

UNIVERZA V NOVI GORICI
FAKULTETA ZA ZNANOSTI O OKOLJU

Uroš KUZELE

**BAROREFLEKS MED
ORTOSTATSKIM STRESOM**

DIPLOMSKO DELO

Mentorica: Petra Golja

Nova Gorica 2008

ZAHVALA

Mentorici dr. Petri Golja se iskreno zahvaljujem za odlične ideje, nasvete, pogovore, hitre odgovore, prijaznost, navodila ter čas in trud, ki ga je vložila v delo z menoj. Zahvala gre tudi prim. dr. Matjažu Klemencu iz splošne bolnišnice dr. Franca Derganca za veliko pomoč pri analizah in izposoji opreme, ter vsem preiskovankam in preiskovancem, ki so sodelovali v raziskavi. Posebna zahvala gre tudi mojim staršem, da so mi omogočili študij in vsem, ki so me v času študija podprli.

POVZETEK

Z merjenjem občutljivosti barorefleksa opazujemo hitrost odziva avtonomnega živčnega sistema na ortostatski stres, ki se pojavi ob spremembi lege telesa in posledičnem padcu krvnega tlaka. Ker so ogljikovi hidrati znan aktivator simpatičnega živčnega sistema, nas je v pričujoči nalogi zanimalo ali presnova ogljikovih hidratov lahko izboljša občutljivost barorefleksa v akutni hipoksiji. Hipoksiji smo največkrat izpostavljeni kadar se nahajamo na večji nadmorski višini, pri določenih bolezenskih stanjih ali pa v okolju z onesnaženim zrakom. Izvedli smo dva ločena poskusa, v katerih so vsi preiskovanci na tešče zaužili vodo, oz. vodno raztopino ogljikovih hidratov (saharoze). Po štiridesetih minutah smo preiskovance izpostavili hipoksični mešanici ($F_{iO_2} = 13,3\%$) in po nadaljnjih dvajsetih minutah še ortostatskemu stresu. Med poskusom smo merili krvni tlak, srčno frekvenco, volumen izdihanega zraka, delež CO_2 in O_2 v izdihanem zraku, nasičenost hemoglobina s kisikom, ter kožne temperature. V pogoju brez ogljikovih hidratov smo med ortostatskim stresom opazili zmanjšano občutljivost barorefleksa, v pogoju z ogljikovimi hidrati pa nismo opazili izboljšanja glede na prvi poskus. V pogoju z ogljikovimi hidrati smo sicer opazili povišano ventilacijo in srčni utrip, kar kaže na izboljšano delovanja avtonomnega živčnega sistema, vendar pa se ti odzivi niso odrazili v občutljivosti barorefleksa, najverjetneje zaradi prerazporeditve dela krvi v prebavila. Rezultati raziskave so pokazali, da obrambo telesa pred hipoksičnim stresom lahko izboljšamo z zaužitjem ogljikovih hidratov, ne moremo pa na ta način izboljšati obrambe pred ortostatskim stresom.

Ključne besede: ortostatski stres, hipoksija, barorefleks, ogljikovi hidrati

SUMMARY

Orthostatic stress is induced by rapid changes in body position and is accompanied by a fall in mean arterial pressure. The assessment of autonomic nervous system function during orthostatic stress can be performed by measuring baroreflex sensitivity. As carbohydrates are a known activator of autonomic nervous system, the present study investigated, if carbohydrate metabolism can improve baroreflex sensitivity during acute hypoxia. Namely, people are exposed to hypoxia in several situations such as at high altitudes, during certain medical conditions, or when exposed to a polluted environment. The study consisted of two different experimental conditions in which the subjects first ingested a water solution of sucrose or a similar amount of water. After 40 minutes the subjects were exposed to a hypoxic breathing mixture ($F_{iO_2} = 13,3\%$), and 20 minutes later to an orthostatic stress. Blood pressure (beat by beat), heart rate, inspired breathing volume, O_2 and CO_2 fractions in the expired air, haemoglobin saturation, and skin surface temperatures were monitored during the experiments. In the control condition, baroreflex sensitivity was impaired in hypoxia during orthostatic stress, and remained unchanged in the carbohydrate condition. Although carbohydrate ingestion increased ventilation and heart rate, which suggests that carbohydrate metabolism improved autonomic nervous system function, these responses were not reflected in an improved baroreflex sensitivity, most likely because of the blood redistribution towards the digestive system. The results of the study demonstrated that carbohydrate ingestion can improve responses to a hypoxic stress, but can not improve orthostatic stress response.

Key words: orthostatic stress, hypoxia, baroreflex, carbohydrates

KAZALO VSEBINE

1. UVOD	- 1 -
2. TEORETIČNE OSNOVE	- 3 -
2.1 Prenos kisika v telo	- 3 -
2.1.1 Kisikova kaskada	- 3 -
2.1.2 Hipoksija	- 4 -
2.1.3 Prilagoditve na hipoksijo	- 6 -
2.2 Prenos kisika po telesu	- 7 -
2.2.1 Kri	- 7 -
2.2.2 Krvožilni sistem	- 8 -
2.2.3 Srce	- 9 -
2.3 Krvni tlak	- 10 -
2.4 Baroreceptorski sistem	- 11 -
2.4.1 Baroreceptorji	- 11 -
2.4.2 Barorefleks	- 11 -
2.4.3 Tehnike za merjenje barorefleksa	- 13 -
2.5 Ortostatski stres	- 15 -
2.6 Ogljikovi hidrati kot možnost za izboljšanje ortostatske tolerance	- 17 -
3. EKSPERIMENTALNI DEL	- 19 -
3.1 Preiskovanci	- 19 -
3.2 Protokol poskusa	- 19 -
3.3 Metode in instrumentacija	- 23 -
3.3.1 Okoljske razmere	- 23 -
3.3.2 Srčna frekvenca	- 23 -
3.3.3 Krvni tlak	- 24 -
3.3.4 Koncentracija glukoze v krvi	- 24 -
3.3.5 Nasičenost hemoglobina s kisikom	- 25 -
3.3.6 Minutni inspiratorni volumen	- 25 -
3.3.7 Delež CO ₂ in O ₂ v izdihanem zraku	- 25 -
3.4 Statistična analiza	- 25 -
4. REZULTATI	- 27 -
4.1 Antropometrične meritve	- 27 -
4.2 Okoljske razmere	- 27 -
4.3 Srčna frekvenca	- 27 -
4.4 Koncentracije glukoze v krvi	- 28 -
4.5 Nasičenost hemoglobina s kisikom	- 29 -
4.6 Minutni inspiratorni volumen	- 29 -
4.7 Temperatura roke	- 30 -
4.8 Temperatura prsi	- 31 -
4.9 Temperatura stegna	- 32 -
4.10 Temperatura meč	- 33 -
4.11 Delež CO ₂ v izdihanem zraku	- 33 -
4.12 Delež O ₂ v izdihanem zraku	- 34 -
4.13 Sekvence srčnih utripov	- 35 -

4.14 Barorefleks.....	- 35 -
5. RAZPRAVA.....	- 36 -
5.1 Splošni učinki hipoksije, ogljikovih hidratov in ortostatskega stresa.....	- 36 -
5.2 Občutljivost barorefleksa.....	- 38 -
6. ZAKLJUČEK.....	- 41 -
7. PREDPOSTAVKE, OMEJITVE IN PREDLOGI ZA NADALJNJE DELO.....	- 42 -
8. VIRI.....	- 44 -

KAZALO SLIK

<i>Slika 1:</i> Kisikova kaskada	- 4 -
<i>Slika 2:</i> EKG zdravega človeka	- 9 -
<i>Slika 3:</i> Shema aferentnih in eferentnih živčnih poti	- 12 -
<i>Slika 4:</i> Nepretrgana meritev srčne frekvence in krvnega tlaka.	- 14 -
<i>Slika 5:</i> Graf občutljivosti arterijskega barorefleksa.	- 15 -
<i>Slika 6:</i> Klasičen primer ortostatske hipotenzije	- 16 -
<i>Slika 7:</i> Metabolizem glukoze.....	- 17 -
<i>Slika 8:</i> Shema postavitve elektrod za merjenje EKG.....	- 20 -
<i>Slika 9:</i> Maska z ventili za enosmerni pretok zraka	- 20 -
<i>Slika 10:</i> Meteorološki balon.	- 21 -
<i>Slika 11:</i> Shema poskusa	- 21 -
<i>Slika 12:</i> Položaj preiskovanca med ortostatskim stresom.	- 22 -
<i>Slika 13:</i> Elektrokardiograf in monitor krvnega tlaka.....	- 23 -
<i>Slika 14:</i> Tonometrični senzor z nadlaktno manšeto	- 24 -
<i>Slika 15:</i> Časovna odvisnost srčne frekvence	- 28 -
<i>Slika 16:</i> Povprečne koncentracije glukoze	- 28 -
<i>Slika 17:</i> Časovna odvisnost nasičenosti hemoglobina s kisikom.....	- 29 -
<i>Slika 18:</i> Časovna odvisnost minutnega inspiratornega volumna zraka.	- 30 -
<i>Slika 19:</i> Časovna odvisnost temperature roke.	- 30 -
<i>Slika 20:</i> Relativne spremembe v temperaturi roke v posameznih obdobjih poskusa.	- 31 -
<i>Slika 21:</i> Časovna odvisnost temperature prsi.	- 32 -
<i>Slika 22:</i> Časovna odvisnost temperature stegna.	- 32 -
<i>Slika 23:</i> Časovna odvisnost temperature meč.	- 33 -
<i>Slika 24:</i> Časovna odvisnost deleža CO ₂ v izdihanem zraku.	- 34 -
<i>Slika 25:</i> Časovna odvisnost deleža O ₂ v izdihanem zraku.....	- 34 -
<i>Slika 26:</i> Občutljivost barorefleksa v obeh eksperimentalnih pogojih.....	- 35 -

KAZALO TABEL

Tabela 1: Postavitev EKG elektrod.	- 20 -
Tabela 2: Okoljske razmere med obema poskusoma.....	- 27 -

KAZALO PRILOG

Priloga A: Spol, starost, višina in masa preiskovancev.

Priloga B: Temperatura okolja, zračni tlak in relativna zračna vlažnost v posameznem eksperimentu.

Priloga C: Srčna frekvenca (min^{-1}) v obeh eksperimentalnih pogojih.

Priloga D: Nasičenost hemoglobina s kisikom (%).

Priloga E: Minutni inspiratorni volumen zraka (L).

Priloga F: Temperatura roke ($^{\circ}\text{C}$).

Priloga G: Temperatura prsi ($^{\circ}\text{C}$).

Priloga H: Temperatura stegna ($^{\circ}\text{C}$).

Priloga I: Temperatura meč ($^{\circ}\text{C}$).

Priloga J: Delež CO_2 v izdihanem zraku (%).

Priloga K: Delež O_2 v izdihanem zraku (%).

Priloga L: Sekvence srčnih utripov.

Priloga M: Občutljivost barorefleksa ($\text{ms} / \text{mm Hg}$).

1. UVOD

Človek se že dolgo zaveda problemov, povezanih s pomanjkanjem kisika, saj se je z njimi soočil vsakokrat, ko je potoval v gore ali ko se je naselil v višje ležečih predelih pokrajin. Že v 14. in 15. stoletju so mongolska ljudstva med osvajanjem sveta ugotovila, da se pri posameznikih ob prehodih višjih prelazov pojavijo različni simptomi. Mongoli so denimo opisovali slabost, bruhanje, težje dihanje, utrujenost, težave s spancem, otekanje okončin in celo smrt. Kasneje je postalo znano, da je glavni razlog za navedene simptome tako imenovana višinska bolezen.

Simptome višinske bolezni je prvi opisal jezuitski menih Joseph de Acosta leta 1590 v knjigi *Historia Natural y Moral de las Indias*, saj jih je opazil med prečkanjem Andov s španskimi osvajalci.

V 19. stoletju so ugotovili pomen kisika za človeško telo in dognali, da prav pomanjkanje kisika zaradi zmanjšane zračnega tlaka povzroča večino slabosti v gorah. Posledica pomanjkanja kisika je višinska bolezen, večkrat imenovana tudi AMS (acute mountain sickness). Francoski zdravnik iz 19. stoletja, Claude Bernard, velja za začetnika eksperimentalne fiziologije v Evropi. Njegov učenec Paul Bert je bil prvi, ki je opravljal poskuse v dekompresijski komori in ugotovil, da dihanje zraka v pogojih z nižjim zračnim tlakom povzroči pomanjkanje kisika, ali tako imenovano hipoksijo, ki se jo da uspešno premagati z dihanjem dodatnega kisika. Paul Bert se je torej ukvarjal z vprašanji, povezanimi z nižjim zračnim tlakom, nižjim delnim tlakom kisika in posledično povzročeno hipoksijo. Svoje ugotovitve je objavil v knjigi *La Pression Barométrique* iz leta 1878 (Ward in sod., 2000), zaradi njegovega pionirskega dela na tem raziskovalnem področju pa velja za očeta višinske fiziologije.

Z enakimi problemi kot popotniki čez visoko ležeče predele so se soočali tudi balonarji. Leta 1862 sta Glaisher in Coxwell opravila polet na višino 8800 m. Smrti sta se izognila le zaradi prisebnega Coxwella, ki je z zadnjimi močmi spustil balon nižje (Glaisher in sod., 1871, citat po Ward in sod., 2000) in s tem preprečil katastrofo.

Pionirji raziskovanja hipoksije so za doseg visokih nadmorskih višin oz. hipoksičnega okolja porabili veliko energije ter potrebovali dolgotrajne priprave. V današnjem času nam tehnološki napredek omogoča lažje življenje; ljudje se lažje in pogosteje ukvarjamo z rekreacijo v hribih, pohodništvom, cestne povezave in žičnice do visoko ležečih prelazov pa nam omogočajo smučanje na višje ležečih smučiščih in enostaven obisk visokogorja. Pri tem se število ljudi, ki so izpostavljeni hipoksičnemu okolju iz leta v leto povečuje, povečuje pa se tudi pojavnost neželenih zdravstvenih pojavov povezanih s hipoksijo.

Ko govorimo o hipoksiji, največkrat pomislimo na velike višine ali pa na določena bolezenska stanja, vse prevečkrat pa pozabimo, da se s pomanjkanjem kisika nemalokrat srečamo tudi v mestnem okolju, ki je onesnaženo z različnimi trdnimi delci in plini. Taki obliki hipoksije smo izpostavljeni vsi brez izjeme, med drugim tudi najobčutljivejše skupine, denimo otroci, starejši in športniki.

Osrednja tema pričujoče diplomske naloge je uravnavanje krvnega tlaka v pogojih zmanjšane oskrbe s kisikom. Znano je namreč, da zmanjšana razpoložljivost kisika poslabša uravnavanje krvnega tlaka (Halliwill in Minson, 2005), kar ima neželjene zdravstvene posledice. Pričujoča naloga je preverjala enega od mehanizmov, s katerim

bi bilo uravnavanje krvnega tlaka v stresnih razmerah, ki se pojavijo zaradi pomanjkanja kisika, morebiti mogoče izboljšati. Ta mehanizem je zaužitje ogljikovih hidratov in z njim povezana aktivacija simpatičnega živčnega sistema.

V diplomskem delu bom skušal opisati razmere, v katerih pride do pomanjkanja kisika, ter funkcijo srčno-žilnega sistema, ki omogoča vzdrževanje optimalnega krvnega tlaka. V prvem delu bom tako predstavil prenos kisika v telo in po telesu, pojem hipoksije in prilagoditve na hipoksijo, v drugem delu pa bom opisal funkcijo krvi, krvožilnega sistema in srca ter podrobneje predstavil uravnavanje krvnega tlaka. Predstavil bom tudi pojem ortostatskega stresa, ki sem ga uporabil v eksperimentalnem delu naloge. Zadnji del pregleda literature je namenjen učinkom zaužitja ogljikovih hidratov, s katerim bi bilo morda mogoče izboljšati uravnavanje krvnega tlaka v stresnih razmerah.

2. TEORETIČNE OSNOVE

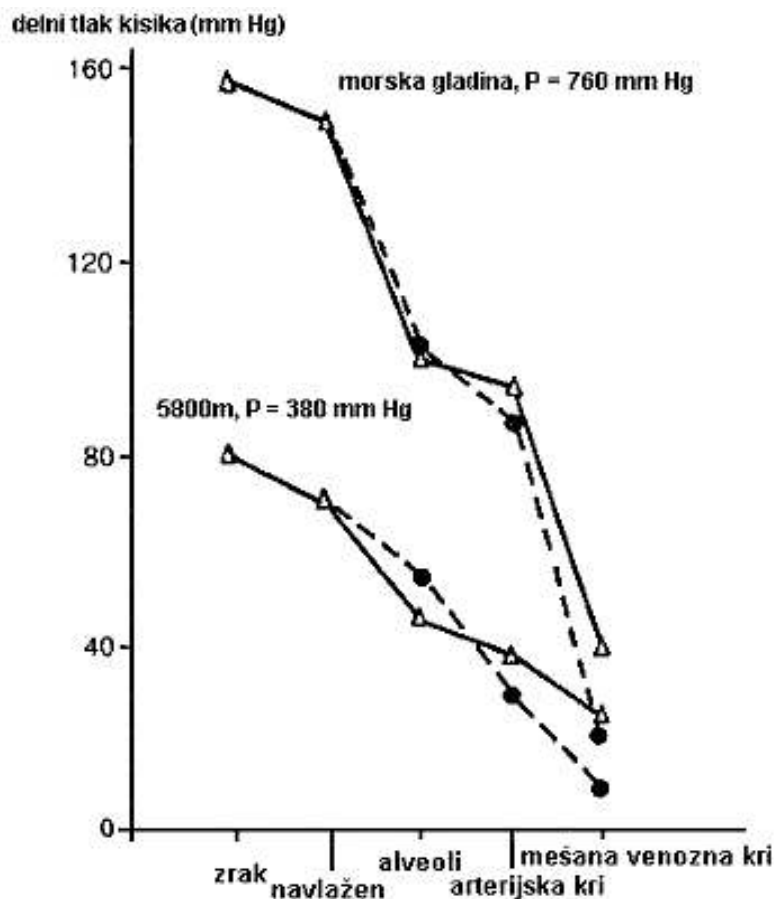
2.1 Prenos kisika v telo

2.1.1 Kisikova kaskada

Kisik je potreben za normalno delovanje našega telesa. V telo prehaja po dihalni poti, na kateri se zrak očisti, navlaži in ogreje. Dihalna pot se začne z vdihom zraka skozi nos ali usta. Zrak nato potuje skozi žrelo, grlo, sapnik, po dveh bronhijih, več bronhiolah do alveolov. Alveoli so pljučni mehurčki s premerom 100 do 300 mikrometrov (μm) in z 0,2 μm debelo steno. Prek njih se izvaja alveolarna izmenjava plinov. Celokupna površina pljučnih alveolov, preko katere se odvija izmenjava plinov, znaša v obeh pljučnih krilih približno 70 do 100 kvadratnih metrov (Perilleux in sod., 1999).

Skozi alveolarno steno se vrši izmenjava plinov med krvjo in zrakom. Molekule kisika v krvi prehajajo v eritrocite, ki imajo obliko diska; njihova oblika – velika površina in majhen volumen – omogoča učinkovito izmenjavo plinov med krvno plazmo in notranjostjo eritrocita. Molekule kisika se v eritrocitih vežejo na krvno barvilo – hemoglobin. Hemoglobin je kromoprotein, sestavljen iz štirih podenot. Vsaka izmed podenot je sestavljena iz globina (polipeptidne verige), vezanega s kompleksno organsko molekulo, ki ji pravimo hem in ki vsebuje Fe^{2+} ion. Vsak Fe^{2+} ion lahko veže molekulo kisika, tako da lahko posamezna molekula hemoglobina veže največ 4 molekule O_2 (Perilleux in sod., 1999). Hemoglobin, na katerega je vezan kisik, imenujemo oksihemoglobin.

Na hemoglobinu vezan kisik potuje do tkivnih kapilar, kjer se zaradi nižjega delnega tlaka kisika v okolju sprošča iz eritrocitov v kri, od tam prehaja v celice in potuje do mitohondrijev, kjer se porabi v procesih celičnega dihanja. Temu procesu manjšanja delnega tlaka kisika v telesu pravimo kisikova kaskada. Kisikovo kaskado predstavimo tako, da prikažemo kako se delni tlak kisika, običajno izražen v mm Hg, spreminja od zunanega zraka do krvi (Slika 1). Proces spreminjanja delnega tlaka kisika v zunanjem zraku opisuje enačba 1 v naslednjem poglavju (2.1.2).



