tik pri zapestju. Tonometrični senzor smo pred začetkom meritev umerili s pomočjo vrednosti sistoličnega in diastoličnega tlaka, ki smo ju določili z oscilometrično meritvijo z nadlaktno manšeto.



Slika 13: Tonometrični senzor za krvni tlak, nameščen nad radialno arterijo preiskovanca.

Ker smo želeli spremljati krvni tlak na nivoju srca, smo morali roko preiskovanca med poskusi namestiti tako, da je bila nadlaktna arterija na istem nivoju kot desni atrij preiskovančevega srca, torej na dveh petinah višine ležečega telesa. To smo dosegli z namestitvijo roke na stiroporne plošče ustrezne debeline.

3.3.4 Srčna frekvenca

Srčno frekvenco oz. elektrokardiogram smo kontinuirano zapisovali z elektrokardiografom, ki je bil sestavni del multifunkcijske naprave Colin BP-508 (Colin corporation, Komaki City, Japonska). Za merjenje elektrokardiograma smo preiskovancem namestili pet elektrod s standardno postavitvijo, ki je predstavljena v nadaljevanju (Slika 14, Tabela 1).

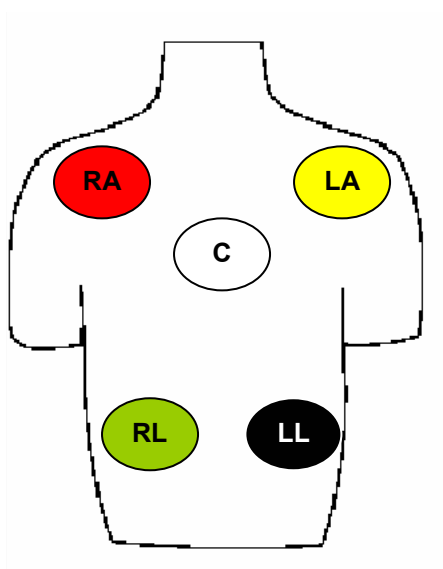


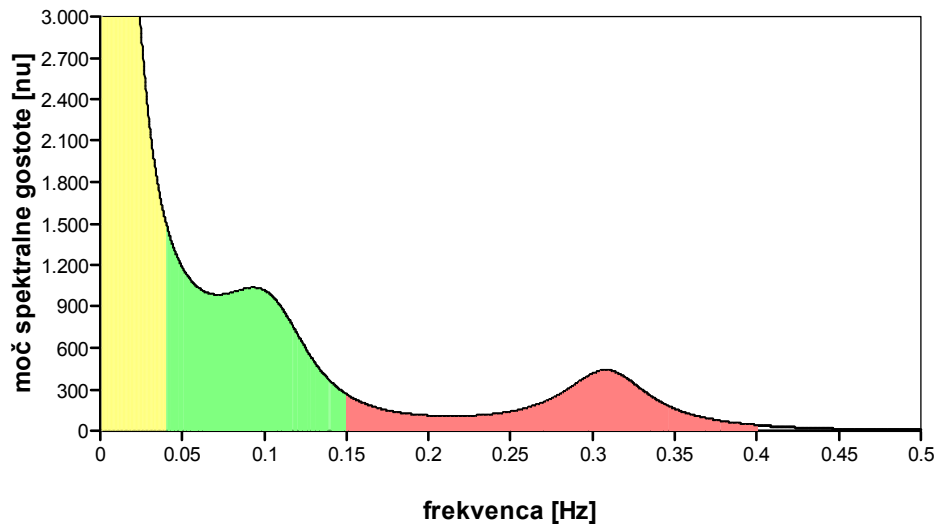
Tabela 1: Postavitev EKG elektrod.

Oznaka elektrode	barva	postavitev
RA	rdeča	pod desno ključnico
LA	rumena	pod levo ključnico
LL	zelena	desni spodnji del reber
RL	črna	levi spodnji del reber
C	bela	prsni koš

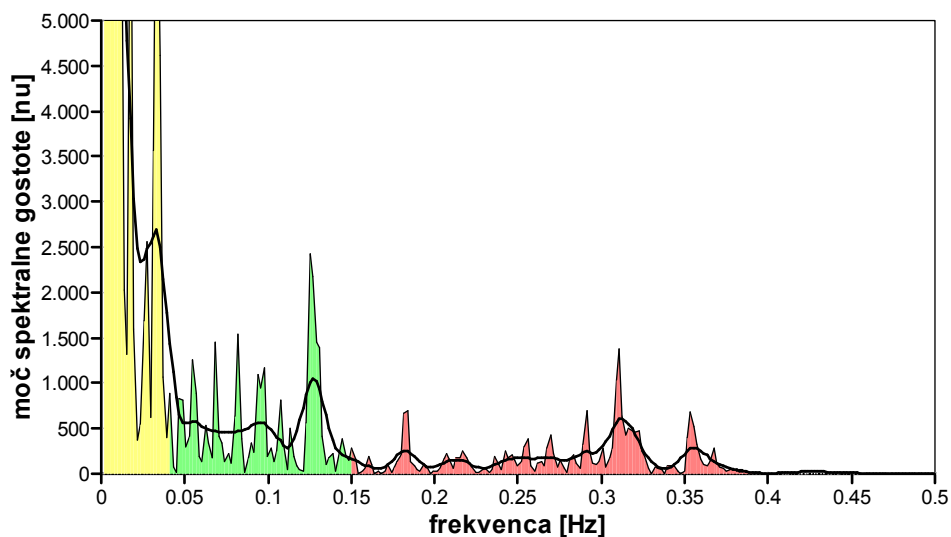
Slika 14: Postavitev EKG elektrod.

Elektrokardiografske podatke o srčnem utripu smo shranjevali v elektronsko obliko in jih pri obdelavi podatkov s pomočjo programa Nevrokard 6.9.1 (Medistar d. o. o., Ljubljana, Slovenija) pretvorili v vrednosti posameznih R–R intervalov, ki smo jih potrebovali za izdelavo tahogramov.

Tahograme posameznega preiskovanca smo obdelali s pomočjo frekvenčnih tehnik za analizo spremenljivosti srčne frekvence, in sicer z avtoregresijskim modeliranjem (Slika 15) in hitro Fourierjevo transformacijo (FFT) (Slika 16). Tako smo pridobili dve različni oceni za moč spektralne gostote v nizko- in visokofrekvenčnem območju spektra spremenljivosti srčne frekvence ter za njuno razmerje.



Slika 15: Avtoregresijski spekter spremenljivosti srčne frekvenca. Rumena barva označuje zelo nizko- (VLF), zelena nizko- (LF) ter rdeča visokofrekvenčno (HF) območje spremenljivosti srčne frekvenca.



Slika 16: FFT spekter spremenljivosti srčne frekvenca. Barve so uporabljene na enak način kot na sliki 15.

3.3.5 Nasičenost hemoglobina s kisikom

Nasičenost hemoglobina s kisikom smo merili z pulznim oksimetrom (Oximax N-550, Nellcor, Pleasanton, ZDA) (Slika 17). Preiskovancem smo na prst na roki namestili senzor pulznega oksimetra, ki ima na eni strani oddajnik svetlobe, na drugi strani pa fotodetektorsko enoto. Ta enota meri količino svetlobe, ki prodre skozi tkivo. Oddajnik svetlobe oddaja svetlobo dveh valovnih dolžin – 660 nm (rdečo) in 940 nm (infrardečo). Hemoglobin, krvno barvilo, na katerega se lahko veže kisik, v odvisnosti od svojega stanja selektivno absorbira ti dve valovni dolžini; oksigeniran hemoglobin absorbira infrardečo, neoksigeniran pa rdečo svetlobo. Na osnovi absorpcije svetlobe v arterijski

krvi s pulznim oksimetrom torej določimo količino oksigeniranega in neoksigiranega hemoglobina v krvi, kar nam daje podatek o nasičenosti hemoglobina s kisikom (Martin, 1999: 93-97; Jubran, 1999).



Slika 17: Pulzni oksimeter s senzorjem.

3.3.6 Koncentracija glukoze v krvi

Preiskovancem smo tik pred začetkom poskusa vzeli vzorec kapilarne krvi, s katerim smo določili koncentracijo glukoze v krvi. Postopek smo ponovili v 55. minuti po zaužitju pijače (raztopine z ogljikovimi hidrati ali navadne vode), kar je sovpadalo s petnajsto minuto hipoksije (Slika 8).

Preiskovancem smo za odvzem vzorca kapilarne krvi prst najprej razkužili z razkužilom Spitaderm (Ecolab GmbH & Co., Dusseldorf, Nemčija) in jih nato vanj zbadli s pomočjo lancet (Accu-Chek Softclix Pro, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Nemčija), ki smo jih predhodno vstavili v lancetnik (Accu-Chek Softclix Pro, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Nemčija). Kapljico krvi smo nanesti na merilni listič za glukozo (Accutrend, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Nemčija), ki vsebuje reagent za glukozo in nato merilni listič vstavili v merilno napravo za določanje koncentracije kapilarne glukoze (Accutrend GCT, Hoffmann-La Roche, Ltd., Basel, Švica). Ta na osnovi fotometrije meri intenziteto reakcije na merilnem lističu. Reakcijska plast merilnega lističa vsebuje kromogen (npr. železo) in encim glukoza-oksidoza, ki katalizira oksidacijo glukoze v krvi. V reakciji nastane glukonska kislina in vodikov peroksid, pri čemer slednji reagira z kromogenom na merilnem lističu, ki spremeni barvo. Sprememba barve je sorazmerna s koncentracijo glukoze, zato lahko metodo uporabimo za določanje koncentracije glukoze v krvi (Brown, 2002).

