

# Učinak plućne hiperinflacije na preraspodjelu volumena krvi u ronilaca na dah

---

**Dragun, Tanja**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:831608>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-17**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Tanja Dragun**

**UČINAK PLUĆNE HIPERINFLACIJE NA PRERASPODJELU  
VOLUMENA KRVI U RONILACA NA DAH**

**Doktorska disertacija**

**Split, 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Tanja Dragun**

**UČINAK PLUĆNE HIPERINFLACIJE NA PRERASPODJELU  
VOLUMENA KRVI U RONILACA NA DAH**

**Doktorska disertacija**

**Split, 2021.**

Ovo istraživanje je provedeno u laboratoriju Zavoda za integrativnu fiziologiju pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu te na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

**Mentor: prof. dr. sc. Željko Dujić, dr. med.**

*Zahvaljujem prvenstveno svom mentoru, prof. Željku Dujiću, na ukazanoj prilici da radim u njegovom uspješnom znanstvenom timu i steknem neprocjenjivo iskustvo.*

*Zahvaljujem svim koautorima i kolegama koji su sudjelovali u provedbi istraživanja uključenih u ovu disertaciju, ponajviše dr. Peru Lavu Madsenu, prof. Ottu Baraku i nezamjenjivom dr. sc. Ivanu Drvišu bez kojeg organizacija i provedba istraživanja ne bi bila moguća.*

*Zahvaljujem svim kolegama na Zavodu za integrativnu fiziologiju na trudu, pomoći i korisnim savjetima.*

*Hvala svim ispitanicima, nevjerojatno sposobnim i inspirativnim ljudima, na ukazanoj velikodušnosti za sudjelovanje u ovom istraživanju.*

*Hvala mojim roditeljima, bratu, supruzi i djeci. U konačnici, vi ste smisao i razlog za sve.*

## SADRŽAJ

POPIS KRATICA .....	1
1. UVOD .....	3
1.1. Ronjenje na dah.....	4
1.1.1. Povijest ronjenja na dah .....	4
1.1.2. Discipline i rekordi .....	5
1.1.3. Ronilački odgovor.....	6
1.1.4. Nevoljni respiracijski pokreti.....	9
1.1.5. Glosofaringealna insuflacija .....	10
1.2. Centralna hipovolemija .....	11
1.3. Atrijski natriuretski peptid .....	14
1.3.1. Centralni volumen krvi i atrijski natriuretski peptid.....	15
2. CILJEVI I HIPOTEZE .....	16
2.1. Ciljevi istraživanja .....	17
2.2. Hipoteza istraživanja.....	18
3. ISPITANICI I METODE .....	19
3.1. Ispitanici.....	20
3.2. Metode .....	20
3.3. Protokol.....	22
3.3.1. Studija I.....	22
3.3.2. Studija II.....	25
3.3.3. Studija III .....	26
3.4. Statistički postupci .....	27
4. REZULTATI.....	28
4.1. Studija I.....	29
4.2. Studija II.....	35
4.3. Studija III .....	38
5. RASPRAVA .....	45
5.1. Fiziologija plućne hiperinflacije .....	46
5.2. Utjecaj plućnog volumena na srčanu funkciju i arterijski tlak.....	47
5.3. Autonomna živčana aktivnost u plućnoj hiperinflaciji .....	48
5.4. Preraspodjela krvi i centralna hipovolemija.....	49
5.5. Oporavak centralnog volumena krvi.....	51
5.6. Plućno tranzitno vrijeme .....	51

5.7. Utjecaj dobi .....	52
5.8. Atrijski natriuretski peptid u uvjetima plućne hiperinflacije .....	52
5.8.1. Akutna hipoksija .....	54
5.9. Osvrt na metodologiju.....	55
6. ZAKLJUČAK .....	57
6.1. Studija I.....	58
6.2. Studija II.....	58
6.3. Studija III .....	58
7. SAŽETAK .....	59
8. NASLOV I SAŽETAK NA ENGLJESKOM JEZIKU .....	62
9. LITERATURA .....	65
10. ŽIVOTOPIS .....	78