Slika 1: Kisikova kaskada prikazuje transportni sistem kisika iz zunanjega zraka v kri na nadmorski višini 0 m in 5800 m. Prekinjena črta – v mirovanju, neprekinjena črta - ob maksimalnem naporu, P - zračni tlak. Prirejeno po Ward in sod., 2000.

Kisikova kaskada se znatno razlikuje med običajnim in višinskim ali onesnaženim okoljem, kjer zaradi nižjega delnega tlaka kisika pride do tako imenovanih hipoksičnih razmer.

2.1.2 Hipoksija

Zrak je običajno 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). Taka sestava zraka v običajnih razmerah zagotavlja dovolj velik delni tlak kisika za normalno delovanje človeškega organizma, če pa se znajdemo v onesnaženem okolju ali pa se povzpemo v gore, se delni tlak kisika v okolju zmanjša, zaradi česar lahko pride do pomanjkanja kisika oziroma tako imenovane hipoksije. Hipoksija je torej pojav, pri katerem pride do zmanjšane dostave oziroma slabše uporabe kisika v tkivih (Martin, 1999).

V gorah delež kisika sicer res ostane nespremenjen, torej ni nižji kot na morsk gladini, vendar je celoten zračni tlak v visokogorju manjši kot v nižinah, zaradi česar se sorazmerno zmanjša tudi delni tlak kisika. Odvisnost med zračnim tlakom in delnim

tlakom kisika lahko zapišemo z matematičnim izrazom (Enačba 1) (McArdle in sod., 2001):

$$P_{O_2} = F_{O_2} * P \quad (1)$$

pri čemer:

P_{O_2} = delni tlak kisika (mm Hg),

F_{O_2} = delež kisika v zraku (%),

P = zračni tlak (mm Hg).

Do pomanjkanja kisika, torej do hipoksije, pa ne pride le ob vzponu v visokogorje, pač pa tudi v drugih razmerah, denimo če vdihujemo zrak, onesnažen z ogljikovim monoksidom (CO), ki nastaja pri prometu, nepopolnem izgorevanju fosilnih goriv, denimo v pečeh na drva, ali pri alkoholnem vrenju. CO se v krvnem barvilu, hemoglobinu, ki omogoča prenos kisika po krvi, veže na Fe^{2+} , torej tja, kamor se običajno veže kisik. Moč vezave CO na Fe^{2+} je približno tristokrat močnejša od afinitete kisika (Perilleux in sod., 1999), tako da kisik zaradi svojih slabših vezavnih lastnosti ne more izpodriniti CO na hemoglobinu; zastrupitve s CO so zato vedno dolgotrajne in življenjsko nevarne. Z vezavo na hemoglobin CO zmanjša transportno kapaciteto krvi za kisik, kar posledično vodi v hipoksijo.

Poleg ogljikovega monoksida pomanjkanje kisika v telesu povzroči tudi zadrževanje v okolju, v katerem je zrak onesnažen z metanom, propanom, dušikovimi oksidi (Houston, 1998) in prašnimi delci v zraku, manjšimi od 10 μm . Poleg tega, da onesnaženost z različnimi plini zmanjša delni tlak kisika v zraku, plini ali prašni delci lahko povzročijo tudi poškodbe pljuč in s tem lokalno iztekanje krvne plazme iz kapilar v pljučne mešičke, kar posledično poslabša transport plinov iz okolja v telo in povzroča hipoksijo (Houston, 1998).

Povezavi med onesnaženim okoljskim zrakom in nasičenostjo kisika v krvi so se posvetili DeMeo in sodelavci (2004), in sicer pri starejših prebivalcih Bostona. Meritve nasičenosti krvi s kisikom in prašnih delcev velikosti 2,5 μm ali manj so potekale v obdobju 12-ih tednov. Preiskovanci so merjenje izvajali v različnih razmerah, med počitkom, stanjem, vajami, počitkom po vajah in med dvajsetimi cikli počasnega dihanja, pri tem pa so spremljali nasičenost hemoglobina s kisikom. Čeprav je bil učinek majhen, so opazili, da je onesnaženje zraka s partikulati pri preiskovancih v mirovanju značilno zmanjšalo nasičenost hemoglobina s kisikom (DeMeo in sod 2004).

Podobno so Samet in sod. (2000) med leti 1987 in 1994 opazovali učinek delcev, manjših od 10 μm , ki najbolj škodujejo zdravju (Routledge in sod., 2003), ozona, CO, SO₂ in NO₂ na število smrtnih primerov na dan v dvajsetih velikih mestih v Združenih državah Amerike. Dokazali so, da so koncentracije delcev v zraku povezane s smrtnostjo zaradi srčno žilnih (srčni zastoj, miokardni infarkt in aritmija) in dihalnih bolezni. Njihove ugotovitve potrjujejo tudi nadaljnje raziskave, ki so jih izvedli Dockery (2001), Routledge in sod. (2003) ter Ko in sod., 2007.

Schwartz in Dockery (1992) sta dokazala povezavo med količino onesnaženih delcev v zraku, kronično boleznijo pljuč - astmo in znižano dihalno funkcijo. Zaradi vnosa ozona, še zlasti pa drobnih delcev manjših kot 2,5 μm (Schwartz in Dockery, 1996) v pljuča, pride do poškodb, ki v pljučih povzročijo vnetja in edeme. To ovira preskrbo s kisikom in pripelje do hipoksije. Routledge in sod., (2003) so ob izpostavljenosti onesnaženemu zraku opazili tudi povišano srčno frekvenco, zmanjšano variabilnost srčne frekvence in

povečano število aritmij, kar kaže, da onesnažen zrak negativno vpliva na vzdražnost miokarda in avtonomno regulacijo srca.

Do hipoksije pa lahko pride tudi zaradi krvožilnih vzrokov, ki nastanejo kot posledica fizične poškodbe tkiva, pri čemer se na določenem mestu prekine ali zmanjša pretok krvi skozi krvožilni sistem, ali anemičnosti. Anemija je stanje, pri katerem je zmanjšano število rdečih krvničk - eritrocitov in s tem zmanjšana vsebnost hemoglobina v krvi. Ker je transportna kapaciteta krvi za prenos kisika zmanjšana, do tkiv pride manj kisika. Za najpogostejši vzrok anemije se šteje neustrezna prehrana, denimo pomanjkanje železa ali vitamina B₁₂ (Perilleux in sod., 1999), ali pomanjkanje eritropoetina (Eschbach in sod., 1970, cit. po Glaser 2004).

Nenazadnje obstajajo tudi tkivno toksični vzroki za nastanek hipoksije, kamor sodijo zastrupljenost s cianidom in drugimi strupi v tkivih, denimo z NO, nitrati, nitriti, anilinskimi barvili ter aromatskimi nitro spojinami, ki so prisotni v prehrani ali pitni vodi (Martin, 1999). Te spojine namreč povzročijo okvare v celičnem dihanju, kar vodi v hipoksijo. V tem primeru do tkiv sicer pride dovolj kisika, vendar ga tkiva zaradi zastrupitve niso sposobna izkoristiti.

Ko govorimo o hipoksiji v človeškem telesu, včasih uporabljamo tudi izraz hipoksemija. To je stanje, pri katerem je delni tlak kisika v arterijski krvi (PaO₂; mm Hg) nižji od običajnega, nasičenost hemoglobina s kisikom (SaO₂; %) pa se z običajnih vrednosti nad 96% zmanjša pod 90% (Martin, 1999). Do hipoksemije lahko pride zaradi zastrupitve z ogljikovim monoksidom, zmanjšanega delnega tlaka kisika v okolju ali anemije.

Pomanjkanje kisika neobhodno vodi v zdravstvene težave. Znano je, da akutna hipoksija sproža motnje nočnega vida že na nadmorski višini 1500 metrov (Pretorius 1970, cit. po Ward in sod., 2000), pri višini 4000 – 5000 metrov lahko občutimo mravljince v vrhovih prstov in ustih, nad 5000 metrov nekateri ljudje postanejo omotični, nad 7000 metri pa večina ljudi pade v nezavest (Sharp 1978, cit. po Ward in sod., 2000).

2.1.3 Prilagoditve na hipoksijo

Na pomanjkanje kisika se človek odzove zelo hitro, pri čemer ločimo hiter, kratkoročen oziroma akuten odziv, in počasen, dolgoročen oz. kroničen odziv.

2.1.3.1 Akutni odziv na pomanjkanje kisika

Najhitrejši odgovor telesa na izpostavljenost akutni hipoksiji je sprememba ventilacije; ob izpostavljenosti hipoksiji dihanje oz. ventilacija namreč postane bolj globoko in hitrejše. Dihanje se običajno ne spreminja, vse dokler delni tlak kisika v zraku ne pade pod približno 100 mm Hg, kar ustreza višini približno 3000 metrov.

Ob akutni hipoksiji se sproži tako imenovani hipoksični ventilatorni odgovor (HVR), kar pomeni da se dihanje zaradi pomanjkanja kisika najprej pospeši. Zaradi povečane ventilacije se iz telesa izplavlja več ogljikovega dioksida kot običajno, zato se posledično zniža delni tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi (P_aCO₂; mm Hg). Nižji P_aCO₂ pomeni, da se pH krvi poviša, kar imenujemo respiratorna alkalozna. Posledično

se zaradi vzpostavljanja ravnovesnega stanja ventilacija zmanjša do te mere, da se ponovno zviša P_aCO_2 . Ko se količina CO_2 -ja v krvi ponovno poveča, se spet lahko pospeši dihanje, zaradi česar količina CO_2 -ja v krvi ponovno pade, dihanje pa se posledično zmanjša. To ciklično dihalno aktivnost sta prvič opisala Cheyne in Stokes že leta 1818, zaradi česar ta fenomen poznamo kot Cheyne-Stokesovo dihanje (Ward in sod., 2000).

Obstajata dva sistema za nadzor dihanja, in sicer nadzor preko specializiranih celic, perifernih kemoreceptorjev, ki se nahajajo v karotidnih arterijah in aortnem loku, in nadzor preko centralnih kemoreceptorjev, ki se nahajajo v hrbtenjači (Ward in sod. 2000). Periferni receptorji zaznajo hipoksijo, v manjši meri tudi P_aCO_2 in pH, centralni pa zaznavajo zlasti spremembe v P_aCO_2 preko sprememb v pH. Kemični dražljaji, ki vplivajo na regulacijo dihanja so tako trije (Ward in sod.2000):

- hipoksija,
- pH krvi in
- ogljikov dioksid.

Poleg sprememb v dihanju se ob akutnem odzivu na pomanjkanje kisika zviša tudi pritisk v pljučnih arterijah, s čimer se aktivira tudi tisti del pljuč, ki na nizki nadmorski višini ne sodeluje pri izmenjavi plinov, pospeši se tudi srčna frekvenca in poveča iztis krvi iz srca.

2.1.3.2 Kronični odziv na pomanjkanje kisika

Dolgoročnemu odzivu na pomanjkanje kisika pravimo višinska aklimatizacija. To je proces prilagoditve telesa na nižji delni tlak kisika, ki človeku olajša izvedbo dejavnosti na višini. Proces traja nekaj tednov in je odvisen od intenzivnosti in trajanja hipoksije. Dobro ilustracijo, kakšen učinek na telo ima višinska aklimatizacija, nudi podatek, da bi na vrhu Mount Everesta neaklimatiziran človek zdržal pri zavesti le 2 minuti (Ward in sod., 2000).

2.2 Prenos kisika po telesu

2.2.1 Kri

Za pokrivanje potreb celic po kisiku in hrani je v mnogoceličnem organizmu potreben bolj dovršen mehanizem kot samo prosta difuzija snovi med celico in zunanjim okoljem, zato se je razvil krvožilni sistem. S kroženjem krvi po krvožilnem sistemu je omogočen hiter prenos snovi med celicami in njihovim okoljem, sicer pa je naloga krvi tudi prenos hormonov, telesna obramba in sodelovanje pri regulaciji telesne temperature (Perilleux in sod., 1999).

Kri je sestavljena iz različnih krvnih telesc:

- eritrocitov – rdeča krvna telesa, ki prenašajo kisik in obarvajo kri rdeče,
- trombocitov – ki omogočajo strjevanje krvi
- levkocitov – ki omogočijo fagocitozo in nastajanje protiteles, torej obrambne funkcije krvi.

Krvnih telesc je v krvi 47%, ostalo snov pa tvori krvna plazma, ki je vodna raztopina organskih in mineralnih snovi, med katerimi največji delež predstavljajo proteini (Perilleux in sod., 1999).

Največji delež krvnih telesc v krvi predstavljajo eritrociti, njihovo pomanjkanje vodi v slabšo regulacijo dihanja ter ima seveda vpliv na viskoznost krvi. (Perilleux in sod., 1999). Ob pomanjkanju kisika, torej ob hipoksiji, ledvice sprožijo tvorbo novih eritrocitov v kostnem mozgu. Kar 70% celotne mase eritrocitov zavzema hemoglobin, krvno barvilo, ki sem ga podrobneje predstavil v poglavju 2.1.1.

2.2.2 Krvožilni sistem

Kri se po telesu premika po krvožilnem sistemu, sestavljenem iz systemskega in pljučnega obtoka.

- Systemski obtok,

imenovan tudi veliki obtok, oskrbuje telo z oksigenirano krvjo, torej s krvjo, ki je obogatena s kisikom. Ta obtok oskrbuje vsa tkiva in organe v našem telesu, tako možgane, srce, ledvice, skeletne mišice in prebavni trakt. Ko tkiva porabijo kisik iz krvi, deoksigenirana kri, torej kri, v kateri je količina kisika zmanjšana, steče po venah do srca in od tam v pljučni obtok.

- Pljučni obtok,

imenovan tudi mali krvni obtok, oskrbuje le pljuča, služi pa za izmenjavo plinov med krvjo in okoljem. V pljučih se kri obogati s kisikom in od tam potuje v srce in veliki krvni obtok.

Krvožilni sistem sestavljajo različni tipi krvnih žil, od katerih ima vsak tip žil različno funkcijo. V krvožilnem sistemu ločimo tri glavne vrste žil, in sicer arterije, kapilare in vene.

Arterije imajo velik premer in nudijo majhen upor za tok krvi. Zgrajene so iz treh plasti, najmočnejša je srednja. Stena arterije je okrepljena s kolagenimi vlakni, saj morajo arterije prenesti velika nihanja toka in tlaka, ki nastajajo zaradi ritmičnega delovanja srca. Arterije tok krvi umirijo, tako da namesto pulzirajočega toka, ki je posledica delovanja srca, tok krvi postane bolj enakomeren. Arterije se vejajo v manjše žile, t.i. arteriole, ki imajo manjši premer kot arterije in zato nudijo večji odpor toku krvi. Odgovorne so za vzdrževanje arterijskega tlaka in omogočajo padec hitrosti in tlaka krvi, ki sta nujna za učinkovito izmenjavo snovi med krvjo in celicami.

Kapilare so najtanjše krvne žile, steno imajo debelo manj kot 1 μm , tok krvi skozi nje pa je zelo počasen zaradi majhnega premera. Njihova stena je zgrajena iz zgolj ene plasti endotelnih celic, tako da je izmenjava snovi med krvjo in celicami zelo učinkovita.

Vene so tako kot arterije zgrajene iz treh plasti, vendar so tanjše od arterij in imajo tanjšo mišično plast, saj je krvni tlak na venski strani krvnega obtoka precej nižji. Zaradi svoje zgradbe in raztegljivosti vene nudijo le majhen upor toku krvi. V njih se količina krvi lahko spreminja tudi zaradi aktivnosti skeletnih mišic, s katerimi so obkrožene. Na

notranji steni ven se nahajajo žepaste zaklopke, ki preprečujejo povratni tok krvi, do katerega bi v nasprotnem primeru prišlo denimo ob spremembi iz horizontalne v vertikalno lego telesa zaradi gravitacijske sile, ki deluje na kri (Perilleux in sod., 1999).

2.2.3 Srce

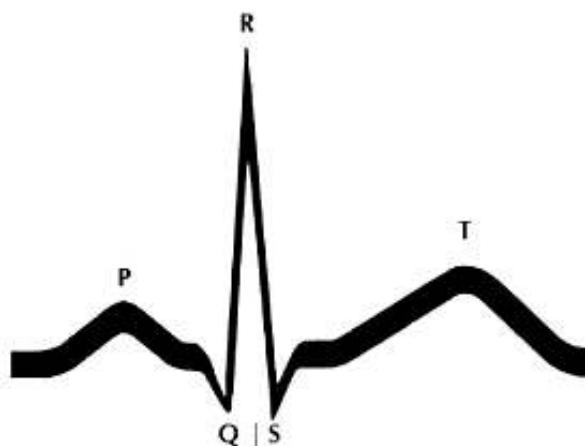
Da bi kri krožila po krvožilnem sistemu, je potrebno zagotoviti pogonsko silo, ki ustvari tok krvi. Energijo za pretok krvi zagotavlja srce, ki je votel organ z mišično steno, ki deluje kot črpalka.

Srce je razdeljeno na dve polovici, desno in levo, od katerih ima vsaka zgornji del, imenovan tudi preddvor (atrij), in spodnji del, imenovan tudi prekat (ventrikel). Desna polovica srca, imenovana tudi desno srce, požene kri v pljučni obtok, kjer se kri oksigenira in se nato vrne v levo polovico srca, imenovano tudi levo srce, od koder potuje v sistemski obtok.

Srčna mišica se ritmično krči in sprošča, kar imenujemo srčni cikel. Zaradi samovzdražnih lastnosti specializiranih celic v srcu, t.i. ritmovnika, se v srcu sproži šibak električni signal, t.i. depolarizacija, ki sproži sistolo ali t.i. skrčenje mišice. Vsaki sistoli sledi diastola, to je sprostitvev srčne mišice.

Z beleženjem električnih signalov na površini telesa, ki se pojavijo zaradi depolarizacije mišičnih vlaken srčne stene, lahko neinvazivno spremljamo delovanje srca. Spreminjanje električnih potencialov med srčnim ciklom registriramo z elektrodami, nameščenimi na točno določenih delih telesa. Elektrode so povezane z elektrokardiografom, napravo, ki beleži spremembe v električnem potencialu med elektrodami in omogoča zapis elektrokardiograma (EKG) (Perilleux in sod., 1999).

Vsak EKG zapis vsebuje posamezne odseke, ki so različno poimenovani (Slika 2). T.i. val P predstavlja depolarizacijo atrijev, kompleks QRS, ki se pojavi za P valom, predstavlja depolarizacijo ventriklov in se od vala R naprej ujema s sistolo ventriklov. Val T predstavlja repolarizacijo ventriklov in se ujema z diastolo ventriklov (Perilleux in sod., 1999).



Slika 2: EKG zdravega človeka. Na EKG zapisu so poimenovani posamezni odseki, ki prikazujejo različne faze srčnega ritma.

Prirejeno po <http://www.guthrie.org/Services/cardiac/procedures/ekg.asp> (13.12.2007)

Sila, ustvarjena z mehanskim krčenjem srčne mišice, potiska kri po žilah in ustvarja krvni tlak. Ko izražamo vrednosti krvnega tlaka za neko osebo, običajno govorimo o dveh vrednostih, ki pri zdravem človeku znašata 125/75 mm Hg (Perilleux in sod., 1999); prva nam pove vrednost sistoličnega tlaka, torej tlaka, ki nastane, ko se srce skrči in kri iztisne v arterije, druga pa je vrednost diastoličnega tlaka, torej tlaka ob relaksaciji srca.

2.3 Krvni tlak

Krvni tlak potrebujemo za kroženje krvi po telesu, pa tudi za premagovanje gravitacijskih sil, ki delujejo na kri, še zlasti, ko je telo v pokončni legi, torej med t.i. ortostatskim stresom. Kri je namreč tekočina, ki ima isto lastnost kot voda oz. druge tekočine, in sicer da teče od področja z višjim tlakom k področju z nižjim tlakom. Tako tudi v krvožilnem sistemu ločimo visoko in nizekotlačni sistem.

Visoko tlačni sistem sestavljajo levo srce in arterijski del krvožilja, krvni tlak v tem delu pa v povprečju znaša približno 120 mm Hg (Silbernagl in Lang, 2000). Visokotlačni sistem služi kot tlačna rezerva v razmerah, ki lahko izzovejo nenadna nihanja tlaka, saj arterije s svojo elastičnostjo omogočajo znižanje amplitude nihanja krvnega tlaka (Perilleux in sod., 1999).