3.3.7 Delež CO₂ in O₂ v izdihanem zraku

Delež izdihanega kisika in ogljikovega dioksida smo merili s pomočjo plinskega analizatorja (Servomex 1440, Servomex Group Limited, Crowborough, Velika Britanija) (Slika 18), podatke pa smo s pomočjo programske opreme (Acknowledge 3.8.1, BIOPAC Systems Inc., Santa Barbara, ZDA) shranjevali na računalnik. Plinski analizator določi vrednost kisika v zraku s paramagnetnim pretvornikom, vrednost

ogljikovega dioksida pa s fotometričnim postopkom, pri katerem uporablja monokromatsko svetlobo. Spremembe v deležu plinov se odrazijo kot spremembe v električni napetosti na izhodu analizatorja.

Plinski analizator smo vsak dan pred začetkom poskusov umerili s kalibracijskimi plinskimi mešanici. Ničelno točko za kisik in ogljikov dioksid smo določili tako, da smo skozi analizator spustili čisti dušik, zgornjo točko za kisik in ogljikov dioksid pa tako, da smo skozi analizator spustili kalibracijski plinski mešanici, ki sta vsebovali znano količino kisika (20,95 %) in ogljikovega dioksida (8,0 %) v dušiku.

S plinskim analizatorjem smo kontinuirano merili vrednosti O_2 in CO_2 v izdihanem zraku preiskovancev, ki smo ga zbirali v mešalni škatli (Slika 18). To smo s široko plastično cevjo povezali z ekspiratorno stranjo ustnika preiskovancev.



Slika 18: Plinski analizator in mešalna škatla, v kateri smo zbirali izdihani zrak.

Pri analizi podatkov smo kot reprezentativne vrednosti upoštevali minutna povprečja CO_2 in O_2 v izdihanem zraku.

3.3.8 Minutni inspiratorni volumen

Volumen dihanja smo merili z linearnim pnevmotahom (RSS 100HR, Hans Rudolph Inc., Wyandotte, ZDA) (Slika 19), ki smo ga vsak dan pred meritvami umerili s 3-litrsko kalibracijsko siringo (Cosmed, Rim, Italija).

Volumne posameznih vdihov v eni minuti smo sešteli in tako določili minutni dihalni volumen preiskovancev.



Slika 19: Pnevmtah, naprava za merjenje volumna zraka.

3.4 Statistična analiza podatkov

Statistično analizo podatkov smo opravili s programom STATISTICA 5.0 (StatSoft Inc., Tulsa, ZDA). Vse podatke smo najprej testirali s Kolmogorov-Smirnovim statističnim testom za ugotavljanje normalne porazdelitve podatkov, ki je predpogoj za analizo podatkov s statističnim t-testom ali analizo variance.

Za primerjavo okoljskih razmer med obema poskusoma smo uporabili Studentov t-test. Za statistično analizo srčne frekvenca, posameznih komponent spremenljivosti srčne frekvenca (HF, LF, LF/HF), minutnih dihalnih volumnov, timpanične temperature, koncentracije glukoze v krvi, saturacije hemoglobina s kisikom, krvnega tlaka ter CO₂ in O₂ v izdihanem zraku smo uporabili multifaktorsko analizo variance (ANOVA) za odvisne vzorce s ponavljajočimi se meritvami na obeh faktorjih. Statistično značilne razlike smo nadalje analizirali s Tukeyjevim HSD Post Hoc testom.

Za vse navedene spremenljivke, razen za komponente spremenljivosti srčnega utripa, smo statistično analizo izvedli na sredini obeh normoksičnih intervalov (sedma minuta), ter na sredini dveh hipoksičnih intervalov (15. in 25. minuta hipoksije). 30-minutno hipoksično obdobje smo namreč razdelili na tri 10-minutne dele, tako da smo lahko opazovali dinamiko spreminjanja posameznih spremenljivk. Ker je bil prvi 10-minutni del hipoksije namenjen zgolj stabilizaciji spremenljivk, smo pri analizi upoštevali le sredino zadnjih dveh 10-minutnih hipoksičnih intervalov. Za komponente spremenljivosti srčne frekvenca smo statistično analizo izvedli z vrednostmi, ki so bile reprezentativne za celotne intervale posameznega poskusa.

Razlike med spremenljivkami smo ocenili kot statistično značilne, če je bila verjetnost napake tipa I manjša od 0,05 (5 %).

4. REZULTATI

Vsi rezultati so podani v obliki povprečje (standardni odklon).

4.1 Antropometrične meritve

Povprečna masa preiskovancev je bila 73 (18) kg, povprečna višina pa 173 (10) cm.

4.2 Okoljske razmere

Na začetku poskusov je bila temperatura v laboratoriju 25 (1) °C in se med posameznimi poskusi ni razlikovala ($p > 0,05$). Prav tako se med poskusi nista razlikovala barometrični tlak (1002 (3) mb, $p > 0,05$) in relativna vlažnost zraka (47 (5) %, $p > 0,05$).

4.3 Timpanična temperatura

Timpanično temperaturo (T_{ty} ; °C) smo izmerili ob koncu posameznih delov poskusa v obeh eksperimentalnih pogojih, s čimer smo ocenili toplotno stanje preiskovancev. T_{ty} je bila v poskusu z ogljikovimi hidrati ob koncu prvega dela poskusa 36,8 (0,3) °C, v kontrolnem pogoju pa 36,9 (0,3) °C. T_{ty} se je sicer statistično značilno ($p < 0,05$), a fiziološko nepomembno znižala na 36,7 (0,4) °C v pogoju z ogljikovimi hidrati in na 36,8 (0,4) °C v kontrolnem pogoju. T_{ty} se med obema eksperimentalnima pogojema ni razlikovala v nobeni fazi poskusa ($p > 0,05$).

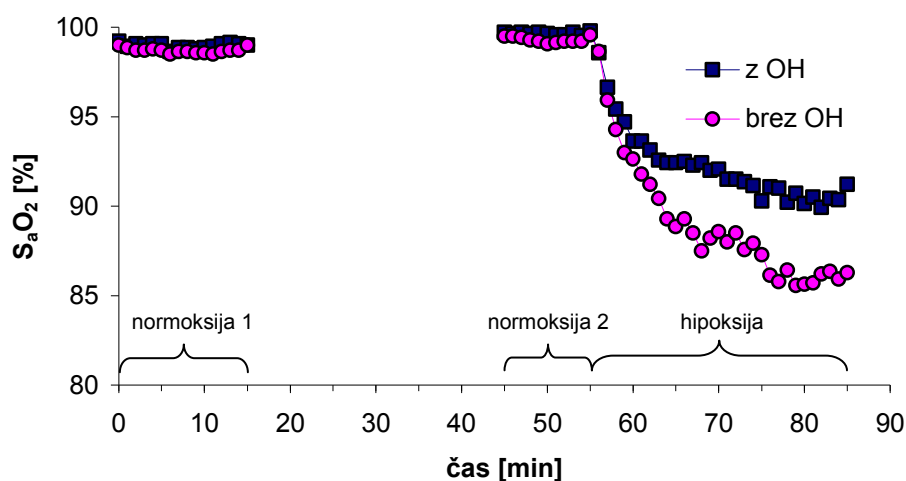
4.4 Koncentracija glukoze v krvi

Koncentracija glukoze v krvi pred začetkom poskusa je bila 4,9 (0,8) mmol/l v kontrolnem pogoju in 4,5 (0,8) mmol/l v pogoju z ogljikovimi hidrati, razlika med pogojema pa ni bila statistično značilna ($p > 0,05$). V sredini hipoksičnega obdobja, torej 55 minut po zaužitju vode oz. vode z ogljikovimi hidrati, je bila koncentracija glukoze v krvi v kontrolnem pogoju 4,6 (1,1) mmol/l in v pogoju z ogljikovimi hidrati 6,8 (1,6) mmol/l; razlika med obema pogojema je bila statistično značilna ($p < 0,05$).

4.5 Saturacija hemoglobina s kisikom

Saturacija hemoglobina s kisikom (S_{aO_2} ; %) se je ob izpostavljenosti hipoksičnim razmeram v obeh eksperimentalnih pogojih najprej strmo zmanjšala, nato pa se je ustalila pri vrednostih, nižjih od običajnih (Slika 20) ($p < 0,001$). V normoksičnih razmerah se S_{aO_2} ni razlikovala med obema eksperimentalnima pogojema ($p > 0,05$), med hipoksijo pa je bila S_{aO_2} v pogoju z ogljikovimi hidrati značilno višja kot v kontrolnem pogoju ($p < 0,001$). S_{aO_2} se je v pogoju z ogljikovimi hidrati statistično značilno znižala ($p < 0,001$) od izhodiščne vrednosti 99,2 (0,9) % v normoksiji na 92,1 (3,5) % v drugi tretjini hipoksije oz. na 90,1 (5,0) % v tretji tretjini hipoksije ($p < 0,05$). V kontrolnem pogoju se je S_{aO_2} od enake izhodiščne vrednosti značilno znižala ($p < 0,001$) na 88,6 (4,4) % v drugi tretjini hipoksije oz. na 85,6 (6,2) % v tretji tretjini

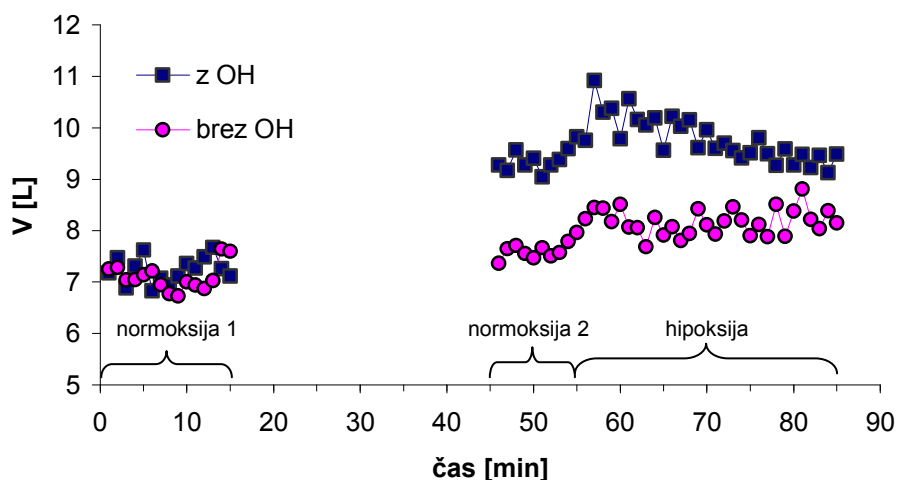
hipoksije ($p < 0,001$). Razlika med obema pogojeva je bila statistično značilna v celotnem obdobju hipoksije ($p < 0,001$).



Slika 20: Saturacija hemoglobina s kisikom v obeh eksperimentalnih pogojih.

4.6 Minutni inspiratorni volumen zraka

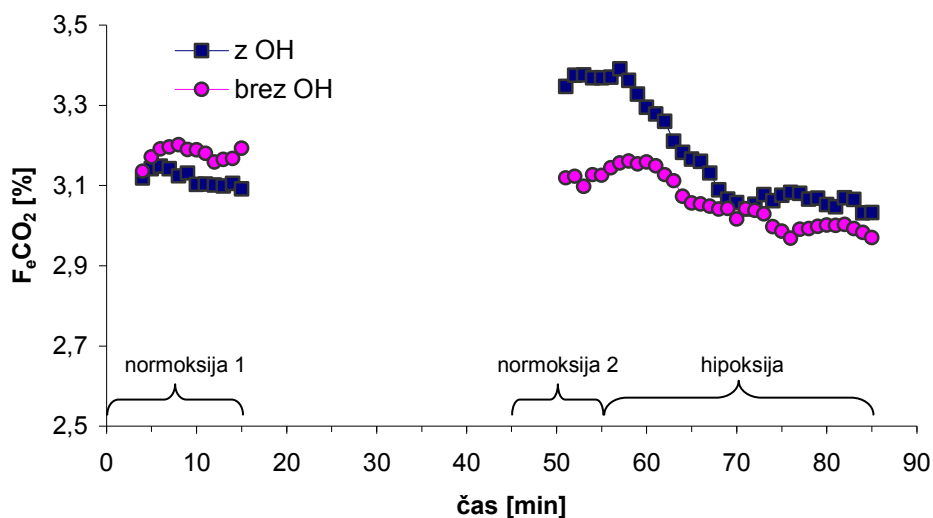
Minutni inspiratorni volumen zraka (V ; L/min) se je v pogoju z ogljikovimi hidrati statistično značilno ($p < 0,001$) povečal od izhodiščne vrednosti 7,1 (3,1) L/min v prvi normoksični fazi na 9,3 (2,9) L/min v drugi normoksični fazi, medtem ko se v kontrolnem pogoju V med obema normoksičnima fazama ni razlikoval ($p > 0,05$). Med hipoksično izpostavitvijo se je V še povečal v obeh eksperimentalnih pogojih, kar je bilo očitno zlasti na začetku hipoksičnega obdobja (Slika 21). Razlika med obema eksperimentalnima pogojeva je med hipoksično izpostavitvijo ostala statistično značilna ($p < 0,001$) in se je proti koncu poskusa zmanjševala.



Slika 21: Minutni inspiratorni volumen zraka v obeh eksperimentalnih pogojih.

4.7 Delež CO₂ in O₂ v izdihanem zraku

Delež ogljikovega dioksida v izdihanem zraku ($F_e\text{CO}_2$; %) se je v poskusu z ogljikovimi hidrati značilno ($p < 0,001$) povečal od 3,1 (0,4) % med prvo normoksijo na 3,4 (0,4) % med drugo normoksijo, ostal povečan ob začetku hipoksične izpostavitve in se nato proti koncu hipoksije postopoma zmanjševal ($p < 0,001$) do vrednosti 3,1 (0,4) % (Slika 22). V kontrolnem poskusu je bil $F_e\text{CO}_2$ med prvo normoksijo 3,2 (0,4) % in je med obema normoksičnima fazama ostal nespremenjen ($p > 0,05$), med hipoksično izpostavitvijo pa se je zaradi hipoksične hiperventilacije značilno ($p < 0,05$) znižal na 3,0 (0,4) %. Razlika med obema pogojeva je dosegla statistično signifikanco ($p < 0,001$) v obdobju druge normoksije.



Slika 22: Delež ogljikovega dioksida v izdihanem zraku v obeh eksperimentalnih pogojih.

Delež kisika v izdihanem zraku ($F_e\text{O}_2$; %) je v prvi normoksiji znašal 17,3 (0,8) % in ostal nespremenjen tudi v drugi normoksiji ($p > 0,05$). Na začetku hipoksične faze se je $F_e\text{O}_2$ znižal na 9,8 (0,6) % in ostal nespremenjen tekom celotne hipoksije ($p > 0,05$). Razlike med eksperimentalnima pogojeva v nobeni fazi poskusa niso presegle meje statistične signifikance ($p > 0,05$).

4.8 Krvni tlak

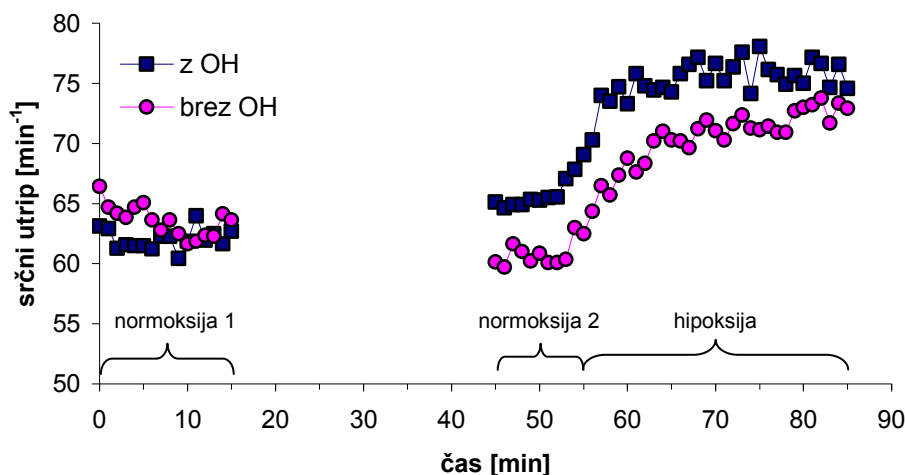
Sistolni krvni tlak (SAP; mm Hg) je v pogoju z ogljikovimi hidrati med prvo normoksijo znašal 111 (11) mm Hg, med drugo normoksijo ostal nespremenjen, med hipoksijo pa se je značilno zvišal ($p < 0,01$) na 125 (12) mm Hg. V kontrolnem pogoju je SAP med prvo normoksijo znašal 118 (15) mm Hg in se tekom poskusa ni spreminjal. Čeprav se je SAP v poskusu z ogljikovimi hidrati med hipoksično izpostavitvijo povečal, med eksperimentalnima pogojeva razlike niso bile statistično značilne ($p > 0,05$) v nobeni fazi poskusa.

Diastolični krvni tlak (DAP; mm Hg) je v pogoju z ogljikovimi hidrati med prvo normoksijo znašal 61 (10) mm Hg, med drugo normoksijo in na začetku hipoksije je ostal nespremenjen, nato pa se je proti koncu hipoksije značilno zvišal ($p < 0,01$) na 70 (12) mm Hg. V kontrolnem pogoju je DAP med prvo normoksijo znašal 68 (11) mm Hg in se tekom poskusa ni spreminjal. DAP se je med obema pogojevema značilno razlikoval le v obdobju začetne normoksije ($p < 0,05$).

4.9 Srčna frekvenca

Srčna frekvenca (HR; min^{-1}) se je ob izpostavljenosti hipoksičnim razmeram povečala v obeh eksperimentalnih pogojih ($p < 0,001$), pri čemer se je v pogoju z ogljikovimi hidrati povečala bolj kot v pogoju brez ogljikovih hidratov (Slika 23). V pogoju z ogljikovimi hidrati se je HR z vrednosti $62 (8) \text{ min}^{-1}$ v začetni normoksiji povečala na $77 (12) \text{ min}^{-1}$ na začetku hipoksije in ostala povišana tekom celotne hipoksije. V kontrolnem pogoju se je HR z začetne vrednosti $63 (7) \text{ min}^{-1}$ v normoksiji povišala na $71 (9) \text{ min}^{-1}$ na začetku hipoksije in ostala povišana tekom celotnega obdobja hipoksije.

Srčna frekvenca se je med obema eksperimentalnima pogojevema značilno razlikovala že med drugo normoksično serijo (normoksija 2) ($p < 0,001$), kjer je v pogoju z ogljikovimi hidrati znašala $66 (10) \text{ min}^{-1}$, v kontrolnem pogoju pa $60 (7) \text{ min}^{-1}$. Srčna frekvenca je v poskusu z ogljikovimi hidrati ostala značilno povečana glede na kontrolni pogoj tudi v drugi tretjini hipoksičnega obdobja ($p < 0,001$), razlika v srčni frekvenci med obema pogojevema pa se je v zadnji tretjini hipoksičnega obdobja zmanjšala in ni preseгла meje statistične značilnosti ($p > 0,05$).