Kapilare, vene, desno srce in pljučni obtok v telesu sestavljajo nizekotlačni sistem. Nizek tlak je ugoden za učinkovito izmenjavo hranilnih snovi in plinov med krvjo in celicami. V tem sistemu se nahaja kar 80% krvi, nizekotlačni sistem pa služi kot krvna rezerva ob nenadnih izgubah krvi (Perilleux in sod., 1999).

Krvni tlak je odvisen od dveh dejavnikov, in sicer od aktivnosti srca in žilne upornosti za pretok krvi; zadnja je odvisna od premera žil. Pomembna lastnost, zlasti arterij in arteriol, je namreč sposobnost krčenja (vazokonstrikcija) in popuščanja (vazodilatacija), saj se v žilni steni nahaja plast gladkih mišičnih vlaken, ki so oživčena in se lahko skrčijo ali sprostijo, kar omogoča spremembe premera krvnih žil oziroma t.i. vazomotoriko. Poleg srca je tudi vazomotorika odločilna za poganjanje in prerazporejanje krvi med različnimi deli ožilja.

Vazomotoriko nadzorujeta dva mehanizma:

- Lokalni mehanizem,

ki spreminja premer arteriol s krčenjem ali relaksacijo gladkih mišic v stenah žil (Perilleux in sod., 1999). Mehanizem se sproži ob pomanjkanju kisika v tkivu, sprožilec pa je lahko tudi pospešena lokalna presnova v primeru, ko se lokalne koncentracije metabolitov (K^+ , CO_2) zvišajo in se posledično poveča pretok krvi.

- Centralni mehanizem,

ki deluje na ravni celega organizma in ne le na lokalni ravni. Ob prevelikem znižanju krvnega tlaka se arteriole skrčijo, s tem se poveča upor za pretok krvi in zato krvni tlak ponovno zraste na normalno vrednost. Centralni mehanizem pretok krvi uravnava tudi glede na lokalne spremembe v posameznih tkivih, tako da se pretok krvi zmanjša v tkivih z manjšimi metabolnimi potrebami in poveča v tkivih s povišano potrebo po

kisiku in hranilnih snoveh. Ob telesni aktivnosti se naprimer poveča pretok krvi v skeletnih mišicah, obenem pa se zaradi konstrikcije arteriol v prebavilih pretok zmanjša.

Krvni tlak v telesu ni konstanten, ampak se venomer prilagaja na vrednost, ki je najustreznejša v določenih razmerah. Stalno prilagajanje krvnega tlaka danim razmeram omogoča poseben nadzorni sistem, t.i. baroreceptorski sistem.

2.4 Baroreceptorski sistem

2.4.1 Baroreceptorji

Baroreceptorji so specializirane celice, ki postanejo aktivne, če pride do spremembe krvnega tlaka. Nahajajo se v aornem loku in karotidnih arterijah; tiste v karotidnih arterijah so bolj občutljive (Berne in Levy, 1986). Baroreceptorji so po osnovi mehanoreceptorji, občutljivi na nateg. Nateg arterijske stene se v baroreceptorjih odrazi kot pretvorba mehanskega v električni signal, ki potuje iz karotidnih baroreceptorjev po aferentnem nitju IX možganskega živca, iz baroreceptorjev aortnega loka pa po vagusu do vazomotorne centra v podaljšani hrbtenjači. Signal se tam predela in potuje po simpatičnem ter parasimpatičnem živčevju do srca in krvnih žil.

Baroreceptorji povečajo ali zmanjšajo svojo aktivnost pri določeni vrednosti srednjega arterijskega tlaka (Fox in sod., 2006). Srednji arterijski tlak (MAP; mm Hg) je povprečni tlak v arterijah med sistolo in diastolo. Izračunamo ga s pomočjo izmerjenih vrednosti sistoličnega (P_s ; mm Hg) in diastoličnega (P_d ; mm Hg) tlaka (Enačba 2).

$$MAP = P_d + 1/3 (P_s - P_d) \quad (2)$$

pri čemer:

MAP = srednji arterijski tlak (mm Hg),

P_d = diastolični krvni tlak (mm Hg),

P_s = sistolični krvni tlak (mm Hg).

Vrednost arterijskega tlaka, pri kateri se baroreceptorji odzovejo na nateg, se seveda razlikuje med posamezniki in med različnimi pogoji. Pri ljudeh, ki boleajo za povišanim krvnim tlakom (pri hipertenziji), je ta vrednost višja (Berne in Levy, 1986), pri hipotenziji pa nižja.

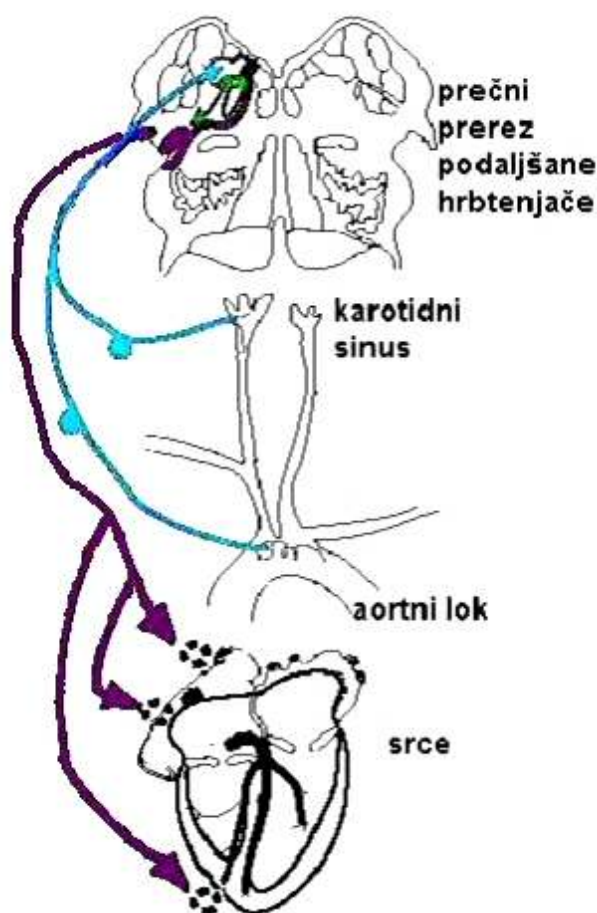
2.4.2 Barorefleks

Baroreceptorji omogočajo t.i. barorefleks, ki je eden od homeostatskih mehanizmov, ki kratkoročno uravnava krvni tlak.

Glavni živec, ki je vpleten v delovanje barorefleksa je 10. možganski živec, klatež oz. nervus vagus, ki je najdaljši možganski živec in poteka od podaljšane hrbtenjače pa vse do prebavnega trakta. Je glavni živec parasimpatičnega avtonomnega živčnega sistema in uravnava delovanje dihalnih organov, srca, prebavnega trakta ter nekaj skeletnih mišic. Vsebuje tako dovodno (aferentno) nitje, ki pripelje informacije iz

periferije, torej tudi od baroreceptorjev, v centralni živčni sistem, kot tudi odvodno (eferentno) nitje, ki vodi informacije od centralnega živčnega sistema proti periferiji.

Aferentna pot barorefleksnega loka poteka od baroreceptorjev do vazomotornega centra v podaljšani hrbtenjači, eferentna pot barorefleksnega loka pa poteka od tam po parasimpatičnih nevronih vagusa in po simpatičnih nevronih do krvnih žil in srca (Slika 3). S pomočjo negativne povratne zanke se delovanji simpatika in vagusa, ki nadzorujeta krvni tlak, uravnavata; če se krvni tlak zniža, se poveča aktivnost simpatičnega živčevja in zmanjša aktivnost vagusa. Posledično se zviša srčna frekvenca, krčenje srca se ojača, premer krvnih žil pa se zmanjša, zaradi česar se poveča upor za pretok krvi in posledično krvni tlak naraste. Če se krvni tlak zviša, se sproži obratno sosledje dogodkov.



Slika 3: Shema aferentnih (svetlo modra barva) in eferentnih (vijolična) živčnih poti med baroreceptorji, podaljšano hrbtenjačo, ter srčno mišico. Prirejeno po <http://www.med.howard.edu/anatomy/gas/wk7/Lecture%2023.htm> (22.11.2007)

Tako parasimpatik kot simpatik delujeta istočasno, le da je aktivnost enega sistema zmeraj bolj intenzivna kot aktivnost drugega. Simpatik je tako pospeševalec srčnega delovanja (kardioakcelerator), parasimpatik pa je zaviralec (kardioinhibitor) (Perilleux in sod., 1999). Nadalje, v parasimpatičnem živčevju se izloča nevrottransmitter acetilholin,

pri čemer je parasimpatik najbolj aktiven ob dolgotrajnih spremembah, recimo pri prebavi. Nasprotno se v simpatičnem živčevju izloča neurotransmitter noradrenalin, simpatik pa je najbolj aktiven med hitrimi spremembami, naprimer, ko se telo odzove na določeno grožnjo (stres), pri čemer simpatik sproži razgradnjo glikogena, kar poviša koncentracije glukoze v krvi in s tem poveča pripravljenost na napad oziroma beg.

Za barorefleks, torej za vzdrževanje optimalnega krvnega tlaka in za ustrezen vnos kisika v telo so pomembne sledeče funkcije simpatika oz. parasimpatika.

a) Naloge simpatika:

- zviša srčno frekvenco in ojača krčenje srčne mišice,
- širi bronhiole v pljučih in s tem omogoča večjo izmenjavo zraka v pljučih,
- s pomočjo vazokonstrikcije preusmeri tok krvi iz prebavil in kože ter poveča pretok krvi skozi skeletne mišice in pljuča, torej centralizira krvni obtok.

b) Naloge parasimpatika:

- relaksira mišice in arterije ob visokem krvnem tlaku,
- skrči bronhiole, ko se potrebe po kisiku zmanjšajo,
- zniža srčno frekvenco.

Tako simpatik kot parasimpatik, ki sta udeležena v barorefleksu, sta del avtonomnega živčnega sistema (ANS), ki je del perifernega živčnega sistema (Houston, 1998) in deluje kot kontrolni sistem telesa. Ohranja namreč stabilno stanje, ki mu pravimo homeostaza. ANS vzdržuje homeostazo brez naše zavesti oz. volje in poleg uravnavanja krvnega tlaka uravnava tudi vse druge življenjsko pomembne funkcije, denimo srčno frekvenco in frekvenco dihanja, premer zenic ob spremembi svetlobe, prebavo (proizvodnjo sline), ipd.

Vzdrževanje optimalnega krvnega tlaka je pri različnih osebah in v različnih pogojih lahko bolj ali manj natančno, zato govorimo o različni občutljivosti barorefleksa. Če želimo oceniti, kako učinkovito poteka vzdrževanje krvnega tlaka pri določeni osebi v določenih razmerah, uporabimo eno od ocenjevalnih tehnik za merjenje barorefleksa. Nekaj teh tehnik je predstavljenih v nadaljevanju diplomske naloge.

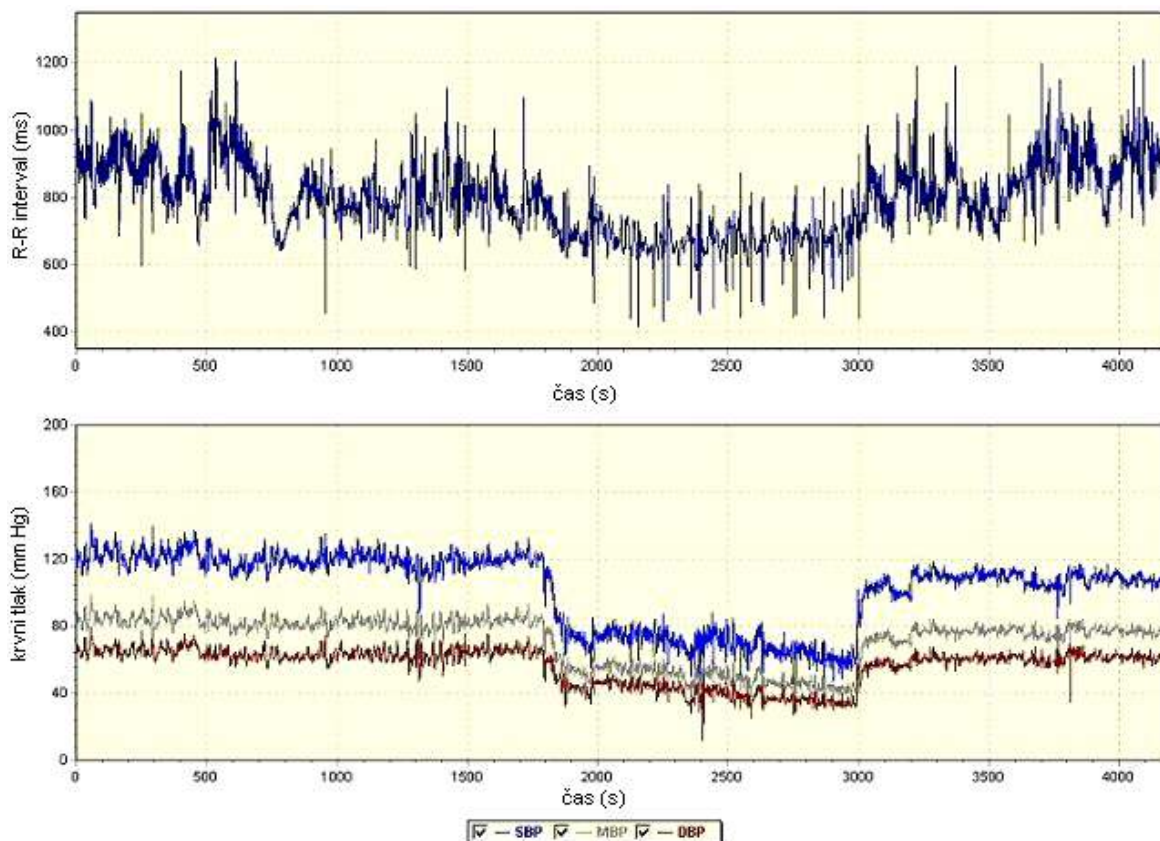
2.4.3 Tehnike za merjenje barorefleksa

Poznamo več načinov merjenja barorefleksa, tako invazivne kot tudi neinvazivne tehnike. Krvni tlak in srčno frekvenco največkrat merimo nepretrgoma (beat-to-beat) in neinvazivno - brez posegov v tkiva (slika 4).

Barorefleks izzovemo z administracijo zunanjega dražljaja v standardiziranih laboratorijskih pogojih, bodisi mehanskega ali farmakološkega, ki sproži določen odziv v kardiovaskularnem sistemu, zaradi česar pride do spremembe krvnega tlaka. Pri tem za merilo občutljivosti barorefleksa uporabljamo velikost spremembe srčne frekvence (dolžina R-R intervala; glej opis srčnega ritma na strani 9) oz. aktivnosti simpatika na enoto spremembe krvnega tlaka (Lafranchi in sod., 2002).

Najpogostejši zunanji dražljaji, s katerimi izzovemo aktivacijo barorefleksa so premik telesa na nagibni mizi iz ležečega v pokončni položaj pod kotom 60° (tak premik

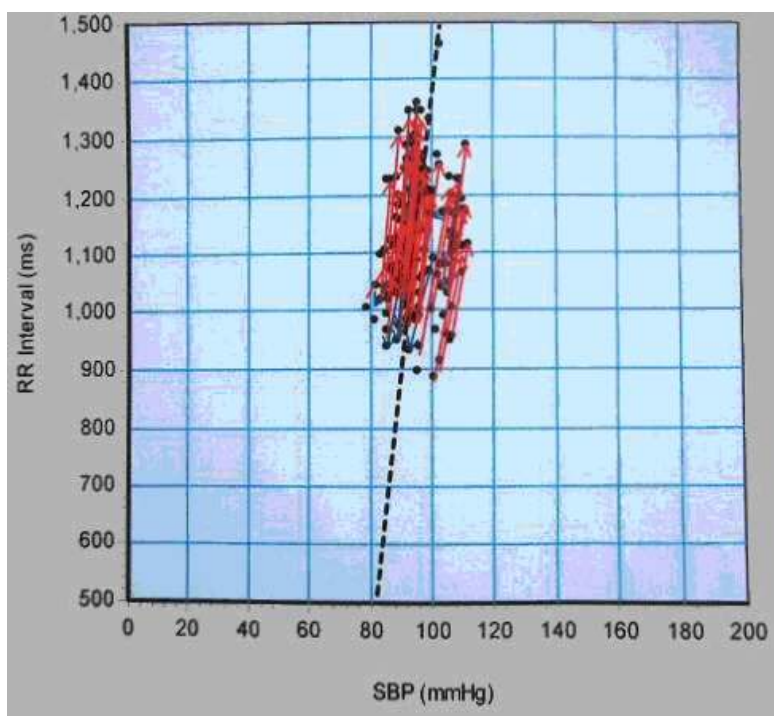
imenujemo tilt), manšeta, ki jo namestimo okoli spodnjega dela telesa in v kateri zmanjšamo tlak zraka, ali preprosto stoječ položaj telesa. Nagibna miza je miza, katere ploskev se lahko poljubno nagne in sicer največkrat s pomočjo elektromotorja. Oseba, pri kateri določamo občutljivost barorefleksa, se s hrbtom uleže na mizo, ki jo nagnemo, nato pa v določenih časovnih razmikih spremljamo srčni utrip in arterijski tlak (Halliwill in Minson, 2004). Ker se kri med testom zaradi lege telesa in neaktivnosti mišičja kopiči v spodnjem delu telesa, se zlasti pri ljudeh, ki imajo slabšo občutljivost barorefleksa, pojavijo presinkopalni znaki, to je znaki pred izgubo zavesti, zato se testiranje takrat prekine.



Slika 4: Nepretrgana meritev srčne frekvenca in krvnega tlaka med mirovnim pogojem in ortostatskim stresom (sekunde 1800 do 3000). Zgoraj: R-R interval v odvisnosti od časa. Spodaj: sistolični krvni tlak (modra črta), srednji krvni tlak (siva črta), diastolični krvni tlak (rdeča črta).

Sodobnejše neinvazivne metode določanja občutljivosti arterijskega barorefleksa (OAB) temeljijo na spontanih barorefleksnih spremembah srčne frekvenca (Sleight 1997). Pri tem identificiramo vsak posamezen srčni utrip oz. sekvenco srčnih utripov (običajno 3), ki sovpada s progresivnim porastom sistoličnega tlaka (običajno > kot 1 mm Hg), čemur zaradi barorefleksne zanke posledično sledi zmanjšanje srčne frekvenca oz. progresivno podaljšan R-R interval. Na ta način dobimo graf, ki na x-osi prikazuje sistoličen tlak (SBP; mmHg), na Y-osi pa časovni interval med dvema kontrakcijama srca (R-R interval; ms) (Slika 5). Množici točk, ki jih dobimo s to tehniko, imenovano tudi sekvenčna tehnika, priredimo premico, katere naklon je merilo

občutljivosti barorefleksa (Maver, 2005), zato občutljivost barorefleksa izražamo v ms/mm Hg.



Slika 5: Graf občutljivosti arterijskega barorefleksa (OAB; ms/mm Hg) pridobljen s sekvenčno tehniko. Puščice prikazujejo posamezne sekvence srčnih utripov, ki sovpadajo s spontanimi spremembami krvnega tlaka.

Ustrezna občutljivost barorefleksa je pomembna za vzdrževanje optimalnega krvnega tlaka. To je še posebej pomembno v okoliščinah, ko smo izpostavljeni različnim dejavnikom, ki v našem telesu vzpostavljajo stresne razmere; eden od takih dejavnikov je ortostatski stres.

2.5 Ortostatski stres

Ortostaza v dobesednem pomenu pomeni »stati pokonci«. Sila, ki je odgovorna za ortostatski stres, je sila teže - gravitacijska sila. V vsakdanjem življenju smo ortostatskemu stresu izpostavljeni ob vsakem premiku telesa iz horizontalne v vertikalno lego, denimo vsako jutro, ko vstanemo iz postelje ali s stola. Ob takšnih premikih 300 do 800 mL krvi začasno steče v noge oziroma v del telesa najbližji tlom, kar zmanjša minutni volumen (količino krvi, ki jo srce prečrpa v eni minuti) iz približno 5 L/min na 3 L/min (Berne in Levy, 1986); Perilleux in sod., 1999), zaradi česar se zmanjša krvni tlak. Sledi podoben potek procesov kot ob izgubi krvi; zaradi zmanjšane krvnega tlaka se namreč zmanjša nateg žilne stene, s tem draženje in aktivnost baroreceptorjev, zaradi negativne povratne zanke pa se posledično pospeši srčni utrip, ojača krčenje srca in ojača krčenje arteriol, kar ponovno vzpostavlja optimalen krvni tlak.