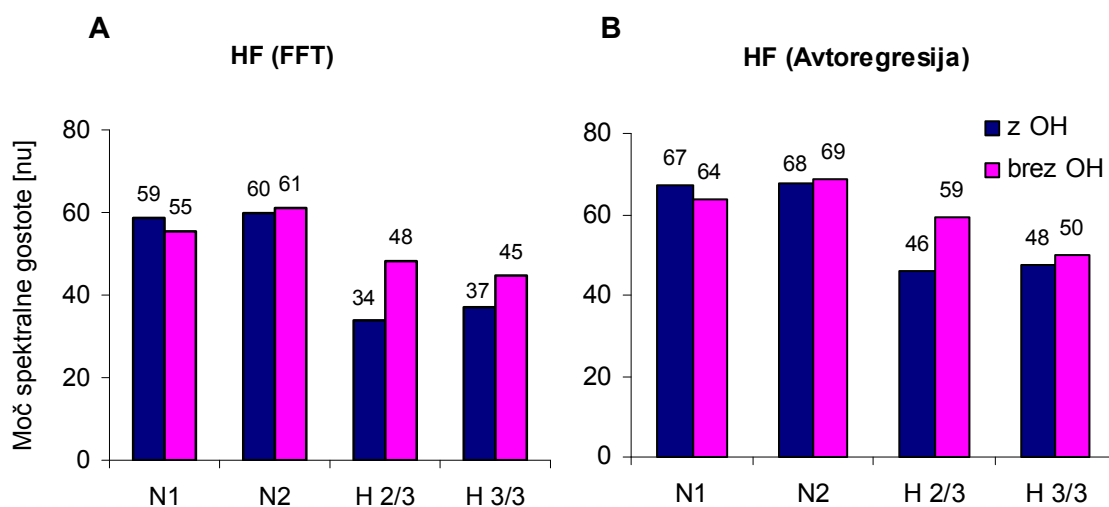
Slika 23: Srčna frekvenca med obema eksperimentalnima pogojevema.

4.10 Spremenljivost srčne frekvence

Vsi rezultati spremenljivosti srčne frekvence, razen razmerja LF/HF in TP, so podani v normaliziranih enotah [nu].

4.10.1 Visokofrekvenčno območje

Normalizirane vrednosti moči spektralne gostote visokofrekvenčne komponente spremenljivosti srčne frekvence (HF (FFT); nu), torej komponente, ki predstavlja delovanje parasimpatičnega živčnega sistema, so se med izpostavljenostjo hipoksiji po pričakovanju zmanjšale v obeh eksperimentalnih pogojih ($p < 0,01$) (Sliki 24A in 24B). Post-hoc analiza je pokazala značilne razlike ($p < 0,05$) med obema pogojema v drugi tretjini hipoksije, medtem ko so se v tretji tretjini hipoksije razlike med pogojema zmanjšale in niso več dosegle praga statistične značilnosti ($p > 0,05$). Enake rezultate smo dobili tako z vrednostmi, ki smo jih pridobili z FFT analizo (Slika 24A), kot tudi avtoregresijskim modeliranjem (HF (Avtoregresija); nu) (Slika 24B).



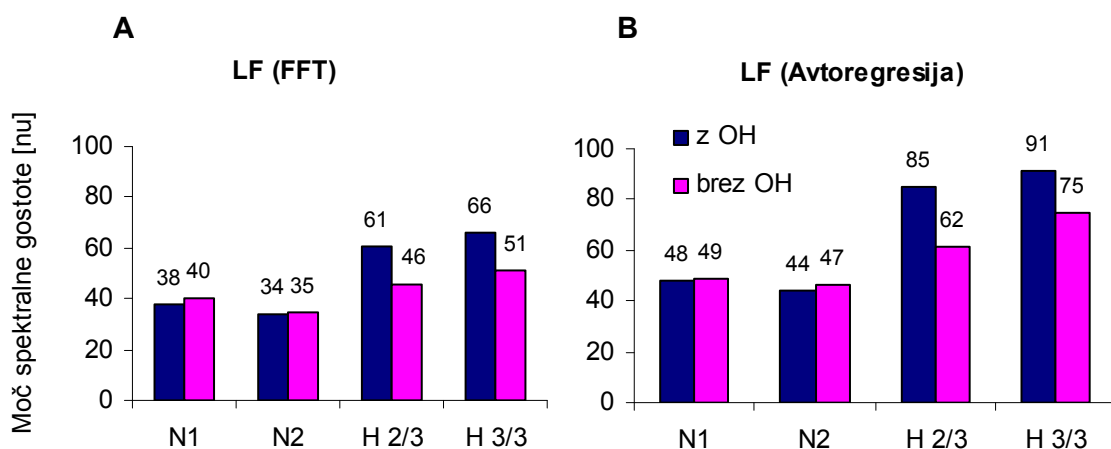
Slika 24: Moč spektralne gostote visokofrekvenčne komponente spektra spremenljivosti srčne frekvence, pridobljene v obeh eksperimentalnih pogojih. Oznaka N1 predstavlja začetno normoksijo, N2 drugo normoksijo, H 2/3 drugo tretjino hipoksije in H 3/3 tretjo tretjino hipoksije. Grafikon A prikazuje vrednosti moči spektralne gostote, pridobljene s FFT analizo, grafikon B pa vrednosti, pridobljene z avtoregresijsko analizo.

4.10.2 Nizkofrekvenčno območje

Vrednosti FFT analize za moč spektralne gostote nizkofrekvenčne komponente spremenljivosti srčne frekvence (LF (FFT); nu), torej komponente, ki predstavlja delovanje simpatičnega živčnega sistema, so se med izpostavljenostjo hipoksiji po pričakovanju povečale v obeh pogojih ($p < 0,05$) (Slika 25A). Razlike med pogojema so sicer kazale trend višjih vrednosti v pogoju z ogljikovimi hidrati ($p = 0,09$) v celotnem obdobju hipoksije, vendar pa razlike niso bile statistično značilne ($p > 0,05$).

Rezultati avtoregresijskega modeliranja (LF (Avtoregresija); nu) so prav tako kot rezultati FFT analize pokazali večje vrednosti moči spektralne gostote LF komponente med izpostavljenostjo hipoksiji v obeh pogojih ($p < 0,001$) (Slika 25B). Post hoc analiza je pokazala tudi značilne razlike ($p < 0,05$) v drugi tretjini hipoksije med obema pogojema, pri čemer so bile vrednosti v pogoju z ogljikovimi hidrati višje kot v

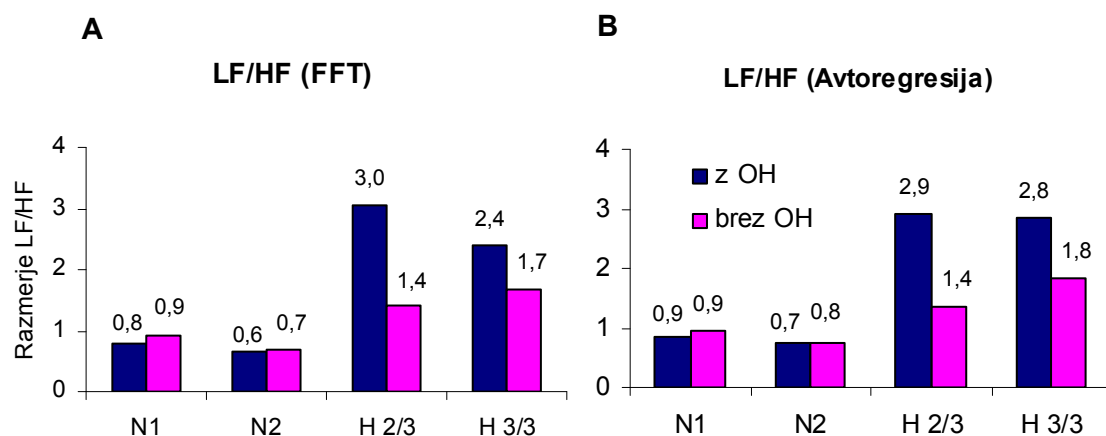
kontrolnem pogoju. Razlike v tretji tretjini hipoksije so se zmanjšale in niso več dosegle statistične značilnosti ($p > 0,05$).



Slika 25: Moč spektralne gostote nizkofrekvenčne komponente spektra spremenljivosti srčne frekvence v obeh eksperimentalnih pogojih. Oznake so enake kot na sliki 24.

4.10.3 Razmerje med nizko- in visokofrekvenčno komponento

Vrednosti FFT analize za razmerje med močmi spektralne gostote obeh komponent spremenljivosti srčne frekvence (LF/HF (FFT)), ki je merilo za ravnotežje med simpatikom in parasimpatikom, so se med hipoksično izpostavitvijo povečale v obeh eksperimentalnih pogojih. Razlika med normoksičnima in hipoksičnima serijama je bila statistično značilna le v pogoju z ogljikovimi hidrati ($p < 0,001$) (Slika 26A). Količnik LF/HF se je v drugi tretjini hipoksije tudi značilno ($p < 0,001$) razlikoval med obema eksperimentalnima pogojema, pri čemer je bil večji pri pogoju z ogljikovimi hidrati. Vrednosti avtoregresijske analize za LF/HF so sledile istemu vzorcu kot vrednosti FFT analize (Slika 26B).

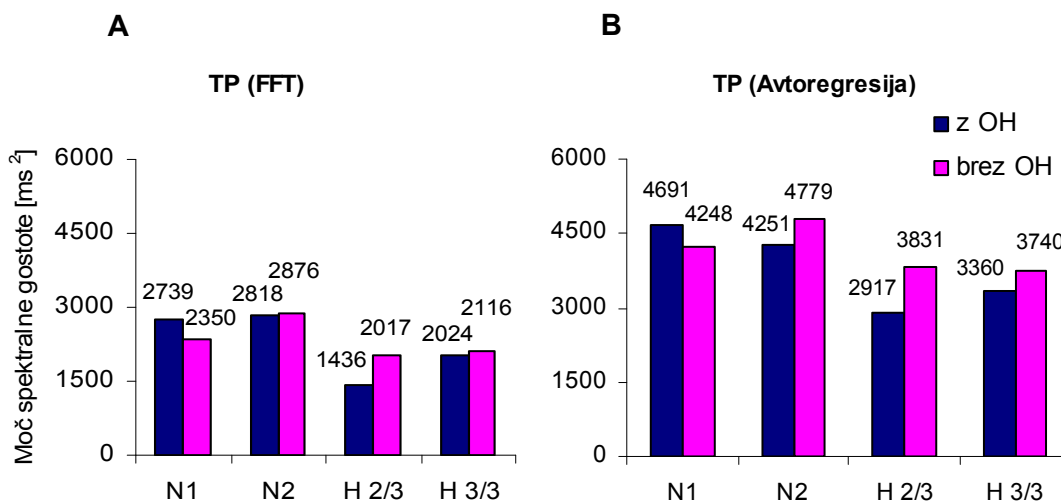


Slika 26: Razmerje med močjo spektralne gostote nizke- in visokofrekvenčne komponente spremenljivosti srčne frekvence v obeh eksperimentalnih pogojih. Oznake so enake kot na sliki 24.