Ob izpostavljenosti ortostatskemu stresu ima glavno vlogo pri vzdrževanju arterijskega tlaka arterijski barorefleks (Halliwill in Minson, 2004), zaradi katerega se ob ortostatskem stresu poveča aktivnost simpatika ter posledično pospeši srčni utrip in poveča vazokonstrikcija. Posamezniki, ki imajo oslabilen barorefleks, večkrat doživijo občuten padec krvnega tlaka, posledica katerega je slabost, omotičnost ali nezavest. Takemu stanju pravimo ortostatska hipotenzija (Slika 6).



Slika 6: Klasičen primer ortostatske hipotenzije, ki je posledica dolgotrajnega ortostatskega stresa. Stražarji dlje časa mirujejo stoje na soncu, obenem pa so oblečeni v oblačila z veliko izolacijsko vrednostjo, ki dodatno prispevajo k pregrevanju telesa in posledični vazodilataciji. Le-ta poleg neaktivnosti in lege telesa dodatno poveča ortostatski stres. Prirejeno po <http://www.viewimages.com/Search.aspx?mid=3399868&epmid=3&partner=Google> (3.12.2007)

Enemu izmed najbolj ekstremnih ortostatskih stresov so izpostavljeni piloti vojaških letal. Kadar piloti izvajajo hitre manevre, zlasti tiste, pri katerih nastajajo centrifugalne sile, nanje delujejo sile, ki so lahko nekajkrat večje kot sila teže, kar sproži prerazporeditev krvi po telesu. V primeru, ko se zaradi večjih gravitacijskih sil večji volumen krvi zadržuje v spodnjem delu telesa, je pilot izpostavljen ortostatskemu stresu. Za zmanjševanje ortostatskega stresa piloti uporabljajo posebne, tako imenovane anti-G obleke, pri katerih se ob ortostatskem stresu s posebnim sistemom z zrakom napolnijo hlačnice, kar mehansko iztisne del krvi iz nog proti srcu. Anti-G obleke pravzaprav simulirajo napenjanje nožnih mišic, s tem preprečujejo zadrževanje krvi v spodnjem delu telesa in v pogojih ortostatskega stresa omogočajo oskrbo možganov z zadostno količino kisika.

Kljubovanje ortostatskemu stresu je za telo zahteven proces. Če se ortostatskemu stresu pridružijo še hipoksične razmere, se stanje še poslabša in regulacijski mehanizmi se morajo aktivirati toliko močneje, da lahko v organizmu ponovno vzpostavijo homeostazo.

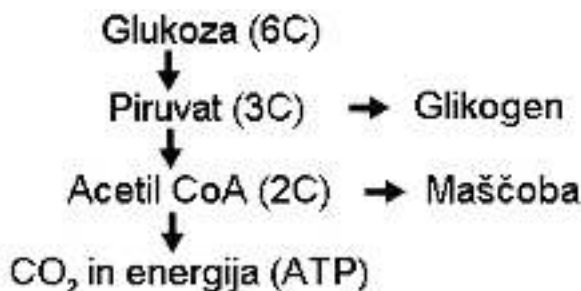
Znano je, da hipoksija zmanjša občutljivost barorefleksa, da torej zmanjša ortostatsko toleranco (Nicholas in sod., 1992), ker ima vazodilatatorne učinke (Cara in sod., 2001). Če bi torej vazodilatatornim učinkom hipoksije nasprotovali z dejavnikom, ki preprečuje ali vsaj zmanjša vazodilatacijo, bi s tem lahko zmanjšali ortostatski stres.

Vemo da metabolizem ogljikovih hidratov poveča ventilacijo in srčno frekvenco v hipoksiji (Golja in sod., v tisku), zaradi česar se poveča nasičenost hemoglobina s kisikom, s tem pa se lahko ublažijo negativni učinki hipoksije. Znano je tudi, da metabolizem ogljikovih hidratov deluje kot aktivator simpatičnega živčnega sistema, zaradi česar se lahko poveča krčenje krvnih žil, s tem pa zmanjša ortostatski stres. Zaužitje ogljikovih hidratov bi torej lahko bil eden od dejavnikov s katerimi bi bilo mogoče zmanjšati vazodilatatorne učinke hipoksije in posledično izboljšati toleranco na ortostatski stres.

2.6 Ogljikovi hidrati kot možnost za izboljšanje ortostatske tolerance

Osnovni vir energije za naše telo je glukoza, ki je enostaven ogljikov hidrat. Ogljikovi hidrati so vodotopni in kot taki lahko dostopni celicam, zato so osnovna energetska substanca. Med stradanjem, ko je količina glukoze v krvi nizka, tkiva ne porabljajo glukoze, ampak izkoriščajo maščobne kisline, nasprotno pa živčne celice neprestano porabljajo prav glukozo.

Glukoza se po zaužitju iz prebavil absorbira v kri in s krvjo potuje po telesu do celic, del glukoze se v jetrnih celicah polimerizira v glikogen in skladišči kot hitro razpoložljiva zaloga ogljikovih hidratov, višek glukoze pa se uskladišči v obliki maščobe. Glukoza v celicah v procesu celičnega dihanja (Slika 7) oksidira, pri čemer nastajajo osnovna energijska substanca ATP (adenozin trifosfat), voda in ogljikov dioksid (CO_2). Količina CO_2 -ja, ki nastane ob metabolizmu hrane, se razlikuje od tipa hrane, ki jo telo presnavlja, in je v primerjavi z maščobami ali proteini najvišja prav ob presnovi ogljikovih hidratov.



Slika 7: Metabolizem glukoze. Slika prikazuje glavne stopnje pretvorbe glukoze do ogljikovega dioksida (CO_2).

Prirejeno po: <http://bioweb.wku.edu/courses/BIOL115/Wyatt/Metabolism/Glycolysis.htm> (22.12.2007)

Ker imajo ogljikovi hidrati visok glikemični indeks, kar pomeni, da hitro prehajajo iz prebavil v kri, se po tem, ko zaužijemo hrano, bogato z ogljikovimi hidrati, koncentracija glukoze v krvi hitro poviša, nato pa se zaradi delovanja regulacijskih hormonov spet hitro zmanjša. Koncentracijo glukoze v krvi blizu optimalne vrednosti približno 5 mmol/L krvi (Perilleux in sod., 1999) uravnava trebušna slinavka z antagonistično delujočima hormonoma inzulinom in glukagonom. Povečana koncentracija glukoze v krvi sproži izločanje inzulina, ki pospeši absorbcijo glukoze iz krvi v celice, s čimer se njena koncentracija zmanjša. Nasprotno se ob nizki koncentraciji glukoze v krvi sprosti hormon glukagon, ki sproži razgradnjo glikogena, izkoriščanje maščobnih rezerv in sproščanje maščobnih kislin ter glukoneogenezo, s čimer se koncentracija glukoze v krvi dvigne.

Ogljikovi hidrati ne delujejo le kot energijska substanca. CO₂, ki nastaja pri njihovem metabolizmu, namreč deluje kot stimulator za dihanje (Golja in sod., v tisku), obenem pa ima zaužitje ogljikovih hidratov tudi stimulatorne učinke na avtonomni živčni sistem, ki se kažejo kot povečana koncentracija noradrenalina v krvi (Welle in sod., 1981) in pospešena srčna frekvenca ter povečana aktivnost simpatika v živcih, ki oživčujejo mišice (Berne in sod., 1989). Nadalje, dokazano je, da med mirovanjem vnos ogljikovih hidratov zviša metabolno proizvodnjo CO₂ na nivo, ki poveča ventilacijo in posledično oksigenacijo krvi med hipoksijo (Lawless in sod., 1999; Golja in sod., v tisku), kar lahko poveča oskrbo tkiv s kisikom in zmanjša hipoksične simptome.

Cilj pričujoče diplomske naloge je bil zato preveriti, ali ima vnos ogljikovih hidratov dokazljive pozitivne učinke na uravnavanje krvnega tlaka pri ortostatskem stresu, kombiniranim s hipoksičnim okoljem. Delovna hipoteza naše raziskave je bila, da uživanje ogljikovih hidratov vpliva na refleksno uravnavanje krvnega tlaka med kombiniranim hipoksičnim in ortostatskim stresom, oz. v formalni obliki:

H₀: Uživanje ogljikovih hidratov ne izboljša občutljivosti barorefleksa;

H₁: Uživanje ogljikovih hidratov izboljša občutljivost barorefleksa.

3. EKSPERIMENTALNI DEL

Raziskavo je odobrila komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko dne 16.1.2007 s svojim sklepom številka 36/01/07.

3.1 Preiskovanci

V raziskavi je sodelovalo 13 mladih zdravih prostovoljcev v starosti od 19 do 31 let, 7 moških in 6 žensk.

Vse preiskovance je pred začetkom poskusov pregledal zdravnik in podal soglasje za njihovo sodelovanje v raziskavi. Pred začetkom poskusov smo preiskovance podrobneje seznanili z natančnim potekom meritev in instrumentacijo. Vsak preiskovanec je pred začetkom poskusa podal pisni pristanek o prostovoljnem sodelovanju v raziskavi.

Menstrualni cikel ima močan vpliv na fiziološke odzive. Da bi izločili kakršenkoli vpliv menstrualnega cikla na opazovane spremenljivke, so se vse preiskovanke poskusa udeležile v folikularni fazi menstrualnega ciklusa, torej v obdobju od prvega do dvanajstega dneva menstrualnega ciklusa za preiskovanke, ki niso jemale kontracepcijskih tablet, oziroma v obdobju od prvega do dvajsetega dneva menstrualnega ciklusa za preiskovanke, ki so jemale kontracepcijske tablete. V folikularni fazi je namreč ventilatorni odziv žensk na hipoksijo primerljiv z odzivom moških (Sajkov in sod., 1997).

3.2 Protokol poskusa

Raziskavo smo vsakokrat izvajali na tešče, da bi izključili vpliv predhodnega zaužitja hrane oz. ogljikovih hidratov na opazovane spremenljivke. Poskuse smo izvajali dopoldan in jih za vsakega preiskovanca ponovili ob približno istem času, da bi zmanjšali vpliv dnevnega (cirkadianega) ritma na metabolne procese, saj se ti preko dneva spreminjajo. Raziskavo smo izvedli v dveh zaporednih poskusih s časovnim razmikom najmanj 24 ur. V prvem poskusu (poskus z zaužitjem glukoze, označen z »CHO«) so preiskovanci zaužili vodo z ogljikovimi hidrati (4 kcal/kg telesne mase, 10% raztopina saharoze), v drugem (poskus kjer so zaužili samo vodo, označen z »voda«) pa isto količino vode. Vrstni red poskusov smo med preiskovanci spreminjali, da smo izključili morebitni psihološki učinek negotovosti ali pričakovanja.

Po prihodu preiskovancev v laboratorij smo jih stehali z medicinsko certificirano tehniko (Seca 711, Vogel & Halke, Nemčija), jim izmerili telesno višino in pri preiskovankah zabeležili dan v menstrualnem ciklu. Preiskovanci so se nato ulegli na nagibno mizo, desno roko smo jim s podpornikom udobno namestili, tako da je bilo njihovo zapestje v enaki višini kot srce, obrnjeno navzgor. Opremili smo jih z elektrodami (Slika 8) elektrokardiografa (Colin BP-508, Colin corporation, Komaki City, Japonska) za spremljanje srčnega ritma in s termistorji (Technomed Europe, Maasticht, Nizozemska) za spremljanje temperature kože na prsih, nadlakti, stegnu in mečih. Na kazalec leve roke smo jim namestili tudi pulzni oksimeter (Oximax N-550, Nellcor, Pleasanton, ZDA) za spremljanje nasičenosti hemoglobina s kisikom in na desno

zapestje monitor za kontinuirano merjenje krvnega tlaka (Colin BP-508, Colin corporation, Komaki City, Japonska).

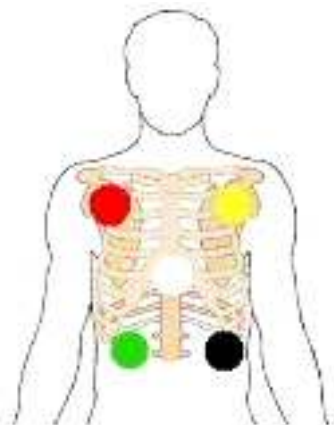


Tabela 1: Postavitev EKG elektrod.

Barva elektrode	Oznaka	Položaj
rdeča	RA	pod desno ključnico
rumena	LA	pod levo ključnico
bela	C	prsni koš
zelená	RL	desno pod rebri
črna	LL	levo pod rebri

Slika 8: Shema postavitve elektrod za merjenje EKG.

Preiskovancem smo z vbodom v konico prsta in analizo kapljice krvi izmerili koncentracijo glukoze v krvi, nato pa so zaužili vodo ali vodno raztopino saharoze. Da bi preiskovancem lahko dovajali hipoksično zračno mešanico, smo jim namestili masko z ventili za enosmerno regulacijo pretoka zraka (Slika 9), tako da so preiskovanci med obema poskusoma dihali skozi usta, nos pa so imeli zamašen z nosnikom.



Slika 9: Maska z ventili za enosmerni pretok zraka. Maska onemogoča povratni tok zraka med dihanjem preiskovanca.

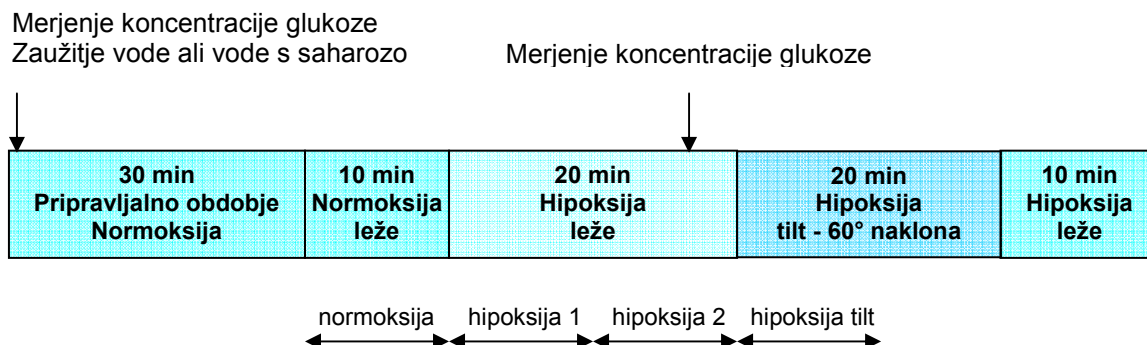
Na inspiratorni strani ustnika je bil nameščen pnevmotah (RSS 100HR, Hans Rudolph Inc., Wyandotte, ZDA), s katerim smo merili volumen vdihanega zraka. Minutni volumen dihanja preiskovanca smo dobili s seštevanjem volumnov posameznih vdihov, izmerjenih znotraj vsake posamezne minute.

Ker je zračna mešanica v jeklenkah s stisnjnim zrakom suha in kot taka neprijetna za vdihovanje, smo zrak speljali skozi posodo z vodo, kjer se je navlažil. Vlažen zrak se je zbiral v meteorološkem balonu (Slika 10), ki je elastičen in je zato omogočil, da se je tlak zraka iz jeklenke povsem izenačil z zračnim tlakom v laboratoriju. Tako so preiskovanci lahko ves čas poskusa dihali popolnoma normalno.



Slika 10: Meteorološki balon. Balon omogoča vlaženje vdihanega zraka in zmanjša tlak plinske mešanice na vrednost okoljskega tlaka.

Preden smo pričeli s poskusom smo umerili merilne naprave in si zapisali okoljske razmere. S spremljanjem telesnih funkcij smo začeli 30 minut po tem, ko so preiskovanci zaužili tekočino. Shema poskusa je prikazana na sliki 11.



Slika 11: Shema poskusa. Shema prikazuje posamezna obdobja poskusa, puščice pa označujejo reprezentativna obdobja, v katerih smo izvedli analizo podatkov.

V času spremljanja telesnih funkcij so preiskovanci najprej 10 minut leže mirovali v vodoravnem položaju in skozi masko ali ustnik dihali običajen zrak. Ležečim in mirujočim preiskovancem smo nato nadaljnih 20 minut dovajali hipoksično zračno mešanico, v kateri je bil delež kisika zmanjšan na 13,3%, kar ustreza nadmorski višini približno 3000 metrov. Po 25 minutah izpostavitve hipoksiji smo preiskovancem zopet izmerili koncentracijo glukoze v krvi.

Po tem začetnem, 30-minutnem mirovnem obdobju, torej 60 minut po zaužitju vode oz. ogljikovih hidratov, smo preiskovance, ki so bili še vedno izpostavljeni hipoksičnim razmeram, s pomočjo nagibne mize dvignili z glavo navzgor pod kotom 60° (Slika 12), s čimer smo izzvali ortostatski stres. V takem položaju so preiskovanci ostali nadaljnjih 20 minut, poskus pa smo skrajšali, če so se pri preiskovancih pojavili presinkopalni znaki (znatne spremembe srčne frekvence, znojenje, bledica). Po 20-ih minutah dviga smo preiskovance ponovno spustili v vodoraven položaj in jih spremljali nadaljnjih 10 minut.



Slika 12: Položaj preiskovanca med ortostatskim stresom.

3.3 Metode in instrumentacija

Med poskusi smo spremljali:

- temperaturo okolja, relativno vlažnost zraka in zračni tlak,
- EKG,
- krvni tlak (sistolični (SAP, mm/Hg) in diastolični (DAP mm/Hg), kontinuirano),
- količino glukoze v kapilarni krvi na tešče in 55 minut po zaužitju vode oz. ogljikovih hidratov,
- nasičenost hemoglobina s kisikom,
- minutni inspiratorni volumen,
- temperaturo nadlakti, prsi, stegna in meč,
- količino CO₂ in O₂ v izdihanem zraku.

3.3.1 Okoljske razmere

S pomočjo kombinirane vremenske postaje (WS-2300, Conrad Electronics, Wildau, Nemčija) smo izmerili temperaturo in relativno vlažnost zraka ter zračni tlak v laboratoriju.

3.3.2 Srčna frekvenca

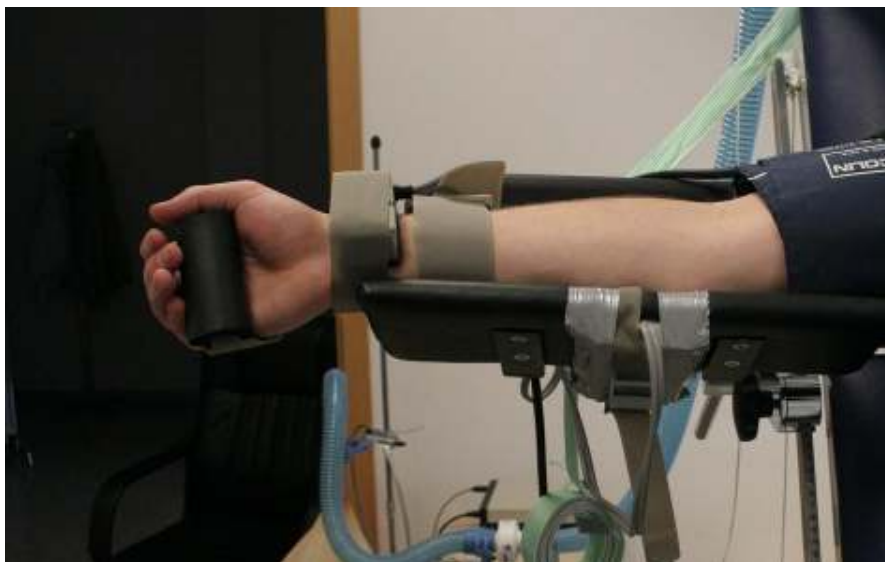
Srčno frekvenco smo beležili z elektrokardiografom, ki je del multifunkcijske naprave Colin BP-508 (Colin corporation, Komaki City, Japonska), (Slika 13). Dobljene elektrokardiografske podatke o srčni frekvenci smo shranili v elektronsko obliko in jih pri obdelavi podatkov s pomočjo programa Nevrokard 6.9.1 (Medistar d.o.o., Ljubljana, Slovenija) pretvorili v vrednosti posameznih R–R intervalov.



Slika 13: Elektrokardiograf in monitor krvnega tlaka. Računalnik služi za zajem podatkov, elektrokardiograf z monitorjem krvnega tlaka pa prikazuje štiri vrednosti, od katerih sta zgornji dve umeritveni, spodnji dve pa trenutni vrednosti sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka.

3.3.3 Krvni tlak

Tonometrični senzor za kontinuirano meritev krvnega tlaka smo najprej umerili z nadlaktno manšeto. Center manšete smo namestili na nadlaktno arterijo (Slika 14). Tonometrični senzor smo namestili v višino srca, ker le tako dobimo vrednosti, ki ustrezajo tlaku v srcu.



Slika 14: Tonometrični senzor z nadlaktno manšeto. Z nadlaktno manšeto določimo umeritveni vrednosti sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, tonometrični senzor nameščen na zapetju pa omogoča neprekinjeno merjenje krvnega tlaka.

3.3.4 Koncentracija glukoze v krvi

Preiskovancem smo tik pred zaužitjem pijače vzeli vzorec kapilarne krvi in izmerili koncentracijo glukoze. Za določanje koncentracije kapilarne glukoze smo uporabljali napravo Accutrend GCT (Hoffmann-La Roche, Ltd., Basel, Švica). Ker naprava lahko meri koncentracijo različnih snovi, smo jo s kodnim lističem nastavili na merjenje koncentracije glukoze. Nato smo preiskovancem razkužili prst z razkužilom Spitaderm (Ecolab GmbH & Co., Dusseldorf, Nemčija) in jih v konico prsta 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 previdno prenesli 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. Naprava na osnovi fotometrije meri obarvanje na merilnem lističu. Reakcijska plast merilnega lističa vsebuje kromogen (npr. železo) in encim glukozooksidazo, ki katalizira oksidacijo glukoze v krvi. V reakciji nastaneta glukonska kislina in vodikov peroksid, pri čemer slednji reagira s 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). Postopek smo ponovili v 55. minuti po zaužitju pijače (raztopine z ogljikovimi hidrati ali navadne vode).

3.3.5 Nasičenost hemoglobina s kisikom

Nasičenost hemoglobina s kisikom smo merili s pulznim oksimetrom (Oximax N-550, Nellcor, Pleasanton, ZDA) tako, da smo preiskovancem na sredinec namestili senzor pulznega oksimetra, ki ima na eni strani oddajnik svetlobe, na drugi strani pa fotodetektorsko enoto in deluje na principu svetlobne absorpcije.

Oddajnik svetlobe oddaja svetlobo dveh valovnih dolžin – 660 nm (rdečo) in 940 nm (infrardečo), senzor pa meri količino svetlobe, ki prodre skozi tkivo in je odvisna od nasičenosti hemoglobina s kisikom. Hemoglobin namreč absorbira različne valovne dolžine, odvisno od tega, ali se nahaja v oksigenirani ali deoksigenirani obliki. Oksigenirani hemoglobin absorbira infrardečo, neoksigenirani pa rdečo svetlobo. Iz absorpcije svetlobe tako določimo količino oksigeniranega in neoksigeniranega hemoglobina v krvi, kar nam da podatek o nasičenosti hemoglobina s kisikom (Martin, 1999; Jubran, 1999).

3.3.6 Minutni inspiratorni volumen

Volumen dihanja smo merili z linearnim pnevmotahom (RSS 100HR, Hans Rudolph Inc., Wyandotte, ZDA), ki smo ga vsak dan pred meritvami umerili s 3-litrsko umeritveno siringo (Cosmed, Rim, Italija). Volumne posameznih izmerjenih vdihov v eni minuti smo sešteli in tako določili minutni dihalni volumen preiskovancev.

3.3.7 Delež CO₂ in O₂ v izdihanem zraku

Delež ogljikovega dioksida in kisika v izdihanem zraku smo merili s pomočjo plinskega analizatorja (Servomex 1440, Servomex Group Limited, Crowborough, Velika Britanija), podatke pa smo obdelali s pomočjo programske opreme (Acknowledge 3.8.1, BIOPAC Systems Inc., Santa Barbara, ZDA). Spremembe v deležu posameznih plinov v zraku, ki potuje skozi plinski analizator, se odražajo kot spremembe v električni napetosti na izhodu analizatorja. Vrednost kisika v zraku plinski analizator določi s paramagnetnim pretvornikom, vrednost ogljikovega dioksida pa s fotometričnim postopkom, pri čemer zrak prehaja skozi monokromatsko svetlobo. Analizator smo vsak dan pred začetkom poskusov umerili z znanimi plinskimi mešanici. S plinskim analizatorjem smo neprekinjeno merili vrednosti O₂ in CO₂ v izdihanem zraku preiskovancev, ki smo ga zbirali v mešalni škatli (škatla s prekati, ki služijo mešanju izdihanega zraka pred vstopom v analizator) in nato iz podatkov izračunali povprečne minutne vrednosti.

3.4 Statistična analiza

Za potrebe statistične analize smo poskus razdelili na štiri 10-minutne intervale, ki so ustrezali pogojem: normoksija, prva hipoksija leže, druga hipoksija leže in hipoksija tilt (ležanje pod kotom 60°). Na ta način smo lahko spremljali dinamiko spreminjanja posameznih spremenljivk. Ker smo pri nekaterih preiskovancih zaradi presinkopalnih znakov poskus predčasno prekinili, podatkov pridobljenih po koncu ležanja pod kotom 60° za analizo nismo uporabili.

Statistično analizo podatkov smo opravili s programoma STATISTICA 5.0 (StatSoft Inc.,Tulsa, ZDA) in Vassar Statistics, ki je dostopen na spletni strani <http://faculty.vassar.edu/lowry/VassarStats.html> (datum dostopa 27.11.2007).

Za primerjavo okoljskih razmer med obema poskusoma smo uporabili Studentov t-test. Za statistično analizo barorefleksa, sekvenc srčnih utripov, minutnih dihalnih volumnov, koncentracije glukoze v krvi, nasičenosti hemoglobina s kisikom, srčnega utripa, temperatur roke, prsi, stegna in meč, ter deleža CO₂ in O₂ v izdihanem zraku smo uporabili multifaktorsko analizo variance (ANOVA) za odvisne vzorce, s ponavljajočimi se meritvami na dveh faktorjih (faktor 1 = eksperimentalno obdobje (normoksija, hipoksija 1, hipoksija 2, hipoksija tilt); faktor 2 = eksperimentalni pogoj (CHO, voda)). Meritve, pri katerih so se pokazale statistično značilne razlike, smo nadalje analizirali s Tukeyjevim HSD Post Hoc testom. Za vse navedene spremenljivke, razen za analizo občutljivosti barorefleksa in števila barorefleksnih sekvenc, smo statistično analizo izvedli v minutah 7, 17, 27 in 37, ki smo jih izbrali za reprezentativne minute posameznega eksperimentalnega obdobja in ustrezajo obdobjem: normoksija, hipoksija 1, hipoksija in hipoksija tilt (Slika 11). Mejo za statistično značilnost smo postavili pri $p < 0,05$ (5%).

4. REZULTATI

Vsi rezultati navedeni v grafih, tabelah in tekstu so prikazani v obliki: povprečje (standardni odklon). Podatki so prikazani do vključno 37. minute poskusa, torej do sedme minute tilta oz. za obdobje, ko smo podatke pridobili od vseh preiskovancev; zaradi ortostatske intolerance smo namreč poskus pri nekaterih preiskovancih predčasno prekinili.

4.1 Antropometrične meritve

Povprečna starost preiskovancev je bila 24 (3) leta, pri čemer je bil razpon starosti preiskovancev od 19 do 31 let. Povprečna višina je bila 179 (11) cm, pri čemer je bil razpon od 158 do 199 cm, povprečna masa je bila 73,7 (18,3) kg z razponom od 49,8 do 118,0 kg.

4.2 Okoljske razmere

Okoljske razmere med obema eksperimentalnima pogojeva so prikazane v tabeli 2. Sobna temperatura [Ta (°C)], zračni tlak [P (mbar)] in relativna zračna vlažnost [RH (%)] se med obema pogojeva niso statistično značilno razlikovale ($p > 0,05$).

Tabela 2: Okoljske razmere med obema eksperimentalnima pogojeva.

Pogoj	Ta (°C)	P (mbar)	RH (%)
CHO	24.6 (0.6)	1002 (8)	38 (2)
voda	24.8 (0.6)	1006 (4)	39 (4)

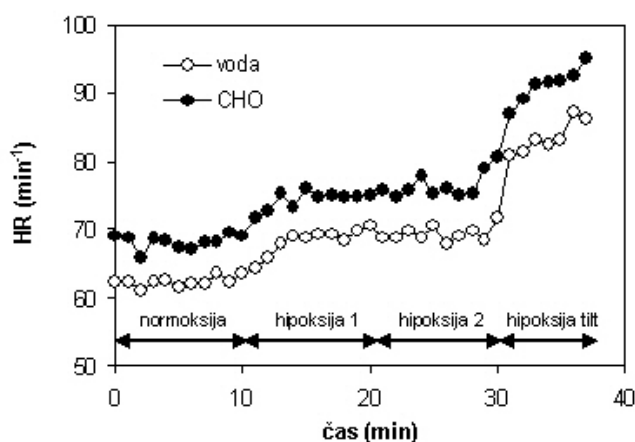
4.3 Srčna frekvenca

V pogoju brez ogljikovih hidratov je srčna frekvenca (min^{-1}) med normoksijo znašala 62 (7) min^{-1} , med prvim hipoksičnim obdobjem se je statistično značilno ($p < 0,05$) zvišala na 69 (11) min^{-1} , med drugim hipoksičnim obdobjem je ostala nespremenjena glede na prvo hipoksično obdobje ($p > 0,05$), med tiltom pa se je zopet statistično značilno zvišala na 86 (11) min^{-1} , tako glede na normoksično ($p < 0,001$) kot na prvo ($p < 0,001$) in drugo hipoksično obdobje ($p < 0,001$).

V pogoju z ogljikovimi hidrati se je srčna frekvenca spremenila na enak način kot v pogoju brez ogljikovih hidratov, in sicer od 67 (8) min^{-1} v normoksiji, na 75 (10) min^{-1} v prvem in drugem hipoksičnem obdobju ($p < 0,05$) ter na 95 (8) min^{-1} med tiltom ($p < 0,001$).

Srčna frekvenca se med obema pogojeva ni statistično značilno razlikovala v obdobju normoksije ter prvega in drugega hipoksičnega obdobja ($p > 0,05$), razlika med obema poskusoma pa je bila statistično značilna med tiltom ($p < 0,01$).

Povprečna srčna frekvenca preiskovancev v obeh eksperimentalnih pogojih je prikazana na sliki 15.

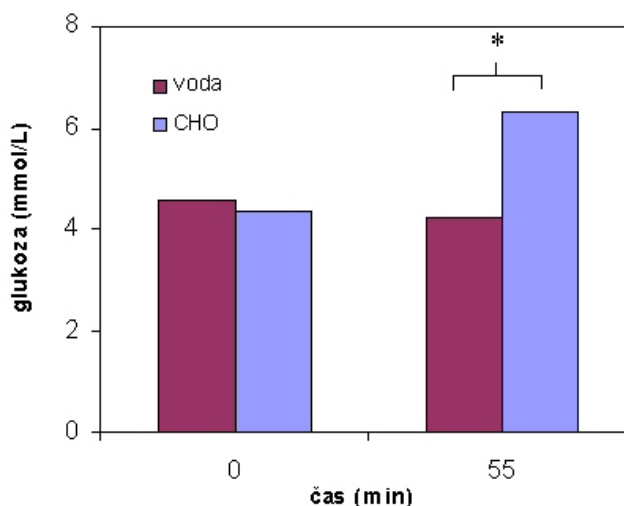


Slika 15: Časovna odvisnost srčne frekvence med poskusom v obeh eksperimentalnih pogojih.

4.4 Koncentracije glukoze v krvi

Pred začetkom poskusa je bila koncentracija glukoze v krvi v pogoju brez ogljikovih hidratov 4,6 (0,4) mmol/l, v pogoju z ogljikovimi hidrati pa 4,4 (0,2) mmol/L. Koncentracija glukoze se med obema eksperimentalnima pogojema pred začetkom poskusa ni statistično značilno razlikovala ($p > 0,05$).

V petnajsti minuti hipoksije (torej 55 min po zaužitju vode oziroma vode z ogljikovimi hidrati) je bila koncentracija glukoze v krvi v pogoju brez ogljikovih hidratov 4,3 (0,3) mmol/L in v pogoju z ogljikovimi hidrati 6,3 (1,1) mmol/L (Slika 16). Razlika med obema pogojema je bila statistično značilna ($p < 0,001$).



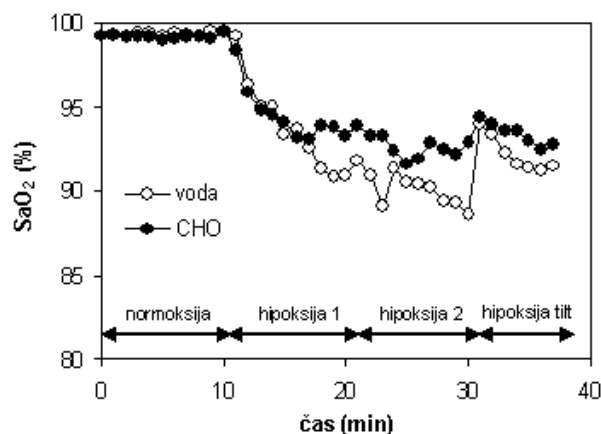
Slika 16: Povprečne koncentracije glukoze pred začetkom poskusa in 55 minut po zaužitju vode ali vode z ogljikovimi hidrati. * $p < 0,05$

4.5 Nasičenost hemoglobina s kisikom

Nasičenost hemoglobina s kisikom (SaO_2 ; %) se je v obeh eksperimentalnih pogojih strmo zmanjšala po menjavi normoksične mešanice zraka s hipoksično (Slika 17). Začetna vrednost nasičenosti v pogojih brez ogljikovih hidratov je med normoksijo znašala 99 (1) %, se v prvem hipoksičnem obdobju statistično značilno ($p < 0.001$) znižala na 93 (4) %, v drugi hipoksiji zopet značilno ($p < 0,01$) padla glede na prvo hipoksijo na 90 (4) %, v tiltu pa je znašala 91 (4) %, kar pomeni, da se je znižala glede na normoksično ($p < 0.001$) in prvo hipoksično obdobje ($p < 0.001$), a ostala nespremenjena ($p > 0.05$) glede na drugo hipoksično obdobje.

V pogojih z ogljikovimi hidrati je nasičenost hemoglobina s kisikom v normoksiji znašala 99 (1) %, med prvim hipoksičnim obdobjem se je statistično značilno znižala ($p < 0.001$) na 93 (4) %, med tiltom pa je znašala 93 (3) %.

Nasičenost hemoglobina s kisikom se med obema pogojema ni statistično značilno razlikovala v obdobju normoksije, prvega hipoksičnega obdobja in tilta ($p > 0,05$). Statistično značilna razlika ($p < 0,01$) med obema pogojema pa se je pokazala v drugem hipoksičnem obdobju, pri čemer je bila SaO_2 višja v pogojih z ogljikovimi hidrati.



Slika 17: Časovna odvisnost nasičenosti hemoglobina s kisikom.

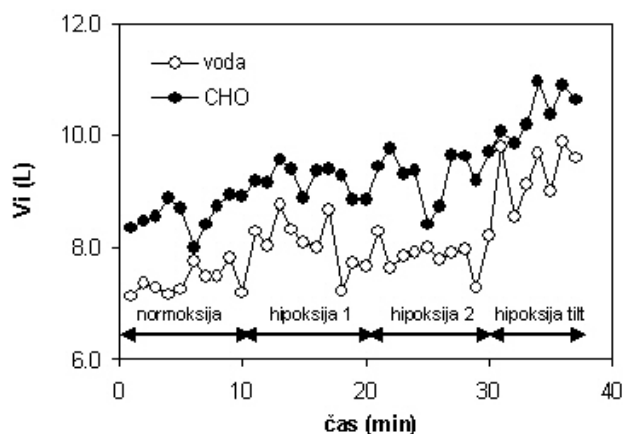
4.6 Minutni inspiratorni volumen

Minutni inspiratorni volumen (V ; L/min) je v eksperimentalnem pogojih brez ogljikovih hidratov v normoksiji znašal 7,5 (2,2) L/min, med prvim in drugim hipoksičnim obdobjem ostal statistično nespremenjen ($p > 0,05$), med tiltom pa se je statistično značilno zvišal ($p < 0,01$) na 9,6 (4,3) L/min.

V eksperimentalnem pogojih z ogljikovimi hidrati je inspiratorni volumen med normoksijo znašal 8,4 (2,2) L/min, med prvim in drugim hipoksičnim obdobjem ostal nespremenjen ($p > 0,05$), med tiltom pa se je statistično značilno zvišal ($p < 0,005$) na 10,6 (5,4) L/min.

Minutni inspiratorni volumen zraka se je med obema pogojema statistično značilno razlikoval ($p < 0,05$) le v drugem hipoksičnem obdobju.

Povprečni minutni inspiratorni volumen zraka preiskovancev je prikazan na sliki 18.



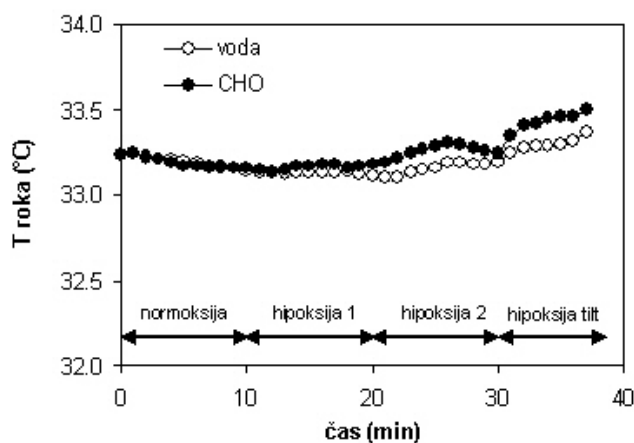
Slika 18: Časovna odvisnost minutnega inspiratornega volumna zraka.

4.7 Temperatura roke

Temperatura roke ($^{\circ}\text{C}$) se je v eksperimentalnem pogoju brez ogljikovih hidratov statistično značilno ($p < 0,05$) povišala med tiltom in sicer na $33,4 (1,6) ^{\circ}\text{C}$, glede na prvo hipoksijo kjer je znašala $33,2 (1,4) ^{\circ}\text{C}$.

V eksperimentalnem pogoju z ogljikovimi hidrati se je temperatura roke med tiltom statistično značilno povečala na $33,5 (2) ^{\circ}\text{C}$ glede na vrednost $33,2 (2,1) ^{\circ}\text{C}$ v normoksiji ($p < 0,001$), in $33,2 (2,1)$ v prvi hipoksiji ($p < 0,01$).

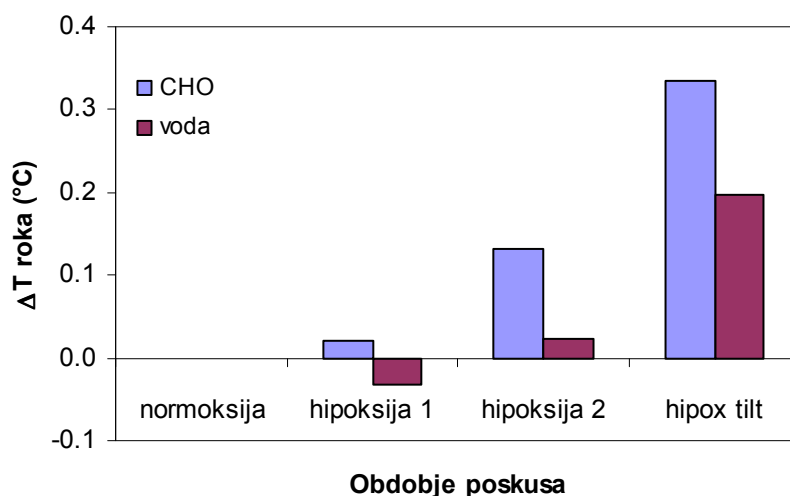
Temperatura roke se med eksperimentalnima pogojevema ni statistično razlikovala ($p > 0,05$) v nobeni fazi poskusa (Slika 19).



Slika 19: Časovna odvisnost temperature roke.

Kljub temu, da so bile absolutne razlike v temperaturi roke (pa tudi v temperaturi ostalih delov telesa) majhne, so bile navedene spremembe temperature statistično značilne, kar pomeni, da se je temperatura med tiltom spremenila na enak način pri večini oz. pri vseh preiskovancih. To smo dokazali tako, da smo izračunali razlike oz. relativne spremembe temperature roke pri vseh preiskovancih v posameznih obdobjih poskusa.

Povprečna sprememba temperature roke izračunana iz sprememb, ki smo jih opazili pri vseh preiskovancih je tako prikazana na sliki 20.