4.10.4 Skupna moč spektra spremenljivosti srčne frekvence

Pod vplivom hipoksije smo opazili zmanjšanje vrednosti FFT analize za celotno moč spektra spremenljivosti srčne frekvence (TP (FFT); ms^2), ki pa v nobenem od eksperimentalnih pogojev ni dosegla meje statistične značilnosti ($p > 0,05$). Prav tako tudi med pogojeja nismo opazili statistično značilnih razlik ($p > 0,05$) (Slika 27A).

Vrednosti avtoregresijske analize za TP so se pod vplivom hipoksije zmanjšale ($p < 0,05$), vendar pa se tako kot pri FFT analizi med pogojeja niso statistično razlikovale ($p > 0,05$) (Slika 27B).



Slika 27: Moč spektralne gostote celotnega spektra spremenljivosti srčne frekvence v obeh eksperimentalnih pogojih. Oznake so enake kot na sliki 24.

5. RAZPRAVA

Spremenljivost srčne frekvenca je dopolnilna diagnostična metoda, s katero je mogoče spremljati delovanje avtonomnega živčnega sistema. Metodo smo v predstavljeni raziskavi uporabili za spremljanje delovanja avtonomnega živčevja med izpostavitvijo akutni hipoksiji, ki smo jo pri preiskovancih izzvali z dihanjem zraka, v katerem je bil delni tlak kisika nižji od običajnega. Akutna hipoksija se sicer lahko pojavi tudi zaradi številnih drugih razlogov, med katerimi izstopa onesnaženje s ogljikovim monoksidom, ki ogroža široko skupino prebivalstva.

Z raziskavo smo hoteli preveriti raziskovalno hipotezo, da je mogoče z ogljikovimi hidrati izboljšati spremenljivost srčne frekvenca in olajšati druge simptome med akutno izpostavljenostjo hipoksiji. Preiskovance smo zato izpostavili dvema eksperimentalnima pogojema, pri čemer so enkrat pred hipoksično izpostavitvijo zaužili določeno količino vode z ogljikovi hidrati, drugič pa zgolj vodo.

Pri izpostavitvi preiskovancev akutni hipoksiji smo po pričakovanih opazili nižjo S_aO_2 , višji srčni utrip in večjo ventilacijo, izmerili pa smo tudi že opisano (Sevre in sod., 2001) zmanjšanje spremenljivosti srčne frekvenca. Novi in zanimivi so zlasti rezultati raziskave, ki kažejo na očitne razlike med obema eksperimentalnima pogojema. Večja ventilacija, srčni utrip in posledično S_aO_2 pri pogoju z ogljikovimi hidrati kažejo na to, da je mogoče z uživanjem ogljikovih hidratov vplivati na preskrbo organizma s kisikom in na delovanje avtonomnega živčevja med akutno hipoksijo. V populaciji so nekatere skupine bolj podvržene negativnim učinkom hipoksije (otroci, bolniki in starejši ljudje), kar je še zlasti očitno ob povečanju onesnaženosti zraka in s tem povezanimi zdravstvenimi zapleti. Menim, da bi bilo glede na rezultate raziskave z uživanjem hrane, bogate z ogljikovimi hidrati, mogoče vsaj v akutni fazi v določeni meri lajšati negativne učinke slabe preskrbe tkiv s kisikom.

5.1 Splošni odzivi na akutno hipoksijo in učinek ogljikovih hidratov

Akutna izpostavitvev hipoksiji je pri preiskovancih povzročila nenadne in znatne fiziološke spremembe. Izpostavljenost akutni hipoksiji je znižala saturacijo hemoglobina s kisikom ter poveča ventilacijo in srčni utrip. Zaradi zmanjšanega delnega tlaka kisika v vdihanem zraku se je na molekulo hemoglobina vezalo manj molekul kisika, posledično se je zmanjšala koncentracija kisika v arterijski krvi (McArdle in sod., 2001: 604; Perilleux in sod., 1999: 188). Zmanjšano koncentracijo kisika v arterijski krvi so zaznali na kisik občutljivi kemoreceptorji, ki so preko serije reakcij sprožili hitrejšo ventilacijo (Ward in sod., 2000:51) in aktivirali simpatično živčevje, ki je pospešilo delovanje srčne mišice (Povea in sod., 2005). Večja ventilacija je povečala dostavo kisika v pljuča, hitrejši srčni utrip pa je pospešil kroženje krvi in s tem tudi izmenjavo plinov med pljuči in krvjo. Na ta način se lahko izboljša preskrba organizma s kisikom, kar olajša simptome hipoksije in tako izboljša počutje.

Poleg običajnih obrambnih reakcij, ki lajšajo simptome hipoksije, smo preskrbo organizma s kisikom dodatno izboljšali z zaužitjem ogljikovih hidratov. Rezultati naše raziskave kažejo, da smo v enakih eksperimentalnih pogojih pri preiskovancih, ki so bili izpostavljeni akutni hipoksiji, v povprečju za približno 5 % izboljšali S_aO_2 , pri čemer je do največjega izboljšanja S_aO_2 prišlo prav pri preiskovancih, pri katerih je bila v kontrolnem pogoju S_aO_2 in s tem dostava kisika v tkiva najnižja, torej pri preiskovancih, ki so bili najbolj podvrženi negativnim učinkom hipoksije.

Mehanizem, s katerim je mogoče razložiti predstavljene rezultate, je naslednji. Zaužitje ogljikovih hidratov je po določenem času povečalo koncentracijo glukoze v krvi. Znano je, da se koncentracija glukoze v krvi maksimalno poveča približno 10–20 minut po zaužitju glukoze (Jeukendrup in sod., 1999) in približno 40 minut po zaužitju saharoze (Daly in sod., 2000). Ob metaboliziranju glukoze se je povečala proizvodnja ogljikovega dioksida v organizmu, kar se je v naši raziskavi odrazilo v višjih koncentracijah ogljikovega dioksida v izdihanem zraku preiskovancev. Kot sem predstavila v poglavju 2.4.1, povišana koncentracija ogljikovega dioksida v krvi poveča aktivnost kemoreceptorjev v karotidnih telescih, ki se nahajajo v steni karotidne arterije, ki oskrbuje možgane. Informacije se iz karotidnih telesc po IX. možganskem (glosofaringealnem) živcu prenesejo do centralnega živčnega sistema, kjer regulacijski centri za dihanje pospešijo dihanje, zato se poveča minutni dihalni volumen, kar je jasno razvidno tudi iz naših rezultatov. Pospešena ventilacija pospeši izločanje CO₂ iz telesa, obenem pa v telo dovede večjo količino kisika (Ward in sod., 2000: 51–59). Zaradi večje ventilacije se je tako izboljšala saturacija hemoglobina v arterijski krvi, kar se je zgodilo tudi v naši raziskavi, s tem pa lahko izboljšamo dostavo kisika v tkiva.

Rezultati naše raziskave sovpadajo z rezultati Lawlessa in sodelavcev (1999), ki so petnajst zdravih prostovoljcev za več ur izpostavili mešanici 12-odstotnega kisika v dušiku, s čimer so simulirali višino 4600 m in s tem izzvali hipoksijo. Preiskovanci so tri ure pred izpostavljenostjo hipoksiji zaužili zajtrk (sadni sok, mleko, žita in toast). Po petih urah in pol od zaužitja zajtrka oz. dveh urah in pol po začetku hipoksije so zaužili določeno količino (300 ml) pijače, ki je bila bogata z ogljikovimi hidrati (80 % glukoze, 20 % saharoze in voda), pri čemer je bila kalorična vrednost pijače določena na enak način kot v našem poskusu. Raziskovalci so po eni uri od zaužitja pijače zaznali statistično značilno, a zgolj prehodno povečanje saturacije hemoglobina in delnega tlaka kisika v arterijski krvi, vendar nobenih sprememb v arterijskem delnem tlaku CO₂. Ventilacije niso spremljali. Ker so preiskovanci pred izpostavljenostjo hipoksiji zaužili zajtrk, njegovega vpliva na opazovane spremenljivke ni mogoče povsem izključiti. Problematično je tudi dejstvo, da avtorji poskusa niso izvedli tudi na kontrolni skupini, kar pomeni, da so eksperimentalne podatke primerjali v različnih časovnih intervalih po začetku hipoksije.

Rezultati naše raziskave se v določeni meri skladajo tudi z rezultati Hansena in sodelavcev (1972). Hansen je spremljal odzive organizma na hipoksijo, ki jo je izzval v hipobarični komori, s katero je simuliral višino 3350 m. Tri preiskovance je večkrat izpostavil vsakega različno dolgemu obdobju hipoksije (10, 26 ali 32 ur), pri čemer so preiskovanci enkrat ležali, enkrat sedeli in enkrat telovadili. Celo serijo poskusov so ponovili dvakrat, pri čemer so prvič uživali hrano, bogato z ogljikovimi hidrati (sadje in bonboni), drugič pa hrano z malo ogljikovimi hidrati (meso, jajca, sir in oreški). Hrano so vsak eksperimentalni dan zaužili zgodaj zjutraj in nato na vsake dve do štiri ure med poskusom. Rezultati raziskave so pokazali, da se je pri hranjenju s hrano, bogato z ogljikovimi hidrati, povečal delni tlak kisika v arterijski krvi in posledično tudi S_aO₂, vendar pa so rezultati nekoliko dvomljivi zaradi majhne moči testa, ki je posledica le treh preiskovancev in večkratnih navzkrižnih parnih primerjav. Avtorji tudi niso podali podatka o minutni ventilaciji, čeprav prav povečanje ventilacije predlagajo kot razlog za povečan delni tlak kisika v krvi. V nasprotju z našimi rezultati so Hansen in sodelavci opazili večjo frekvenco srca med mirovanjem pri pogoju, v katerem so preiskovanci zaužili hrano revno z ogljikovimi hidrati, ne navajajo pa, kakšni so bili med meritvijo pogoji, ki bi lahko vplivali na rezultat (denimo hrup).