Slika 20: Relativne spremembe v temperaturi roke v posameznih obdobjih poskusa. Prva vrednost na grafu (normoksija) je enaka nič, ker je bila temperatura med normoksijo izbrana za izhodiščno vrednost. Vse ostale relativne vrednosti so bile izračunane glede na to izhodiščno vrednost (normoksijo).

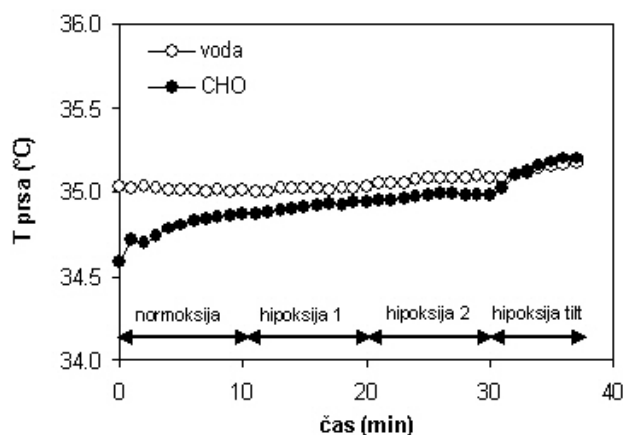
Relativnih sprememb v temperaturi za ostale lokacije telesa nismo prikazali, saj so bile spremembe temperature na ostalih delih telesa še bolj izrazite kot na roki.

4.8 Temperatura prsi

Temperatura prsi (°C) je v eksperimentalnem pogoju brez ogljikovih hidratov ostala nespremenjena med normoksičnim 35,0 (1,1) °C in prvim in drugim hipoksičnim obdobjem, med tiltom pa se je statistično značilno ($p < 0.05$) zvišala na 35,2 (1,1) °C.

V pogoju z ogljikovimi hidrati se je obdobje tilta 35,2 (1,2) °C značilno razlikovalo od normoksije 34,8 (1,1) °C ($p < 0,001$), prvega hipoksičnega obdobja 34,9 (1,2) °C ($p < 0,001$) in drugega hipoksičnega obdobja 35,0 (1,2) °C ($p < 0,01$).

Temperatura prsi (Slika 21) se med eksperimentalnima pogojema ni statistično značilno razlikovala ($p > 0,05$).



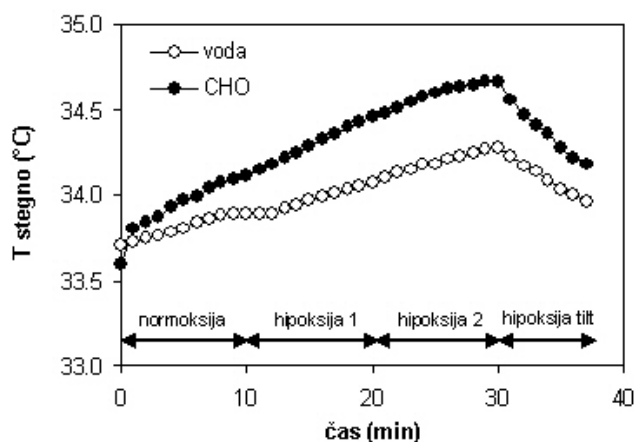
Slika 21: Časovna odvisnost temperature prsi.

4.9 Temperatura stegna

Temperatura stegna (°C) je v eksperimentalnem pogoju brez ogljikovih hidratov med normoksijo in prvim obdobjem hipoksije 34,0 (1,1) °C ostala nespremenjena ($p > 0,05$), se med drugim obdobjem hipoksije statistično značilno ($p < 0,01$) zvišala na 34,2 (1,1) °C, a značilno znižala med tiltom na 34,0 (1,1) °C ($p < 0,001$).

V eksperimentalnem pogoju z ogljikovimi hidrati je temperatura stegna v normoksiji znašala 34,0 (1,1) °C, se statistično značilno ($p < 0,001$) zvišala glede na normoksijo v prvem 34,4 (1,1) °C in drugem 34,6 (1,1) °C hipoksičnem obdobju, a statistično značilno padla v tiltu na 34,2 (1) °C.

Temperatura stegna (Slika 22) se med obema eksperimentalnima pogojsoma ni statistično razlikovala ($p > 0,05$).



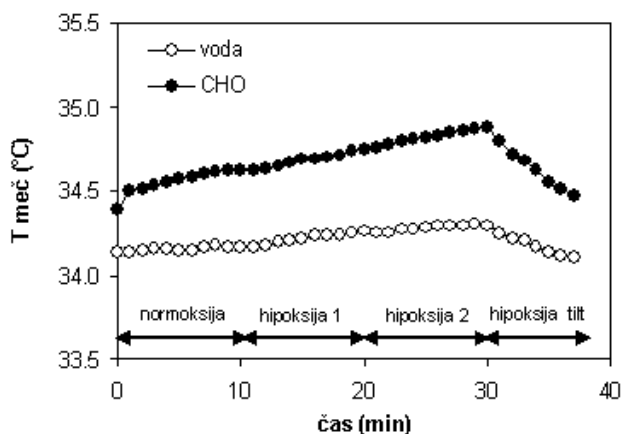
Slika 22: Časovna odvisnost temperature stegna.

4.10 Temperatura meč

Temperatura meč (°C) je v eksperimentalnem pogoju brez ogljikovih hidratov v normoksiji ter prvem in drugem hipoksičnem obdobju ostala nespremenjena 34,2 (0,6) °C ($p>0,05$), med tiltom pa se je statistično značilno znižala na 34,1 (0,5)°C ($p<0,01$) glede na normoksijo ter prvo in drugo hipoksično obdobje.

V eksperimentalnem pogoju z ogljikovimi hidrati je temperatura meč med normoksijo, prvim in drugim hipoksičnem obdobjem ostala nespremenjena, v tiltu 34,5 (0,6) °C pa se je značilno ($p<0,001$) znižala glede na prvo 34,7 (0,8) °C in drugo 34,8 (0,8) °C hipoksično obdobje.

Temperatura meč (Slika 23) se je med obema eksperimentalnima pogojem statistično razlikovala ($p<0,05$) v vseh obdobjih poskusa, pri čemer je bila temperatura meč nekoliko nižja v pogoju brez ogljikovih hidratov.



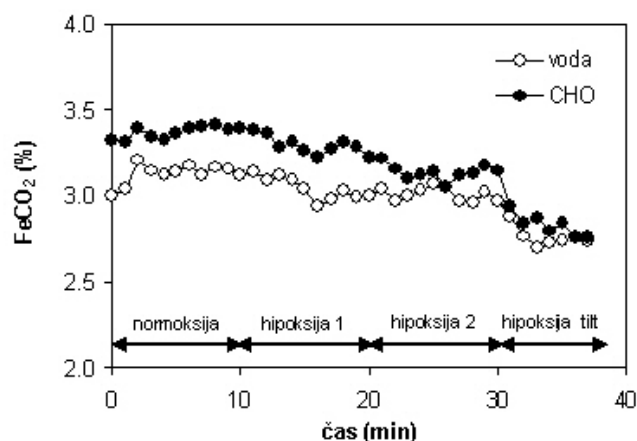
Slika 23: Časovna odvisnost temperature meč.

4.11 Delež CO₂ v izdihanem zraku

Delež CO₂ (FeCO₂; %) je v pogoju brez ogljikovih hidratov v normoksiji znašal 3,12 (0,27) %, se med prvem in drugim hipoksičnem obdobjem ni značilno spreminjal ($p>0,05$), v tiltu pa se je statistično značilno ($p<0,05$) znižal na 2,73 (0,5)%.

V eksperimentalnem pogoju z ogljikovimi hidrati je delež CO₂ v normoksiji znašal 3,4 (0,43) % in je bil značilno ($p<0,001$) višji kot med tiltom 2,75 (0,39) %. Statistično značilna razlika ($p<0,001$) se je pojavila tudi med prvim hipoksičnim obdobjem 3,27 (0,4) % in tiltom, ter med drugim hipoksičnim obdobjem 3,12 (0,26) % in tiltom.

Delež CO₂ se je med eksperimentalnima pogojem statistično značilno ($p<0,01$) razlikoval med normoksijo in prvim obdobjem hipoksije (Slika 24).



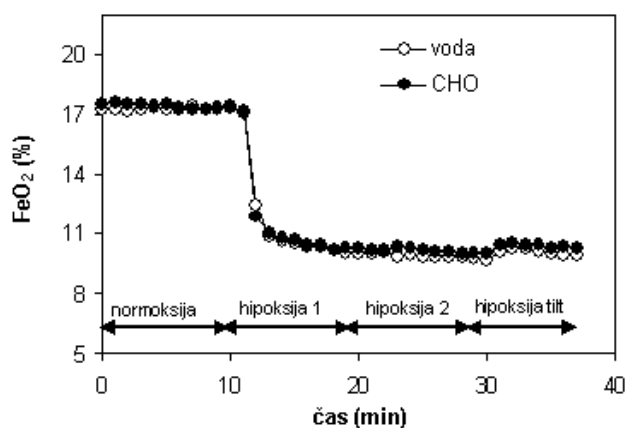
Slika 24: Časovna odvisnost deleža CO₂ v izdihanem zraku.

4.12 Delež O₂ v izdihanem zraku

V eksperimentalnem pogoju brez ogljikovih hidratov je delež O₂ v izdihanem zraku (FeO₂; %) med normoksijo znašal 17,4 (0,5) %, se statistično značilno ($p < 0,001$) znižal v prvem hipoksičnem obdobju na 10,3 (0,4) % in glede na normoksijo ostal značilno ($p < 0,001$) nižji na 9,9 (0,7)% tudi med tiltom.

V pogoju z ogljikovimi hidrati je bil potek podoben; FeO₂ se je statistično značilno ($p < 0,001$) znižal s 17,2 (0,8) % v obdobju normoksije na 10,4 (0,5) % v prvem hipoksičnem obdobju in na 10,3 (0,8) % med tiltom ($p < 0,001$).

FeO₂ se med poskusoma ni razlikoval ($p < 0,05$) v nobenem obdobju poskusa (Slika 25).



Slika 25: Časovna odvisnost deleža O₂ v izdihanem zraku.

4.13 Sekvence srčnih utripov

Število sekvenc srčnih utripov (glej razlago pojma na strani 14) je bilo med normoksijo 70 (31) in se med pogoje z in brez ogljikovih hidratov v nobenem od obdobjih poskusa ni statistično razlikovalo ($p>0,05$). Število sekvenc srčnih utripov je ostalo nespremenjeno tudi med posameznimi pogoji v posameznem eksperimentalnem pogoju ($p>0,05$).

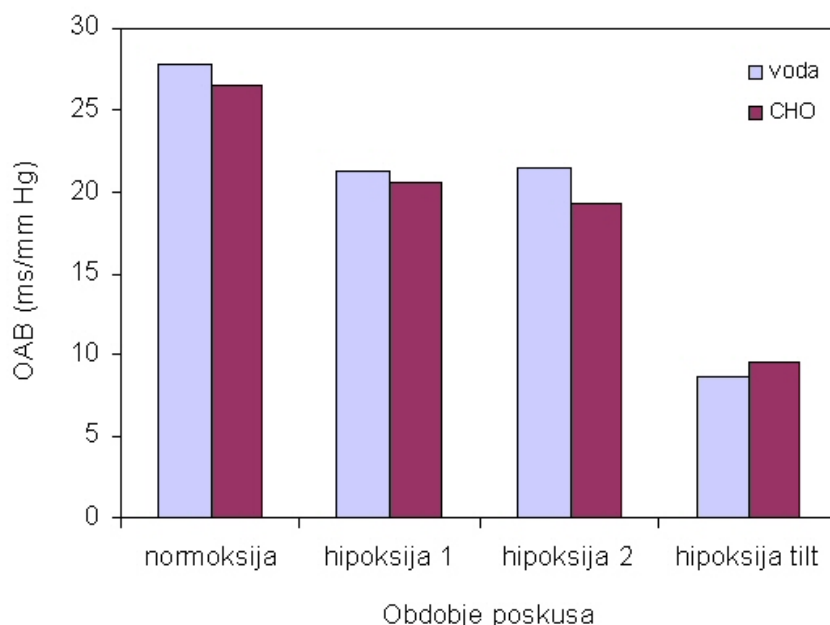
4.14 Barorefleks

Občutljivost arterijskega barorefleksa (OAB; ms/mm Hg) je v pogoju brez ogljikovih hidratov med normoksijo znašala 27,8 (12,4) ms/mm Hg. Med prvo in drugo hipoksijo se je OAB zmanjšala, vendar pa opažena sprememba ni dosegla praga statistične značilnosti ($p>0,05$). Med tiltom se je OAB statistično značilno ($p<0,001$) znižala na 8,6 (4,6) ms/mmHg glede na vsa predhodna obdobja.

V pogoju z ogljikovimi hidrati je OAB med normoksijo znašala 26,5 (15,3) ms/mmHg. Podobno kot v pogoju brez ogljikovih hidratov smo med prvim in drugim hipoksičnim obdobjem opazili zmanjšanje v OAB, ki pa ni bilo statistično značilno ($p>0,05$). Med tiltom se je OAB statistično značilno ($p<0,001$) znižala na 9,5 (8,9) ms/mmHg glede na vsa predhodna obdobja poskusa.

Med obema eksperimentalnima pogoje ni bilo opaziti statistično značilnih razlik ($p>0,05$) v nobeni od faz poskusa.

Posamezne vrednosti občutljivosti barorefleksa v obeh pogojih so prikazane na sliki 26.



Slika 26: Občutljivost barorefleksa v obeh eksperimentalnih pogojih.

5. RAZPRAVA

Barorefleks je odziv telesa, ki nam omogoča kratkoročno uravnavanje krvnega tlaka in je še posebej dejaven med aktivnostjo ali pri nenadnih spremembah v legi telesa, medtem ko se akutna hipoksija lahko pojavi v vsakodnevnem življenju zaradi dihanja onesnaženega zraka v mestnih središčih, kjer so visoke koncentracije ogljikovega monoksida, dušikovih oksidov in trdnih delcev v zraku. Glede na Uredbo o benzenu in ogljikovem monoksidu v zunanjem zraku (Ur.l. RS št. 52-2529/02) je največja dovoljena dnevna osemurna srednja vrednost CO 10 mg/m³.

Znano je, da se ob izpostavljenosti hipoksičnemu okolju občutljivost barorefleksa zmanjša (Halliwill in Minson, 2005), kar pomeni, da je delovanje avtonomnega živčnega sistema okrnjeno. Uravnavanje krvnega tlaka v takih pogojih je oteženo, kar je najverjetneje posledica vazodilatornega učinka hipoksije (Halliwill in Minson, 2005). Delovanje avtonomnega živčnega sistema lahko posredno spremljamo z merjenjem občutljivosti barorefleksa.

Cilj pričujoče raziskave je bil ovrednotiti, kakšno je refleksno uravnavanje krvnega tlaka med kombiniranim hipoksičnim in ortostatskim stresom in ali je refleksno uravnavanje krvnega tlaka z ustrežno intervencijo mogoče izboljšati. Kot intervencija je v našem primeru služilo zaužitje ogljikovih hidratov, ki so znan stimulator avtonomnega živčnega sistema.

Pripravili smo eksperimentalni poskus z dvema pogojema, v katerem so preiskovanci enkrat zaužili točno določeno količino vode, drugič pa enako količino vodne raztopine ogljikovih hidratov. Barorefleks smo pri preiskovancih izzvali s pomočjo nagibne mize, na kateri so preiskovanci ležali z glavo navzgor pod kotom 60°, hipoksijo pa smo povzročili s pomočjo mešanice zraka z nižjim delnim tlakom kisika (13%), ki so jo dihali preiskovanci. Občutljivost barorefleksa smo spremljali s pomočjo spontanah sprememb v sistoličnem krvnem tlaku in dolžinah R-R intervalov, ki se pojavijo zaradi refleksne regulacije krvnega tlaka.

Med poskusom, v katerem so preiskovanci zaužili vodo, smo opazili značilne znake odziva organizma na hipoksijo in ortostatski stres. To so bili povišana srčna frekvenca, večja ventilacija in znižana nasičenost kisika v krvi glede na izhodiščne razmere. Med poskusom, v katerem so preiskovanci zaužili vodno raztopino saharoze, pa smo v primerjavi s kontrolnim pogojem zabeležili še dvig srčne frekvence, ventilacije in nasičenosti krvi s kisikom.

Čeprav se je občutljivost barorefleksa med ortostatskim stresom zmanjšala glede na izhodiščne vrednosti v obeh eksperimentalnih pogojih, zaužitje ogljikovih hidratov ni spremenilo občutljivosti barorefleksa med ortostatskim stresom.

V nadaljevanju bom podrobneje predstavil procese, ki so potekali med poskusom in rezultate, ki sem jih s poskusom pridobil.

5.1 Splošni učinki hipoksije, ogljikovih hidratov in ortostatskega stresa

Izpostavljenost hipoksiji je sprožila velike fiziološke spremembe, ki se kažejo v povečani ventilaciji in srčni frekvenci. Do tega pride po naslednjem sosledju dogodkov.

Ker je bil delni tlak kisika v zraku, ki so ga dihali preiskovanci, znižan, je med izpostavljenostjo hipoksiji v pljuča vstopilo manj kisika kot običajno. Zaradi manjše količine kisika v pljučih je manj kisika prehajalo tudi v kri, zato se je na hemoglobin v krvi vezalo manj molekul kisika, posledično pa se je znižala saturacija hemoglobina s kisikom. Zmanjšanje količine kisika v krvi so zaznali kemoreceptorji, ki so poslali signale v nadzorne centre avtonomnega živčevja, kar je povečalo aktivnost simpatika in zmanjšalo aktivnost parasimpatika. Posledično sta se povečali ventilacija in srčna frekvenca, kar je skladno z ugotovitvami Warda in sod. (2000). Zaradi povečane ventilacije se je povečal minutni volumen vdihanega zraka in v pljuča je vstopila večja količina zraka in s tem kisika. Na drugi strani je povečana srčna frekvenca pospešila kroženje krvi po telesu in s tem omogočila hitrejšo izmenjavo plinov v pljučih. Posledično se je izboljšala preskrba telesa s kisikom.

Tudi vnos ogljikovih hidratov je koristen za izboljšanje preskrbe s kisikom (Lawless in sod., 1999; Golja in sod., v tisku), saj zaužitje ogljikovih hidratov deluje kot stimulator avtonomnega živčnega sistema (Welle in sod., 1981; Berne in sod., 1989). Posledično smo med poskusom v pogoju z ogljikovimi hidrati zaznali povišano ventilacijo in predvsem saturacijo krvi s kisikom glede na pogoj, v katerem preiskovanci ogljikovih hidratov niso zaužili. Mehanizem je podrobneje predstavljen v naslednjih vrsticah.

Po zaužitju ogljikovih hidratov se poveča koncentracija glukoze v krvi (Daly in sod., 2000). V procesu metabolizma glukoze se poveča proizvodnja ogljikovega dioksida, kar se je odrazilo tudi v naših rezultatih, saj je bil delež CO₂ v izdihanem zraku povišan v pogoju z ogljikovimi hidrati glede na kontrolni pogoj. Kemoreceptorji so zaznali povišano koncentracijo CO₂ v krvi in preko stimulacije simpatičnega živčnega sistema pospešili ventilacijo, da so omogočili hitrejšo izmenjavo CO₂ med telesom in okoljem.

Bolj kot zmerna hipoksija ali zaužitje ogljikovih hidratov na počutje ljudi lahko vpliva ortostatski stres. Pri ortostatskem stresu se intenzivno aktivirajo mehanizmi za kratkoročno uravnavanje krvnega tlaka, torej barorefleks, s katerim skuša organizem popraviti za telo neugodne razmere. V našem poskusu smo za aktivacijo barorefleksa uporabili nagibno mizo, s katero smo spremenili položaj telesa preiskovancev. Posnemali smo torej dolgotrajno nepremično stoji oz. hitre spremembe lege telesa, ki se pojavijo denimo ob jutranjem vstajanju iz ležišča. Ob spremembi lege telesa se kri hitro akumulira v delu telesa, ki je najbližje tlom. V našem primeru je ob premiku nagibne mize razmeroma velika količina krvi, po oceni med 300 in 800 mL (Berne in Levy, 1986), stekla v noge preiskovancev. Baroreceptorji aortnega loka in karotidnih arterij so zaznali mehansko spremembo premera krvnih žil, zaradi česar se je spremenila vhodna, aferentna informacija v vazomotorni center v podaljšani hrbtenjači. Aktivnost simpatika in parasimpatika se je posledično spremenila tako, da bi krvni tlak vzdrževala na podobni vrednosti kot pred premikom telesa. Posledično se je premer žil v spodnjem delu telesa zmanjšal, v zgornjem delu telesa pa povečal, kar se je ob ortostatskem stresu lepo odrazilo tudi v temperaturi kože. Zaradi spremenjenih premerov krvnih žil se je ob ortostatskem stresu kožna temperatura na roki namreč dvignila, kar kaže na dilatacijo žil v zgornjem delu telesa, obenem pa se je temperatura na stegnu in mečih zaradi oženja žil v spodnjem delu telesa znižala. Ob ortostatskem stresu se je povečala tudi srčna frekvenca, s čimer je telo skušalo vzdrževati ustrezen krvni tlak (Halliwill in Minson, 2004).

5.2 Občutljivost barorefleksa

Raziskave so pokazale, da se med hipoksijo občutljivost barorefleksa zmanjša (Sagawa in sod., 1997; Cooper in sod., 2005).

Sagawa in sod. (1997) so sedem preiskovancev za eno uro s pomočjo hipobarične komore izpostavili višini 3800 m in 4300 m, kar ustreza zračni mešanici z vsebnostjo približno 12.5 % oz. 11 % kisika. S pomočjo vratne manšete so testirali občutljivost barorefleksa in poročali, da je bila občutljivost barorefleksa v hipoksičnih razmerah, ki so ustrezale višini 4300 m nižja kot v poskusu s simulirano višino 3800 m.

V našem poskusu smo preiskovance izpostavili hipoksičnim razmeram, ki ustrezajo nadmorski višini 3000 m. Čeprav smo v naši raziskavi v primerjavi z normoksičnimi razmerami opazili trend k manjši občutljivosti barorefleksa med hipoksijo, razlike med pogojema niso bile statistično značilne, kar je najverjetneje posledica bolj zmerne hipoksije v primerjavi s hipoksijo, ki so jo uporabili Sagawa in sod. (1997).

Cooper in sod. (2005) so opazovali občutljivost barorefleksa v 12% hipoksiji pri šestnajstih preiskovancih, starih med dvajset in petinpetdeset let, pri čemer so kot ortostatski dražljaj uporabili napihovanje vratne manšete. Ugotovili so, da se je občutljivost barorefleksa med hipoksijo zmanjšala, kar sovпада z rezultati Sagawe in sod. (1997).

Halliwill in Minson (2002) sta ugotavljala, ali akutna hipoksija lahko spremeni občutljivost barorefleksne kontrole srčne frekvence in vazokonstrikcije. Poskus sta izvedla v dveh pogojih, v normoksičnem zraku in zračni mešanici z 12% deležem kisika. Ob 18 minutni izpostavitvi normoksiji ali hipoksiji sta pri preiskovancih opazila spremembe v barorefleksni kontroli srčne frekvence in vazokonstrikcije, pri čemer sta bila v hipoksičnem pogoju krvni tlak in srčna frekvenca povečana, nista pa opazila sprememb v občutljivosti barorefleksa. Nadalje, leta 2004 sta opazovala aktivnost avtonomnega živčnega sistema med kombiniranim hipoksičnim in ortostatskim stresom (Halliwill in Minson, 2004). Šestnajst zdravih preiskovancev, starih med dvajset in triintrideset let, sta izpostavila dvajset minutnemu ortostatskemu stresu na nagibni mizi z naklonom 60°, tako med normoksijo, kot tudi med 12% hipoksijo. V nasprotju s Sagawo in sod. (1997) sta v hipoksičnem poskusu opazila povečano vazodilatacijo, občutljivost barorefleksa pa se med pogojema ni razlikovala. Halliwill in Minson (2004) sta zato zaključila, da do izgube zavesti med ortostatskim stresom v hipoksičnih razmerah (12%) pride predvsem zaradi učinka s hipoksijo izzvane vazodilatacije in ne zaradi sprememb v občutljivosti barorefleksa.

V nadaljevanju razprave se bom osredotočil na mehanizme, ki spremljajo zaužitje vode oz. vode z ogljikovimi hidrati, in na njihov vpliv na refleksno uravnavanje krvnega tlaka.

Znano je, da zaužitje ogljikovih hidratov vpliva na aktivnost avtonomnega živčnega sistema (Berne in sod., 1989; Rowe in sod., 1981), pri čemer poveča aktivnost simpatika. V poskusu, v katerem so ugotavljali, ali zaužitje ogljikovih hidratov lahko zaradi svojega učinka na delovanje avtonomnega živčnega sistema zmanjša tudi simptome hipoksije, so opazili, da je glede na zaužitje vode z zaužitjem ogljikovih hidratov mogoče med hipoksijo pospešiti srčni utrip in povečati ventilacijo v mirovanju ter posledično povečati saturacijo hemoglobina s kisikom (Golja in sod., v tisku).

Rezultati naše raziskave potrjujejo stimulatorni vpliv zaužitja ogljikovih hidratov na ventilacijo, srčno frekvenco in saturacijo hemoglobina s kisikom. V nasprotju z

navedenimi spremenljivkami pa v raziskavi nismo opazili sprememb v občutljivosti barorefleksa med obema eksperimentalnima pogojeja.

V skladu z objavljenimi rezultati drugih raziskav je razlag za naše rezultate več. V poskusu, ki sta ga izvedla Jansen in Hoefnagels (1989) so sodelovali zdravi starejši in mlajši preiskovanci. Po vnosu glukoze se je pri starejših osebah srednji arterijski tlak znižal, pri mlajših preiskovancih sprememb v srednjem arterijskem tlaku ni bilo. Vnos glukoze pri nobeni od testnih skupin ni vplival na občutljivost barorefleksa, ki so ga določali s pomočjo fenilefrinske in nitroglicerinske metode, kar sovpada z rezultati naše raziskave.

Zanimivo je tudi, da že samo uživanje vode lahko bistveno poveča odpornost na ortostatski stres pri zdravih ljudeh. Lu in sodelavci (2003) so v raziskavi z 22-imi zdravimi preiskovanci, starimi od 18 do 42 let, opravili testiranje na nagibni mizi z naklonom 60° s trajanjem 45 minut, pri čemer so preiskovanci morali spiti 473 mL vode pet minut pred začetkom ortostatskega stresa. Ugotovili so, da je zaužitje vode povečalo toleranco na ortostatski stres za kar 26 %.

O podobnih rezultatih so poročali tudi Schroeder in sod. (2002). Njihovi preiskovanci so zaužili 50 mL vode v kontrolni in 500 mL vode v poskusni skupini, po petnajstih minutah pa so jih na nagibni mizi za 20 minut dvignili z glavo navzgor pod kotom 60°. Po dvajsetih minutah so na spodnji del telesa aplicirali še negativen tlak (-20, -40 in -60 mm Hg) v intervalih po 10 minut. Opazili so, da so se presinkopalni znaki pri poskusni skupini pojavili 5 (1) minut kasneje kot v kontrolni.

Da ima zaužitje vode lahko velik vpliv tudi na občutljivost barorefleksa, so dokazali Brown in sod. (2005). Preiskovanci so med poskusom najprej sedeli, po dvajsetih minutah mirovanja pa so spili približno 7,5 mL vode na kilogram telesne mase. Monitoring občutljivosti barorefleksa s sekvenčno tehniko so izvedli še v nadaljnih šestdesetih minutah. Brown in sod. so pokazali, da je občutljivost barorefleksa dosegla maksimum v prvih 30-ih minutah po zaužitju vode. Količina zaužite vode je bila 10 mL/kg, kar je podobno količini, ki so jo zaužili preiskovanci v našem poskusu. Kot vzrok zvišanja ortostatske tolerance po zaužitju vode so Brown in sod. (2005) navedli hiposmolalnost vode. V želodcu imamo namreč živčna vlakna, ki so občutljiva na osmolalnost in ki vplivajo na aktivnost v avtonomnem živčevju, ki nadzoruje srčno-žilni sistem. Zaradi manjše osmolalnosti v želodcu po zaužitju vode se živčna vlakna aktivirajo, povečajo aktivnost v avtonomnem živčnem sistemu in omogočijo vazokonstrikcijo žil, s čimer se poveča periferna žilna upornost in omogoči lažje vzdrževanje krvnega tlaka.

Nadalje, Rossi in sodelavci (1998) so ugotovili, da raztezanje želodca, ki se zgodi ob zaužitju vode, poveča aktivnost simpatika in zviša krvni tlak. Raztezanje želodca po poročilu Rossija in sodelavcev (1998) tudi zviša srčno frekvenco, česar pa Brown in sodelavci (2005) niso opazili.

Poleg učinka, ki ga sproži zaužitje vode, se moramo na kratko posvetiti tudi prerazporeditvi krvi, do katere pride ob zaužitju hrane. Znano je, da se ob zaužitju hrane poveča pretok krvi skozi prebavila. Ob tem običajno opazimo povečano srčno frekvenco, ki se pojavi zaradi povečane potrebe prebavil po oskrbi s krvjo (Jeays in sod. 2007). Ker prebava zahteva večji delež minutnega volumna srca za preskrbo prebavil, je v centralnem krvnem obtoku na voljo manj krvi, ki omogoča vzdrževanje krvnega tlaka. V naši raziskavi bi zato v pogoju z ogljikovimi hidrati pravzaprav pričakovali poslabšanje občutljivosti barorefleksa v primerjavi s kontrolnim pogojem,

česar pa v raziskavi nismo opazili. Možno je, da sta se učinek izboljšane odziva simpatika zaradi vnosa ogljikovih hidratov in učinek manjšega volumna krvi v centralnem krvnem obtoku na regulacijo krvnega tlaka v pogoju z ogljikovimi hidrati zaradi povečane prekrvljenosti prebavil izničila, zaradi česar razlike v občutljivosti barorefleksa med obema pogojem niso bile statistično značilne.

Zaključimo lahko, da se pri človeku, ki je izpostavljen hipoksičnemu okolju, povečata ventilacija in srčna frekvenca, ki se ob dodatnem ortostatskem stresu še nadalje povečata, s čimer skuša telo do hipoksičnih tkiv dovesti dovolj krvi in kisika. Verjetno je, da se ob vnosu ogljikovih hidratov del krvi porazdeli v prebavila, zaradi česar morebitni pozitiven učinek ogljikovih hidratov na občutljivost barorefleksa v hipoksičnih razmerah ne pride do izraza.

6. ZAKLJUČEK

V vsakdanjem življenju smo neprestano izpostavljeni različnim dejavnikom, ki bolj ali manj stresno učinkujejo na naše telo. Dva izmed stresnih dejavnikov, ki smo jim izpostavljeni dnevno, sta ortostatski stres in hipoksija, še zlasti, če se nahajamo v okolju, v katerem je zrak onesnažen z različnimi polutanti, ki dokazano (Schwartz in Dockery, 1992) povzročajo težave z prenosom kisika v kri, ali pa če se vzpnemo v visokogorje.

Pričujoča diplomska naloga je preučevala refleksno uravnavanje krvnega tlaka oz. t.i. barorefleks v hipoksičnih in ortostatsko stresnih pogojih ter vpliv zaužitja ogljikovih hidratov kot enega izmed načinov, s katerim bi bilo uravnavanje krvnega tlaka morda mogoče izboljšati. Zaužitje ogljikovih hidratov namreč dokazano pospeši delovanje simpatika, kar lahko izboljša občutljivost barorefleksa, vendar obenem sproži prerazporeditev krvi v prebavila, zaradi česar bi se uravnavanje krvnega tlaka lahko poslabšalo in tako izboljšanje barorefleksa onemogočilo.

Rezultati naloge so pokazali, da je hipoksični stres po pričakovanjih povišal srčno frekvenco in ventilacijo in da je ortostatski stres srčno frekvenco še dodatno povišal, obenem pa sprožil tudi vazokonstrikcijo v delu telesa, ki je najbližje tlom. Po zaužitju ogljikovih hidratov sta bili ventilacija in srčna frekvenca višji kot po zaužitju vode, kar je izboljšalo saturacijo krvi s kisikom in transport kisika po telesu. Rezultati torej kažejo, da je bila aktivnost v simpatičnem živčnem sistemu po zaužitju ogljikovih hidratov povečana, kar je omogočilo bolj učinkovito obrambo telesa pred negativnimi vplivi hipoksije.

Nasprotno pa je bila občutljivost barorefleksa, ki je merilo za učinkovitost uravnavanja krvnega tlaka, v obeh eksperimentalnih pogojih nespremenjena. Z zaužitjem ogljikovih hidratov tako sicer nismo izboljšali refleksnega uravnavanja krvnega tlaka, nismo pa tudi izzvali njegovega poslabšanja. Možno je, da sta se pozitivni učinek aktivacije simpatika zaradi vnosa ogljikovih hidratov in negativni učinek manjšega volumna krvi v centralnem krvnem obtoku zaradi prerazporeditve v prebavila izničila, zaradi česar se občutljivost barorefleksa med obema pogojeva ni razlikovala.

Rezultati raziskave kažejo, da zaužitje ogljikovih hidratov lahko izboljšajo obrambo telesa pred hipoksičnim, ne pa tudi ortostatskim stresom.

7. PREDPOSTAVKE, OMEJITVE IN PREDLOGI ZA NADALJNJE DELO

Med poskusom smo spremljali kožne temperature, ki so lahko odvisne od predhodne izpostavitve zunanjim vplivom pred prihodom v laboratorij. Da bi izničili učinek okoljskih temperatur na meritve temperature, so se preiskovanci pred začetkom poskusa zadrževali v laboratoriju minimalno 30 minut (pripravljalna faza posusa), kar je omogočilo, da so preiskovanci pred izpostavitvijo hipoksiji prešli v toplotno ravnovesje z okoljem, s tem pa smo zagotovili verodostojne meritve.

Na dihalne spremenljivke in metabolni odziv lahko vplivata cirkadiani in menstrualni ritem. Obema vplivoma smo se izognili tako, da smo poskuse vedno opravili v dopoldanskem času, tako smo izničili vpliv cirkadianega ritma, pri ženskah pa tudi v folikularni fazi menstrualnega cikla, v katerem je vpliv hormonov na opazovane spremenljivke zanemarljiv.

Med poskusom so preiskovanci ležali več kot eno uro, obenem pa so na začetku poskusa zaužili večjo količino tekočine, zaradi česar bi lahko prišlo do intenzivnejše filtracije urina v ledvicah, kar bi preiskovancem med poskusom povzročilo nelagodje. Pred začetkom poskusa smo preiskovancem zato svetovali, naj izpraznijo mehur, med samim poskusom pa se je tudi dogajalo precej stvari, ki so pozornost preiskovancev preusmerjale, kar je vsem preiskovancem omogočilo končati poskus brez kakršnihkoli težav.

Za določanje nasičenosti hemoglobina s kisikom smo uporabili pulzno oksimetrijo, ki ne zazna razlike med hemoglobinom in karboskihemoglobinom, ker karboskihemoglobin absorbira svetlobo iste valovne dolžine kot oksihemoglobin. Če bi bil kdorkoli od preiskovanecev zastrupljen z ogljikovim monoksidom, bi meritve nasičenosti hemoglobina s kisikom ne bile pravilne, vendar pa pri nobenem od preiskovancev nismo imeli razloga za sum na zastupitev z ogljikovim monoksidom.

Najbolj zahteven del raziskave so bile neprekinjene meritve krvnega tlaka s tonometričnim senzorjem. Sprememba lege senzorja namreč lahko znatno vpliva na meritve, zato smo položaj senzorja na roki pred začetkom poskusa skrbno določili tako po vertikalni, kot po horizontalni legi. Upoštevati smo namreč morali dejstvo, da mora senzor ostati v višini srca tudi po premiku preiskovanca na nagibni mizi. Preiskovancem smo naročili, naj se med poskusom premikajo čim manj, obenem pa smo roko fiksirali z opornico in različnimi trakovi, pri čemer smo morali paziti, da roke ne stisnemo preveč, saj bi s tem poslabšali pretok krvi in vplivali na meritev krvnega tlaka. Da bi zagotovili kar najboljši položaj senzorja med bodočimi meritvami, bi v prihodnje veljalo pripraviti individualno prirejene mavčne opornice, s katerimi bi lažje preprečili morebitne premike zapestja

Kot ideje za prihodnje delo, bi lahko, glede na to, da spremembe v občutljivosti barorefleksa lahko sproži tudi samo zaužitje vode, naredili poskus, v katerem bi v enem pogoju preiskovanci zaužili glukozo v trdi obliki (tableta), v drugem pogoju pa bi tableto glukoze zamenjali s placebom. Druga možnost je, da bi za kontrolo uporabili pogoj, v katerem preiskovanci ne bi zaužili ničesar, s čimer bi lahko natančneje opredelili, kakšen učinek na občutljivost barorefleksa v hipoksičnih razmerah ima zaužitje vode. Zanimivo bi bilo tudi opraviti poskus z zaužitjem druge vrste hrane, npr. z maščobami, ki jih metabolizem razgrajuje in absorbira počasneje, kot ogljikove hidrate

in preveriti, ali je tudi z metabolizmom drugih vrst hrane mogoče izzvati spremembe v ventilaciji v hipoksičnih razmerah.

8. VIRI

Berne R.M., Levy M. 1986. Cardiovascular physiology. 5th edition, St. Louis Mosby Year Book Inc: 261 str.

Berne C., Fagius J., Niklasson F. 1989. Sympathetic response to oral carbohydrate administration. Evidence from microelectrode nerve recordings. *J Clin Invest* 84:1403-1409.

Brown L.C. 2002. Self-Monitoring of Blood Glucose: The Role of the Pharmacist. *Pharmacy Times*, 37
<http://www.pharmacytimes.com/article.cfm?ID=271> (19.10. 2007)

Brown C.M., Barberini L., Dulloo A.G., Montan J.P. 2005. Cardiovascular responses to water drinking: does osmolality play a role? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* , 289: R1687-R1692

Cara J. Weisbrod, Christopher T. Minson , Michael J. Joyner and John R. Halliwill. 2001. Effects of regional phentolamine on hypoxic vasodilatation in healthy humans, *Journal of Physiology*, 537.2, pp. 613-621,

Cooper V.L., Pearson S.B., Bowker C.M., Elliott M.W., Hainsworth R. 2005. Interaction of chemoreceptor and baroreceptor reflexes by hypoxia and hypercapnia – a mechanism for promoting hypertension in obstructive sleep apnoea. *J. Physiol*, 568:677-87

Daly M.E., Vale C., Walker M., Littlefield A., George K., Alberti M., Mathers J. 2000. Acute fuel selection in response to high-sucrose and high-starch meals in healthy men. *Am J Clin Nutr*, 71:1516-1524

DeMeo D.L., Zanobetti A., Litonjua A.A., Coull B.A., Schwartz J., Gold D.R. 2004. Ambient Air Pollution and Oxygen Saturation. *Am J Respir Crit Care Med*, 170: 383–387

Dockery D.W. 2001. Epidemiologic evidence of cardiovascular effects of particulate air pollution. *Environ Health Perspect*, 109(Suppl 4): 483–486

Du Y.H., Chen A.F. 2007. A "love triangle" elicited by electrochemistry: complex interactions among cardiac sympathetic afferent, chemo and baroreflexes. *J Appl Physiol*; 102: 9 - 10

Fox W.C., Watson R., Lockette W., 2006. Acute hypoxemia increases cardiovascular baroreceptor sensitivity in humans, *American Journal of Hypertension*, 19: 958-963

Glaser M. 2004. Rastne lastnosti cirkulirajočih krvotvornih matičnih celic pri kronični ledvični odpovedi. *Zdravniški vestnik*, 73: 1-89–92

Golja P., Flander P., Klemenc M., Maver J., Princi T. 2008. Carbohydrate ingestion improves oxygen delivery in acute hypoxia. *High Altitude Medicine & Biology*, v tisku.