Naši rezultati kažejo, da zaužitje ogljikovih hidratov vpliva na regulacijo dihanja. Zanimivo je, da smo poleg sprememb v ventilaciji pri pogoju z ogljikovimi hidrati opazili tudi povečano srčno frekvenco. Rezultat kaže, da zaužitje ogljikovih hidratov na naše počutje med hipoksijo ne učinkuje le preko mehanizma ventilacije, ampak najverjetneje deluje tudi centralno; da torej aktivira simpatični živčni sistem, kar se v nadaljevanju odrazi v pospešenem srčnem utripu. Da je to res, nam potrjujejo tudi razlike med različnimi parametri spremenljivosti srčne frekvence med hipoksijo, ki smo jih opazili med obema eksperimentalnima pogojema in so predstavljene v nadaljevanju.

5.2 Spremenljivost srčne frekvence med akutno hipoksijo in učinek ogljikovih hidratov

Z našo raziskavo smo preverjali, kako hipoksija vpliva na spremenljivost srčne frekvence, predvsem pa, ali je spremenljivost srčne frekvence med hipoksijo mogoče spremeniti z uživanjem ogljikovih hidratov. Glede na to, da so ogljikovi hidrati vplivali na regulacijo ventilacije in srčne frekvence, je bilo smiselno pričakovati, da se bodo spremembe odrazile tudi v parametrih spremenljivosti srčne frekvence.

Rezultati naše raziskave potrjujejo, da se je zaužitje ogljikovih hidratov odrazilo na spremenljivosti srčne frekvence med hipoksično izpostavitvijo. In sicer tako, da se je povečalo razmerje LF/HF, kar pomeni, da se je ravnotežje aktivnosti v avtonomnem živčnem sistemu pomaknilo v smer simpatičnega živčnega sistema. Povečana aktivnost simpatika v primerjavi s parasimpatikom kaže, da je bil odziv telesa na hipoksijo intenzivnejši, kar pomeni, da je telo v večji meri vzpostavilo kompenzacijske mehanizme, ki preprečujejo oz. lajšajo hipoksijo.

Rezultati naše raziskave so pokazali, da znižanje delnega tlaka kisika v arterijski krvi povzroči spremembe v ravnotežju med različnimi komponentami avtonomnega živčnega sistema. Med hipoksijo se je povečala aktivnost simpatičnega in zmanjšala aktivnost parasimpatičnega živčnega sistema. Tako rezultati FFT kot avtoregresijskega modeliranja med hipoksijo namreč kažejo znižano visokofrekvenčno komponento (HF), ki je indeks za delovanje parasimpatika, in zvišano vrednost nizkofrekvenčne komponente (LF), ki je indeks za delovanje simpatika. Pod vplivom hipoksije se je zmanjšala tudi vrednost celotne moči avtoregresijskega spektra (ms^2). Razmerje med nizko- in visokofrekvenčno komponento se je med hipoksijo močno povečalo, kar pomeni, da se je bodisi povečalo delovanje simpatika, zmanjšalo delovanje parasimpatika ali pa se je zgodilo oboje.

O vplivu akutne hipoksije na spremenljivost srčne frekvence je bilo opravljenih le nekaj raziskav (Yamamoto in sod. 1996; Roche in sod., 2002; Kanai in sod., 2005), bistveno več pa je raziskav variabilnosti srčne frekvence med kronično izpostavitvijo hipoksiji. Hughson in sod. (1994) so na primer spremljali spremenljivost srčne frekvence med aklimatizacijo na hipoksijo ob vzponu na 4300 m. Vrednosti parametrov spremenljivosti srčne frekvence na tej višini so primerjali z vrednostmi, ki so jih z istimi osebami predhodno dobili na nadmorski višini gladine morja. Ugotovili so, da se je v zgodnji fazi aklimatizacije (tj. v prvih štirih do petih dneh) po bivanju na 4300 m pri preiskovancih povečalo delovanje simpatičnega in zmanjšalo delovanje parasimpatičnega živčnega sistema v primerjavi z nižjo lego, kar sovпада z našimi rezultati. Z vplivom dolgotrajnejše hipoksije na spremenljivost srčne frekvence so se ukvarjali tudi Farinelli in sod. (1994), ki so primerjali spremenljivost srčne frekvence pri petih preiskovancih na nivoju morske gladine ter po enem mesecu bivanja na nadmorski višini 5050 m.

Ugotovili so, da se je po enomesečnem bivanju na višini zmanjšalo delovanje parasimpatičnega živčevja, v nasprotju z Hughsonom in sod. (1994) pa je delovanje simpatika pri preiskovancih ostalo nespremenjeno v primerjavi z nižjo lego.

Eni izmed prvih, ki so se ukvarjali z vplivom akutne hipoksije na spremenljivost srčne frekvence, so bili Yamamoto in sod. (1996). Opazovali so spremenljivost srčne frekvence med telesno vadbo v akutni hipoksiji. V njihovi raziskavi je sedem moških preiskovancev opravilo dve seriji testiranj, od katerih je bila ena opravljena na nadmorski višini gladine morja, druga pa v hipobarični komori, s katero so simulirali višine 500, 1500, 2500 in 3500 m. Na vsaki posamezni višini so preiskovancem merili srčni utrip med telesno vadbo na sobnem kolesu. Rezultati raziskave so, tako kot pri Hughsonu in sod. (1994), pokazali povečano delovanje simpatičnega živčnega sistema in zmanjšano delovanje parasimpatičnega živčnega sistema na višinah, večjih od 2500 m. Roche in sod. (2002) so nekaj let kasneje dobili podobne rezultate, čeprav so njihovi preiskovanci med poskusi mirovali. V raziskavi je sodelovalo enajst zdravih prostovoljcev, ki so jih za petnajst minut izpostavili hipoksični dihalni mešanici ($F_{iO_2} = 11\% O_2$), primerjali pa so spremenljivost srčne frekvence med hipoksijo in v običajnih razmerah. Tudi Roche in sod. (2002) so opazili povečano delovanje simpatičnega in zmanjšano delovanje parasimpatičnega živčnega sistema med hipoksijo v primerjavi z normoksijo. Poleg tega so zaznali tudi povečano delovanje parasimpatičnega živčnega sistema po prenehanju hipoksije. Nedavno so Kanai in sod. (2005) raziskovali vpliv akutne hipoksije na netrenirane osebe, ki so se večinoma z avtomobilom in nekateri tudi peš povzpeli z višine morske gladine na višini 2700 in 3700 m nad morsk gladino. Preiskovance so na teh višinah obdržali dve uri. Raziskovalci poročajo o statistično značilnem zmanjšanju visokofrekvenčne komponente, statistično nespremenjeni nizkofrekvenčni komponenti ter statistično značilnem povišanju razmerja LF/HF na nadmorskih višinah 2700 in 3700 m v primerjavi z višino morske gladine, kar spet kaže na povečano delovanje simpatičnega živčnega sistema med hipoksijo.

Glede na to, da so bile predstavljene raziskave izvedene v dokaj različnih razmerah in da so raziskovalci uporabili različne metode za oceno delovanja avtonomnega živčnega sistema, študij ne smemo neposredno primerjati med sabo. Kljub razlikam, pa med njimi obstaja skupni imenovalec, tj. da med izpostavljenostjo hipoksiji prevladuje delovanje simpatičnega živčnega sistema nad parasimpatičnim.

Rezultati naše raziskave lepo sovpadajo z že predstavljenimi raziskavami. Med akutno izpostavitvijo hipoksiji se je pri naših preiskovancih povečala nizkofrekvenčna komponenta, ki je indeks za delovanje simpatičnega živčnega sistema, in zmanjšala visokofrekvenčna komponenta, ki je indeks za delovanje parasimpatičnega živčnega sistema. Premik ravnovesja v smer simpatika pod vplivom hipoksije potrjuje tudi povečano razmerje med nizko- in visokofrekvenčno komponento spektra spremenljivosti srčne frekvence.

Glavni namen naše raziskave je bil ugotoviti, ali z zaužitjem ogljikovih hidratov lahko vplivamo na spremenljivost srčne frekvence med hipoksijo. Rezultati raziskave so pokazali, da je se je zaužitje ogljikovih hidratov odrazilo na parametrih spremenljivosti srčnega utripa. Razlike so bile statistično značilne tako v primeru FFT analize, kot v primeru avtoregresijskega modeliranja. Zlasti očitno je bilo, da se je pri pogoju z ogljikovimi hidrati znatno povečalo razmerje med nizko- in visokofrekvenčno komponento (LF/HF) v primerjavi s kontrolnim pogojem. Večje razmerje LF/HF smo dobili zato, ker se je med pogojem, v katerem so preiskovanci zaužili ogljikove hidrate, povečala nizkofrekvenčna (LF) in zmanjšala visokofrekvenčna (HF) komponenta. To z drugimi besedami pomeni, da se je v primerjavi s kontrolnim pogojem delovanje

simpatičnega živčnega sistema med hipoksijo po zaužitju ogljikovih hidratov še povečalo, parasimpatičnega pa zmanjšalo. Enak kvalitativni, a različen kvantitativni odziv avtonomnega živčevja pod vplivom hipoksije in ogljikovih hidratov v primerjavi s kontrolnim pogojem kaže, da ogljikovi hidrati povečajo odziv avtonomnega živčevja na hipoksijo, s tem pa omogočijo telesu intenzivnejši odgovor na spremenjene pogoje v okolju. Bolj intenziven odgovor pomeni, da telo lažje nasprotuje negativnim razmeram v okolju in s tem lajša negativne simptome hipoksije.

Ker smo z našo raziskavo ugotovili, da z zaužitjem ogljikovih hidratov lahko občutno izboljšamo stanje organizma med hipoksijo, bi bilo smiselno preveriti, kakšen je učinek zaužitja ogljikovih hidratov na spremenljivost srčne frekvenca pri osebah, ki so izpostavljene močno onesnaženemu zraku, kar seveda tudi lahko povzroči hipoksijo. Več epidemioloških študij je namreč zaznalo povezavo med onesnaženjem zraka in povečano stopnjo umrljivosti zaradi srčnih bolezni, vključno z miokardnim infarktom (Schwartz in Dockery, 1992; Dockery in sod., 1993; Pope in sod., 1995; Samet in sod., 2000; Routledge in sod., 2003). Biološki mehanizmi, ki povezujejo onesnaženje zraka s srčnimi boleznimi, sicer še niso natančno poznani, ugotovili pa so, da se pri osebah, ki so izpostavljene onesnaženemu zraku, zmanjša spremenljivost srčne frekvenca (Pope in sod., 1999). To pomeni, da se v onesnaženem okolju zmanjša aktivnost avtonomnega živčnega sistema, kar privede do nepravilnosti v delovanju srčne mišice. Pope in sod. (1999) ter Stone in sod. (2000) navajajo, da povezava med onesnaženjem zraka in povečano umrljivostjo zaradi okvare delovanja srca najbrž poteka prav preko hipoksije. Onesnaženje zraka (zlasti drobni delci v zraku) namreč povzročijo poškodbe pljuč, ki zato ne morejo več učinkovito opravljati svoje funkcije izmenjave plinov, kar posledično privede do hipoksičnih razmer v telesu. Povezava med okoljskimi razmerami in sovpadajočimi fiziološkimi mehanizmi pri človeku tako ostaja aktualno in zanimivo področje za nadaljnje multidisciplinarne raziskave.

6. ZAKLJUČKI

Okolje, ki nas obdaja, neprestano vpliva na naše počutje in zdravstveno stanje. Neugodne razmere v njem skušamo v čim večji meri omiliti s svojim delovanjem, za to pa moramo poznati tako različne dejavnike okolja kot tudi procese, ki jih izpostavljenost danemu okolju sproži v našem telesu.

V predstavljeni diplomski nalogi sem obravnavala okolje, ki v našem telesu zmanjša dostavo kisika do tkiv, torej hipoksično okolje. Hipoksija lahko nastane zaradi različnih vzrokov, denimo zaradi zadrževanja v onesnaženem okolju, zmanjšane pretoka krvi skozi tkivo ali zmanjšane uporabe kisika v tkivih zaradi zastrupitev, ki okvarijo celično dihanje.

Osrednja tema diplomske naloge je bila spremenljivost srčne frekvence – pojav, ki nastane zaradi istočasnega in usklajenega delovanja simpatičnega in parasimpatičnega živčnega sistema, zaradi česar ritem zdravega srca ni nikoli povsem enakomeren. Raziskovala sem spremenljivost srčne frekvence v hipoksičnih razmerah.

Namen diplomske naloge je bil ugotoviti, ali z zaužitjem ogljikovih hidratov lahko vplivamo na spremenljivost srčne frekvence med izpostavitvijo akutni hipoksiji. V ta namen smo štirinajst zdravih prostovoljcev v dveh ločenih poskusih izpostavili hipoksični mešanici zraka ($F_iO_2 = 12,86\%$). V enem poskusu so preiskovanci zaužili pijačo z ogljikovimi hidrati, v drugem pa navadno vodo. Z zaužitjem ogljikovih hidratov smo pri preiskovancih želeli povečati metabolizem glukoze in s tem nastajanje CO_2 , za katerega vemo, da je stimulator dihanja. Povečana koncentracija CO_2 bi lahko pospešila dihanje, kar bi lahko izboljšalo privzem kisika v telo in s tem delovanje fizioloških odzivov ter stanje organizma.

Rezultati raziskave so pokazali, da je hipoksija pri preiskovancih sprožila izrazite, a pričakovane fiziološke spremembe (povečanje dihanja, pospešen srčni utrip). V skladu z našo raziskovalno hipotezo je zaužitje ogljikovih hidratov dodatno povečalo dihanje preiskovancev, zaradi česar se je povečala saturacija hemoglobina s kisikom in tako tudi oskrba tkiv s kisikom. Zanimivo je, da se je pri pogoju, v katerem so preiskovanci zaužili ogljikove hidrate, povečala tudi frekvenca srca. Pospešeno bitje srca pomeni hitrejše kroženje krvi po žilah, hitrejšo izmenjavo plinov med pljuči in krvjo ter zato boljšo preskrbo tkiv s kisikom v hipoksičnem okolju. Povečana frekvenca srca kaže na to, da ogljikovi hidrati niso delovali le preko stimuliranja ventilacije, pač pa da so povečali tudi aktivnost simpatičnega živčnega sistema. To predpostavko potrjujejo tudi naši rezultati spremenljivosti srčne frekvence.

Da je odziv telesa na hipoksijo dejansko učinkovitejši ob zaužitvi ogljikovih hidratov, se kaže v parametrih spremenljivosti srčne frekvence, ki smo jih določili tako z FFT kot z avtoregresijsko analizo. Ob zaužitju ogljikovih hidratov se je glede na kontrolni pogoj med hipoksijo še povečalo delovanje simpatičnega živčnega sistema in zmanjšalo delovanje parasimpatičnega živčnega sistema. To pomeni, da je telo na neugodno okolje ob zaužitju ogljikovih hidratov lahko odgovorilo bolj intenzivno, s tem izboljšalo privzem kisika v telo in tako zmanjšalo negativne učinke hipoksičnih razmer.

Rezultati diplomske naloge kažejo, da je mogoče z uživanjem ogljikovih hidratov izboljšati stanje organizma med izpostavljenostjo akutni hipoksiji, s tem pa tudi naše počutje v neugodnih okoljskih razmerah.

7. PREDPOSTAVKE, OMEJITVE IN PREDLOGI ZA NADALJNJE DELO

Na fiziološke spremenljivke, kot so srčna frekvenca ali minutni dihalni volumen, lahko vplivajo različni dejavniki, na primer menstrualni cikel pri ženskah, temperatura telesnega jedra preiskovancev ali temperatura zraka v okolju. Da bi preprečili morebitne učinke menstrualnega cikla na opazovane spremenljivke, so vse preiskovanke oba poskusa izvedle v prvem, folikularnem delu menstrualnega cikla, kot je predstavljeno v poglavju 3.1. S tem smo se izognili morebitnim hormonalnim vplivom na naše rezultate.

Na rezultate raziskave bi lahko vplivala tudi temperatura telesnega jedra preiskovancev, ki se pri ženskah spreminja zlasti v obdobju ovulacije, nanjo pa učinkuje tudi cirkadiani ritem, torej spontano spreminjanje telesne temperature tekom dneva. Hormonalnim učinkom smo se pri ženskah izognili na že opisan način, da pa bi preprečili učinke cirkadianega ritma, smo vse preiskovance v obeh pogojih testirali dopoldne, vsakič ob kar najbolj enakem času. Pri obeh eksperimentalnih pogojih smo tudi večkrat spremljali timpanično temperaturo, ki je ostala nespremenjena, zato lahko zaključimo, da se toplotno stanje preiskovancev med poskusi ni bistveno spreminjalo.

Tudi temperatura okolja lahko znatno vpliva na metabolne procese v telesu. Da bi se prepričali, kakšne so okoljske razmere med raziskavo, smo med vsakim poskusom zabeležili temperaturo zraka v laboratoriju, relativno vlažnost zraka in zračni tlak. Okoljske razmere so ostale med obema poskusoma nespremenjene, zato njihov vpliv na rezultate lahko izključimo.

Merjenje spremenljivosti srčne frekvenca je v moderni medicini enostavna, cenovno ugodna in neinvazivna metoda, ki nam omogoča vpogled v aktivnost avtonomnega živčevja kot pokazatelja stanja organizma. Čeprav si različni avtorji niso povsem enotni o pomenu posameznih komponent, pa vsi menijo, da je z analizo spremenljivosti srčne frekvenca in razmerja med posameznimi komponentami mogoče določiti, kolikšna je aktivnost živčnega sistema ter kakšno je ravnovesje med delovanjem simpatičnega in parasimpatičnega živčevja. Očitno je, da je analiza spremenljivosti srčne frekvenca uporabna za ugotavljanje učinka različnih snovi (v našem primeru ogljikovih hidratov), ki lahko omilijo negativne učinke določenih okoljskih razmer (v našem primeru hipoksije). Ni razlogov, zakaj iste metode ne bi lahko uporabili tudi za oceno učinka različnih farmakoloških substanc na delovanje avtonomnega živčnega sistema.

Za boljšo diagnostiko bi bilo smiselno natančneje raziskati mehanizme, ki povezujejo hipoksijo in delovanje avtonomnega živčevja in srca, glede na predstavljeno raziskavo pa bi bila smiselna zlasti raziskava mehanizmov, s katerimi ogljikov dioksid spreminja delovanje avtonomnega živčnega sistema in tako posredno vpliva na delovanje srca. Morali bi na primer raziskati povezavo med zaužitjem ogljikovih hidratov ter koncentracijami acetilholina, adrenalina in noradrenalina, saj bi na ta način lahko ugotovili ali se metabolizem ogljikovih hidratov dejansko odraža tudi v koncentraciji zgoraj omenjenih hormonov, ki uravnavajo delovanje avtonomnega živčnega sistema.