Halliwill J.R., Minson C.T. 2002. Effect of hypoxia on arterial baroreflex control of heart rate and MSNA in humans. *Journal of Applied Physiology* 93:857-864

Halliwill J.R., Minson C.T. 2005. Cardiovascular regulation during combined hypoxic and orthostatic stress: fainters vs. Nonfainters. *J Appl Physiol*, 98: 1050-1056

Houston C. 1998. *Going higher : Oxygen, man and mountains*. England, Swan Hill Press: 272str

Jansen, Hoefnagels. 1989, The influence of oral glucose loading on baroreflex function in the elderly. *Journal of American Geriatric Society* 37;11, 1017-22

Jeays A.D., Lawford P.V., Gillott R., Spencer P.A., Bardhan K.D., Hose D.R. 2007. A framework for the modeling of gut blood flow regulation and postprandial hyperaemia. *World J Gastroenterol*, 13(9): 1393-1398

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

Ko F.W., Tam W., Wong T.W., Chan D.P., Tung A.H., Lai C.K., Hui D.S. 2007. Temporal relationship between air pollutants and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong. *Thorax*, 62:780-785

Lanfranchi P.A. and Somers V.K., 2002. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283: R815-R826

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

Lu C.C., Diedrich A., Tung C.S., Paranjape S.Y., Harris P.A., Byrne D.W., Jordan J., Robertson D. 2003. Water Ingestion as Prophylaxis Against Syncope Circulation, 108:2660-2665

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.

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

Maver J. 2005. Občutljivost arterijskega baroreceptorskega refleksa pri fizioloških stanjih in srčnožilnih boleznih. *Zdravniški vestnik*, 74: 33-8

Nicholas R., O'Meara P. D., Calonge N. 1992. Is syncope related to moderate altitude exposure? *JAMA* 268: 904–906

Parati G., Di Rienzo M., Mameo G. 2000. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens*, 18: 7-19

Perilleux E., Anselme B., Richard D. 1999. Biologija človeka. Ljubljana, Državna založba Slovenije: 414 str.

Routledge H.C., Ayres J.G., Townend J.N., 2003. Why cardiologists should be interested in air pollution, *Heart*, 89(12): 1383–1388

Rossi P., Andriessse G.I., Oey P.L., Wieneke G.H., Roelofs J.M., Akkermans L.M. 1998. Stomach distension increases efferent muscle sympathetic nerve activity and blood pressure in healthy humans. *J Neurol Sci*, 161(2):148-55

Rowe J.W., Young J.B., Minaker K.L., Stevens A.L., Pallotta J., Landsberg L. 1981. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes*, 30:219-225

Sagawa S., Torii R., Nagaya K., Wada F., Endo Y., Shiraki K. 1997. Carotid baroreflex control of heart rate during acute exposure to simulated altitudes of 3,800 m and 4,300 m. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 273:1219-1223

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

Schroeder C., Bush V.E., Norcliffe L.J., Luft F.C., Tank J., Jordan J., Hainsworth R. 2002. Water Drinking Acutely Improves Orthostatic Tolerance in Healthy Subjects. *Circulation* 106: 2806

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

Silbernagl S. in Lang F. 2000. Color atlas of pathophysiology. Thieme Stuttgart, New York: 406 str.

Sleight P. 1997. The importance of autonomic nervous system in health and disease. *Aus NZ J Med*, 27: 467-73

Schwartz J., Dockery D.W., Neas L.M. 1996. Is daily mortality associated specifically with fine particles? *J Air Waste Manag Assoc*, 46(10):927-39

Uredba o benzenu in ogljikovem monoksidu v zunanjem zraku. Ur. l. RS št. 52-2529/02

Ward M.P., Milledge J.P., West J.B. 2000. High Altitude Medicine and Physiology. 3rd edition. London, Arnold publishing company: 434 str.

Welle S., Lilavivat U., Campbell R.G. 1981. Thermic effect of feeding in man: increased plasma norepinephrine levels following glucose but not protein or fat consumption. *Metabolism*, 30(10):953-358

PRILOGE

V prilogah so prikazani podatki o preiskovancih in izmerjene ter povprečne vrednosti merjenih spremenljivk. Podatki so bili pridobljeni v obeh eksperimentalnih pogojih, ki sta označena s »CHO« in »voda«. Posamezna obdobja eksperimenta so označena z oznakami normoksija, hipoksija 1, hipoksija 2, hipoksija tilt, ki so podrobneje prikazana na sliki 11 (stran 21).

Podatke za kožne temperature, delež kisika in ogljikovega dioksida v izdihanem zraku ter minutni dihalni volumen smo zajemali večkrat na sekundo (50 Hz). Še pogosteje smo zajemali podatke za krvni tlak in EKG (200 Hz). Podatke za nasičenost hemoglobina s kisikom in srčno frekvenco smo zajemali večkrat na minuto (0,25 Hz).

V prilogah so prikazani podatki za minute 7, 17, 27 in 37, ki smo jih izbrali za reprezentativne minute posameznega eksperimentalnega obdobja in ustrezajo obdobjem: normoksija, hipoksija 1, hipoksija 2 in hipoksija tilt.

Priloga A

Spol, starost, višina in masa preiskovancev.

spol	starost (leta)	višina (cm)	masa (kg)
ženska	24	162	60.5
ženska	24	173	69.4
ženska	21	168	49.8
ženska	31	175	65.8
ženska	24	158	58.8
ženska	23	169	57.0
moški	25	187	78.0
moški	23	175	73.0
moški	24	183	85.0
moški	28	184	97.0
moški	27	179	70.4
moški	23	199	118.0
moški	19	181	67.5
povprečje	24	176	73.1
standardni odklon	3	11	18.3

Priloga B

Temperatura okolja, zračni tlak in relativna zračna vlažnost v posameznem eksperimentu.

pogoj: CHO preiskovanec	Ta (°C)	Pb (mbar)	RH (%)
ženska	24.8	987	35
ženska	24.0	988	36
ženska	25.4	1001	37
ženska	23.7	1004	34
ženska	25.4	1011	39
ženska	24.0	1000	36
moški	25.0	991	40
moški	25.0	1003	39
moški	25.5	1007	38
moški	25.0	1013	40
moški	24.7	1004	36
moški	24.2	1005	41
moški	24.0	1008	41
povprečje	24.7	1002	38
standardni odklon	0.6	8	2

pogoj: voda preiskovanec	Ta (°C)	Pb (mbar)	RH (%)
ženska	25.0	1011	42
ženska	23.8	1003	37
ženska	25.0	1003	38
ženska	25.5	1002	35
ženska	25.4	1009	42
ženska	24.0	1012	40
moški	24.6	1001	30
moški	24.8	1009	40
moški	25.5	1003	40
moški	25.3	1009	42
moški	24.8	1005	39
moški	23.7	1008	42
moški	25.0	1004	36
povprečje	24.8	1006	39
standardni odklon	0.6	4	4

Priloga C

Srčna frekvenca (min^{-1}) v obeh eksperimentalnih pogojih.

pogoj: CHO preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	61	81	63	80
ženska	68	79	69	88
ženska	61	73	70	107
ženska	69	73	84	95
ženska	74	79	82	108
ženska	56.5	60	62	84
moški	72	85	100	95
moški	84	93	87	98
moški	69	75	79	98
moški	72	76	76	100
moški	65	74	73	92
moški	69	70	70	100
moški	53	57	59	90
povprečje	68.1	75.0	74.9	95.0
standardni odklon	7.7	9.5	11.5	8.2

pogoj : voda preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	68	71	71	86
ženska	60	57	63	86
ženska	57	60	68	91
ženska	73	89	80	100
ženska	67	81	76	91
ženska	48	53	52	64
moški	67	76	73	97
moški	68	76	77	89
moški	65	79	73	106
moški	56	67	58	77
moški	63	72	74	80
moški	54	53	63	78
moški	61	68	69	76
povprečje	62.1	69.4	69.0	86.2
standardni odklon	6.9	11.2	8.1	11.3

Priloga D

Nasičenost hemoglobina s kisikom (%).

pogoj: CHO preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	100	93	96	92
ženska	99	93	93	92
ženska	100	94	92	94
ženska	98	94	94	91
ženska	100	95	94	91
ženska	100	96	95	92
moški	99	91	87	89
moški	97	83	85	92
moški	99	95	95	94
moški	100	98	94	98
moški	98	90	90	91
moški	100	95	99	98
moški	99	93	93	92
povprečje	99	93	93	93
standardni odklon	1	4	4	3

pogoj: voda preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	99	93	88	91
ženska	99	92	91	94
ženska	99	95	86	91
ženska	100	93	87	87
ženska	100	94	89	87
ženska	100	90	91	95
moški	99	91	90	87
moški	98	86	86	94
moški	100	93	94	93
moški	100	99	97	100
moški	98	87	83	85
moški	100	98	98	96
moški	99	92	88	89
povprečje	99	93	90	91
standardni odklon	1	4	4	4

Priloga E

Minutni inspiratorni volumen zraka (L).

pogoj: CHO preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	8.2	8.8	9.4	8.7
ženska	9.4	10.1	10.0	10.0
ženska	7.6	8.1	7.9	7.7
ženska	6.7	7.9	8.0	7.2
ženska	9.1	8.9	9.2	8.4
ženska	5.7	6.3	6.1	6.3
moški	8.3	9.5	10.9	9.3
moški	5.6	7.9	6.7	9.8
moški	8.9	8.8	9.9	10.2
moški	7.6	12.9	9.1	14.8
moški	10.1	9.7	9.1	8.7
moški	13.7	13.6	19.4	26.5
povprečje	8.4	9.4	9.6	10.6
standardni odklon	2.2	2.1	3.4	5.4

pogoj: voda preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	6.3	7.7	6.5	8.1
ženska	7.9	6.9	7.5	9.1
ženska	6.0	8.4	7.0	6.9
ženska	7.1	6.8	6.3	5.7
ženska	7.6	8.3	7.8	7.7
ženska	5.1	5.5	4.2	4.8
moški	9.3	10.3	10.0	10.5
moški	5.6	6.0	7.1	7.9
moški	7.4	9.0	7.7	9.9
moški	8.4	16.0	7.9	19.5
moški	6.2	6.7	7.9	8.3
moški	13.2	12.6	14.8	16.7
povprečje	7.5	8.7	7.9	9.6
standardni odklon	2.2	3.0	2.6	4.3

Priloga F

Temperatura roke (°C).

pogoj: CHO preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	30.0	30.0	30.4	30.4
ženska	30.9	30.7	30.8	31.0
ženska	35.0	35.4	35.6	35.2
ženska	32.4	32.0	32.0	32.2
ženska	31.3	31.4	31.7	32.1
ženska	32.3	32.3	32.6	32.4
moški	35.9	35.9	36.0	36.2
moški	36.2	36.2	36.4	36.3
moški	32.7	32.8	32.6	33.2
moški	35.7	35.7	35.7	35.9
moški	33.3	33.2	33.2	34.2
moški	32.4	32.5	32.5	32.8
povprečje	33.2	33.2	33.3	33.5
standardni odklon	2.1	2.1	2.1	2.0

pogoj: voda preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	31.1	31.0	31.1	31.1
ženska	32.5	32.3	32.4	32.5
ženska	35.7	35.9	36.2	36.3
ženska	31.6	31.4	31.5	32.0
ženska	32.3	32.3	32.4	32.6
ženska	32.8	32.7	32.6	32.5
moški	35.2	35.2	35.2	35.6
moški	32.9	32.6	32.6	32.6
moški	34.0	34.2	34.3	34.4
moški	32.1	32.1	32.1	32.4
moški	34.7	34.6	34.4	34.6
moški	33.1	33.2	33.3	33.6
povprečje	33.2	33.1	33.2	33.4
standardni odklon	1.4	1.5	1.6	1.6

Priloga G

Temperatura prsi (°C).

pogoj: CHO preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	35.3	35.2	35.4	35.4
ženska	34.6	34.8	34.8	35.0
ženska	35.8	36.4	36.6	36.9
ženska	36.0	36.0	36.0	36.0
ženska	34.9	35.0	35.1	35.6
ženska	34.3	34.4	34.6	34.5
moški	33.2	33.3	33.5	33.8
moški	36.0	36.0	35.9	36.0
moški	35.1	35.2	35.3	35.5
moški	32.3	32.1	32.2	32.3
moški	35.7	35.7	35.7	36.0
moški	34.8	34.9	34.9	35.4
povprečje	34.8	34.9	35.0	35.2
standardni odklon	1.1	1.2	1.2	1.2

pogoj: voda preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	35.7	35.6	35.8	35.7
ženska	33.1	33.0	33.0	33.2
ženska	35.9	35.9	35.9	35.9
ženska	36.0	36.0	36.1	36.2
ženska	34.7	34.7	34.8	34.9
ženska	35.4	35.4	35.5	35.4
moški	32.5	32.3	32.4	32.8
moški	35.7	35.7	35.7	35.7
moški	35.3	35.3	35.5	35.3
moški	34.9	35.0	34.9	35.0
moški	35.7	35.7	35.8	36.1
moški	35.3	35.4	35.5	35.9
povprečje	35.0	35.0	35.1	35.2
standardni odklon	1.1	1.2	1.2	1.1

Priloga H

Temperatura stegna (°C).

pogoj: CHO preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	33.3	33.6	33.9	33.6
ženska	33.4	33.8	33.8	33.2
ženska	34.2	34.7	35.0	34.4
ženska	34.6	34.6	34.8	34.4
ženska	33.9	34.1	34.4	34.2
ženska	32.5	32.7	32.9	32.6
moški	34.7	35.0	35.5	35.1
moški	34.8	35.6	35.9	35.4
moški	34.8	35.0	35.2	34.6
moški	33.4	33.6	33.9	33.7
moški	36.2	36.4	36.6	35.8
moški	32.7	33.1	33.5	33.1
povprečje	34.0	34.4	34.6	34.2
standardni odklon	1.1	1.1	1.1	1.0

pogoj: voda preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	32.5	32.7	32.9	32.7
ženska	33.0	33.2	33.3	33.1
ženska	34.0	34.2	34.6	34.2
ženska	34.3	34.5	34.8	34.4
ženska	33.3	33.4	33.8	33.9
ženska	32.5	32.4	32.5	32.1
moški	33.8	33.9	34.1	34.0
moški	33.8	33.8	34.0	33.7
moški	34.5	34.8	34.9	34.4
moški	34.6	34.7	34.8	34.6
moški	36.2	36.5	36.8	36.3
moški	33.9	34.0	34.2	34.3
povprečje	33.9	34.0	34.2	34.0
standardni odklon	1.0	1.1	1.1	1.1

Priloga I

Temperatura meč (°C).

pogoj: CHO preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	33.5	33.4	33.6	33.4
ženska	34.1	34.3	34.4	33.8
ženska	34.2	34.4	34.6	34.3
ženska	34.5	34.5	34.7	34.5
ženska	34.6	34.8	34.9	34.7
ženska	33.6	33.8	33.9	33.8
moški	35.2	35.3	35.4	35.0
moški	36.1	36.2	36.3	35.7
moški	35.1	35.2	35.3	34.7
moški	34.6	34.8	35.0	34.6
moški	35.7	35.9	35.9	35.2
moški	33.9	33.9	34.1	34.1
povprečje	34.6	34.7	34.8	34.5
standardni odklon	0.8	0.8	0.8	0.6

pogoj: voda preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	33.9	33.9	33.9	33.7
ženska	33.4	33.5	33.5	33.3
ženska	34.0	34.2	34.2	34.0
ženska	34.6	34.6	34.7	34.6
ženska	33.8	33.9	33.9	33.8
ženska	33.5	33.4	33.6	33.4
moški	35.0	35.0	35.1	34.6
moški	34.3	34.5	34.6	34.4
moški	34.6	35.2	35.1	34.9
moški	34.5	34.5	34.4	34.1
moški	35.0	34.8	34.9	34.7
moški	33.3	33.3	33.5	33.8
povprečje	34.2	34.2	34.3	34.1
standardni odklon	0.6	0.6	0.6	0.5

Priloga J

Delež CO₂ v izdihanem zraku (%).

pogoj: CHO preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	2.81	2.63	2.89	2.68
ženska	3.17	3.02	2.91	2.69
ženska	2.81	2.83	2.82	2.92
ženska	3.58	3.31	2.95	2.88
ženska	2.83	2.88	2.80	2.52
ženska	3.74	3.90	3.68	3.27
moški	3.72	3.67	3.34	3.00
moški	3.95	3.29	3.37	2.65
moški	3.73	3.81	3.25	3.25
moški	3.44	3.28	3.13	2.22
moški	3.17	3.22	3.20	2.99
moški	3.89	3.45	3.07	1.97
povprečje	3.40	3.27	3.12	2.75
standardni odklon	0.43	0.40	0.26	0.39

pogoj: voda preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	2.97	2.65	2.85	2.53
ženska	2.99	2.67	2.77	2.61
ženska	2.51	2.33	2.38	2.50
ženska	3.18	2.97	2.90	2.81
ženska	2.97	2.81	2.80	2.59
ženska	3.51	3.29	3.60	3.58
moški	3.42	3.20	3.06	2.81
moški	2.99	3.36	3.33	3.04
moški	3.38	3.43	3.33	3.37
moški	3.13	2.96	2.69	1.86
moški	3.15	3.17	3.10	2.95
moški	3.25	2.91	2.85	2.13
povprečje	3.12	2.98	2.97	2.73
standardni odklon	0.27	0.33	0.33	0.48

Priloga K

Delež O₂ v izdihanem zraku (%).

pogoj: CHO preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	17.7	10.5	10.4	10.3
ženska	17.7	10.7	10.2	10.2
ženska	18.3	10.4	10.2	9.9
ženska	16.9	10.6	10.5	10.0
ženska	18.1	11.0	10.4	10.5
ženska	17.3	10.0	9.6	9.8
moški	16.6	9.9	9.4	9.4
moški	15.4	9.8	9.1	9.6
moški	16.7	9.9	9.9	9.7
moški	17.5	11.6	10.9	12.0
moški	17.4	10.2	9.7	10.0
moški	17.1	10.3	10.7	11.6
povprečje	17.2	10.4	10.1	10.3
standardni odklon	0.8	0.5	0.5	0.8

pogoj: voda preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	17.1	10.2	10.0	9.9
ženska	17.3	10.7	10.0	10.1
ženska	17.9	10.8	10.4	10.5
ženska	17.2	10.2	9.8	9.4
ženska	17.6	11.3	10.3	10.4
ženska	17.0	10.2	9.4	9.1
moški	17.1	10.0	9.5	9.7
moški	18.4	10.2	9.5	9.6
moški	16.6	9.8	9.5	9.0
moški	17.5	10.4	10.7	11.4
moški	17.0	10.1	9.5	9.4
moški	17.6	9.9	9.4	10.8
povprečje	17.4	10.3	9.8	9.9
standardni odklon	0.5	0.4	0.4	0.7

Priloga L

Sekvence srčnih utripov. Pojem sekvence je opisan na strani 14. Podatki nimajo enote, ker predstavljajo število sekvenc.

pogoj: CHO preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	50	41	42	53
ženska	74	92	72	67
ženska	36	41	45	66
ženska	76	67	48	101
ženska	162	180	165	54
moški	115	100	43	34
moški	91	62	86	78
moški	95	106	61	48
moški	35	76	77	42
moški	77	99	76	69
moški	68	107	87	78
povprečje	80	88	73	63
standardni odklon	37	39	35	19

pogoj: voda preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	60	56	58	82
ženska	37	52	55	56
ženska	12	20	35	58
ženska	56	55	54	91
ženska	117	123	117	70
moški	85	84	62	75
moški	50	92	103	101
moški	91	104	99	59
moški	76	77	65	45
moški	77	80	97	81
moški	112	121	104	84
povprečje	70	79	77	73
standardni odklon	31	31	27	17

Priloga M

Občutljivost barorefleksa (ms / mm Hg).

pogoj: CHO preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	44.6	43.6	30.3	35.2
ženska	41.4	24.7	27.1	9.3
ženska	30.6	21.5	17.6	4.2
ženska	13.9	8.5	7.8	6.6
ženska	17.2	10.2	8.3	4.7
moški	13.5	8.1	21.6	3.7
moški	12.2	9.7	8.5	9.0
moški	34.6	25.1	18.1	5.5
moški	15.7	9.1	10.4	12.1
moški	12.9	11.2	10.7	5.1
moški	54.7	55.5	52.5	8.7
povprečje	26.5	20.7	19.4	9.5
standardni odklon	15.3	15.9	13.5	8.9

pogoj: voda preiskovanec	normoksija	hipoksija 1	hipoksija 2	hipoksija tilt
ženska	44.4	25.6	35.3	13.8
ženska	51.1	46.4	43.0	5.2
ženska	36.0	25.6	20.5	6.4
ženska	13.4	10.8	8.2	6.2
ženska	22.8	16.2	15.6	6.5
moški	14.5	10.6	13.0	4.9
moški	22.4	16.4	17.7	7.0
moški	20.7	12.5	10.6	5.4
moški	35.2	29.8	30.4	18.6
moški	18.0	12.4	12.4	6.9
moški	27.2	27.3	30.2	14.2
povprečje	27.8	21.2	21.5	8.6
standardni odklon	12.4	11.0	11.4	4.6