V predstavljeni diplomski nalogi smo s spremenljivostjo srčne frekvenca ocenili učinke zaužitja ogljikovih hidratov na odzivnost organizma na hipoksijo. Hipoksija je zanimiv eksperimentalni model, ker je med drugim tudi eden izmed znakov obolenj dihalnega sistema, ki so v današnjem svetu zaradi vse večjega onesnaženja zraka v porastu. Preučevanje vpliva hipoksije na spremenljivost srčne frekvenca je zato velikega

diagnostičnega pomena. Ob nadgradnji obstoječih tehnik bi s pomočjo izpostavitve kratki hipoksiji lahko na primer ugotovili, katere osebe bodo hipoksično okolje lažje prenašale in katere bodo v takem okolju bolj ogrožene, ter na osnovi dobljenih rezultatov izdelali preventivne ukrepe.

8. VIRI

Akselrod S., Barak Y., Ben-Dov Y., Keselbrenner L., Baharav A. 2001. Review article: Estimation of autonomic response based on individually determined time axis. *Autonomic Neuroscience*, 90: 13–23

Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A., Shannon D.C., Berger A.C., Cohen R.J. 1981. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213: 220–222

Brown L.C. 2002. Self-Monitoring of Blood Glucose: The Role of the Pharmacist. *Pharmacy Times*, Oktober 2002: 37

<http://www.pharmacytimes.com/article.cfm?ID=271> (10. 1. 2007)

Cunningham W.L., Becker E.J., Kreuzer F. 1965. Catecholamines in plasma and urine at high altitude. *Journal of Applied Physiology*, 20: 607–610

Daly M.E., Vale C., Walker M., Littlefield A., George K., Alberti M.M., Mathers J. 2000. Acute fuel selection in response to high-sucrose and high-starch meals in healthy men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71: 1516–1524

Desplanches D., Hoppeler H., Linossier M.T., Denis C., Claassen H., Dormois D., Lanfranchi P.A., Colombo R., Cremona G., Baderna P., Spagnolatti L., Mazzuero G., Wagner P., Perini L., Wagner H., Cavallaro C., Giannuzzi P. 2005. Autonomic cardiovascular regulation in subjects with acute mountain sickness. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, 289, 6: H2364–H2372

Dockery D.W., Pope C.A. III, Xu X., Spengler J.D., Ware J.H., Fay M.E., Ferris B.G., Speizer F.A. 1993. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *The New England Journal of Medicine*, 329:1753–1759

Eckberg DL. 1997. Sympathovagal Balance. *Circulation*, 96: 3224–3232

Farinelli C.C., Kayser B., Binzoni T., Cerretelli P., Girardier L. 1994. Autonomic nervous control of heart rate at altitude (5050 m). *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 69, 6: 502–7

Fagard R.H, Pardaens K., Staessen J.A., Thijs L. 1998. Power spectral analysis of heart rate variability by autoregressive modelling and fast Fourier transform: a comparative study. *Acta cardiologica*, 53,4: 211–218

Hansen J.E., Hartley H., Hogan III R.P. 1972. Arterial oxygen increase by high-carbohydrate diet at altitude. *Journal of Applied Physiology*, 33, 4: 441–445

Hon E.H., Lee S.T. 1965. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 87: 814–826

Hughson R. L., Yamamoto Y., McCullough R. E., Sutton J. R., Reeves J. T. 1994. Sympathetic and parasympathetic indicators of heart rate control at altitude studied by spectral analysis. *Journal of Applied Physiology*, 77, 6: 2537–2542

Jeukendrup A.E., Raben A., Gijsen A., Stegen J.H.C.H., Brouns F., Saris W.H.M., Wagenmakers A.J.M. 1999. Glucose kinetics during prolonged exercise in highly trained human subjects: effect of glucose ingestion. *The Journal of Physiology*, 515, 2: 579–589

Jubran A. 1999. Pulse oximetry. *Critical Care*, 3, 2: R11–R17

Kanai M., Nishihara F., Shiga T., Shimada H., Saito S. 2001. Alterations in autonomic nervous control of heart rate among tourists at 2700 and 3700 m above sea level. *Wilderness and Environmental Medicine*, 12,1: 8–12

Kobayashi H., Ishibashi K., Noguchi H. 1999. Heart Rate Variability; An Index for Monitoring and Analyzing Human Autonomic Activities. *Applied Human Science, Journal of Physiological Anthropology*, 18, 2: 53–59

Kocijančič A., Mrevlje F., Andoljšek D., Zrimšek B. 2005. *Interna medicina*. Ljubljana, Littera picta: 46 str.

Lanfranchi P.A., Colombo R., Cremona G., Baderna P., Spagnolatti L., Mazzuero G., Wagner P., Perini L., Wagner H., Cavallaro C., Giannuzzi P. 2005. Autonomic cardiovascular regulation in subjects with acute mountain sickness. *American Journal of Heart Physiology – Heart circulation Physiology*, 289, 6: H2364–H2372

Lawless N., Dillard T.A., Torrington K.G., Davis H.Q., Kamimori G. 1999. Improvement in Hypoxemia at 4600 Meters of Simulated Altitude with Carbohydrate Ingestion. *Aviation, Space and Environmental Medicine*, 70, 9: 874–878

Lazarini F., Brenčič J. *Splošna in anorganska kemija*. 1992. Druga izdaja. Ljubljana, Državna založba Slovenije: 271 str.

MacArthur J. D., MacArthur C. T. Heart rate variability. 1997. Research Network on Socioeconomic Status and Health. <http://www.macses.ucsf.edu/Research/Allostatic/notebook/heart.rate.html> (5. 8. 2006)

Malik M. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. 1996. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 93: 1043–1065

Malliani A., Pagani M., Lombardi F., Cerutti S. 1991. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, 84, 2: 482–92

Martin L. 1999. *All You Really Need to Know to Interpret Arterial Blood Gases*, 2nd edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: 79–85 str.

Mazzeo R.S., Bender P.R., Brooks G.A., Butterfield G.E., Groves B.M., Sutton J.R., Wolfel E.E., Reeves J.T. 1991. Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic – high altitude exposure. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*, 261: E419–E424

McArdle W.D., Katch F.I., Katch V.L. 2001. *Exercise Physiology: Energy, Nutrition and Human Performance*. 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins: 326–604 str.

Perilleux E., Anselme B., Richard D. 1999. *Biologija človeka. Anatomija, fiziologija, zdravje*. Ljubljana, Državna založba Slovenije: 179–210 str.

Pomeranz B., Macaulay R.J.B, Caudill M.A., Kutz I., Adam D., Gordon D., Kilborn K.M, Barger A.C., Shannon D.C, Cohen R.J, Benson H. 1985. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *American Journal of Physiology, Heart and and Circulatory Physiology*, 248: H151–H153

Pope C.A. III, Dockery D.W., Schwartz J. 1995. Review of epidemiological evidence of health effects of particulate air pollution. *Inhalational Toxicology*, 7: 1–18

Pope C.A. III, Verrier R.L., Lovett E.G., Larson A.C., Raizenne M.E., Kanner R.E., Schwartz J., Villegas G.M., Gold D.R., Dockery D.W. 1999. Heart rate variability associated with particulate air pollution. *American Heart Journal*, 138: 890–899

Povea C., Schmitt L., Brugniaux J., Nicolet G., Richalet J.P., Fouillot J.P. 2005. Effects of Intermittent Hypoxia on Heart Rate Variability during Rest and Exercise. *High altitude medicine & biology*, 6, 3: 215–225

Roche F., Reynaud C., Garet M., Pichot V., Costes F., Barthelemy J.C. 2002. Cardiac baroreflex control in humans during and immediately after brief exposure to simulated high altitude. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 22, 5: 301–306

Roy C.P.K. 2002. Psychological adaptation and anaesthesia at high altitude. *Indian Journal of Anaesthesia*, 46, 3: 175–181

Sajkov D., Neill A., Saunders N.A., McEvoy R.D. 1997. Comparison of effects of sustained isocapnic hypoxia on ventilation in men and women. *Journal of Applied Physiology*, 83, 2: 599–607

Samet J.M., Dominici F., Curriero F.C., Coursac I., Zeger S.L. 2000. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987–1994. *The New England Journal of Medicine*, 343, 24: 1742–1749

Schwartz J., Dockery D.W. 1992. Increased mortality in Philadelphia associated with daily air pollution concentrations. *American Review of Respiratory Disease*, 145, 3: 600–604

Sevre K., Bendz B., Hango E., Nakstad A.R., Hauge A., Kasin J.I., Lefrandt J.D., Smit A.J., Eide I., Rostrup M. 2001. Reduced autonomic activity during stepwise exposure to high altitude. *Acta Physiologica Scandinavica*, 173: 409–417

Slutsky A.S., Rebeck A.S. 1978. Heart rate response to isocapnic hypoxia in conscious man. *American Journal of Physiology*, 234, 2: H129–32

Stone P.H. in Godleski J.J. 1999. First steps toward understanding the pathophysiological link between air pollution and cardiac mortality, 138: 804–807

Sztajzel J., 2004. Heart Rate Variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Medical Weekly*, 134: 514–522

Van Ravenswaaij C. M. A., Kollee L. A. A., Hopman J. C. W., Stoelinga G. B. A., Geijn H. G. P. 1993. Heart rate variability. *Annals of Internal Medicine*, 18, 6: 436–447

Ward M.P., Milledge J.P., West J.B. 2000. *High Altitude Medicine nad Physiology*. 3rd edition. London, Arnold publishing company: 23–109 str.

Wilber R.A. 2001. Current Trends in Altitude training. *Sports Medicine*, 31, 4: 249–265

Yamamoto Y., Hoshikawa Y., Miyashita M. 1996. Effects of acute exposure to simulated altitude on heart rate variability during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 81: 1223–1229