## POPIS KRATICA

AIDA – franc. *Association Internationale pour le Développement de l'Apnée*  
ANP – atrijski natriuretski peptid  
BMI – engl. *body mass index*, indeks tjelesne mase  
CINE – engl. *cine*, prikaz slika u pokretu  
CMAS – franc. *Confédération Mondiale des Activités Subaquatiques*  
CNF – engl. *constant weight without fins*, ronjenje sa konstantnim opterećenjem bez peraja  
CO – engl. *cardiac output*, srčani minutni volumen  
CVP – engl. *central venous pressure*, centralni venski tlak  
CWT – engl. *constant weight*, ronjenje sa konstantnim opterećenjem  
DNF – engl. *dynamic without fins*, dinamika bez peraja  
DYN – engl. *dynamic with fins*, dinamika sa perajama  
EDV – engl. *end-diastolic volume*, volumen na kraju dijastole  
EF – engl. *ejection fraction*, izbačajna frakcija  
ESV – engl. *end-systolic volume*, volumen na kraju sistole  
FIM – engl. *free immersion*, slobodno poniranje  
FRC – engl. *functional residual capacity*, funkcionalni rezidualni kapacitet  
GPI – engl. *glossopharyngeal insufflation*, glosofaringealna insuflacija  
HR – engl. *heart rate*, srčana frekvencija  
IBM – engl. *involuntary breathing movement*, nevoljni respiracijski pokret  
IQR – engl. *interquartile range*, interkvartilni raspon  
LBNP – engl. *lower body negative pressure*  
LV – engl. *left ventricle*, lijeva klijetka  
MAP – engl. *mean arterial pressure*, srednji arterijski tlak  
MR – magnetska rezonancija  
MSNA – engl. *muscle sympathetic nerve activity*, mišićna simpatička živčana aktivnost  
NLT – engl. *no limit*, bez ograničenja  
PaCO<sub>2</sub> – parcijalni tlak ugljičnog dioksida u perifernoj arterijskoj krvi  
PaO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika u perifernoj arterijskoj krvi  
pH – kiselost  
PTT – engl. *pulmonary transit time*, plućno tranzitno vrijeme  
RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav  
RV – engl. *residual volume*, rezidualni volumen

RV– engl. *right ventricle*, desna klijetka

SpO<sub>2</sub> – zasićenost hemoglobina periferne arterijske krvi kisikom

STA – statička apneja

SV– engl. *stroke volume*, udarni volumen

TLC – engl. *total lung capacity*, ukupni plućni kapacitet

VWT– engl. *variable weight*, ronjenje sa promjenjivim opterećenjem



## **1. UVOD**

## 1.1. Ronjenje na dah

### 1.1.1. Povijest ronjenja na dah

Početak povezanosti čovjeka i mora seže u davnu prošlost. Privlačnost dubina dijelom je proizlazila iz potrebe za materijalima poput hrane, spužvi, koralja ili bisera, koji su se iz mora mogli osigurati, a dijelom iz tajanstvenosti mora koje je bilo nadohvat ruke, no ipak nepoznato i neistraženo.

Ronjenje na dah ili apneja je najstariji poznati način ronjenja. Ujedno je najrasprostranjeniji, najjednostavniji ali i najopasniji način ronjenja. Povijest samog ronjenja na dah se proteže tisućljećima unatrag, pretpostavljamo s početkom ljudske civilizacije 7 – 10 000 god. pr. Kr. Najstariji arheološki nalazi koji upućuju na postojanje ronjenja na dah se nalaze na području današnjeg Čilea te na obalama Danske i južne Švedske gdje je cvala Ertebølle kultura iz kamenoga doba (1). Na području Japana i Koreje poznata je 2000 godina stara „Ama“ tradicija, prvi put spomenuta u zapisu koji datira 268. god. pr. Kr. U toj tradiciji su se i muškarci i žene bavili ronjenjem, s tim da su muškarci bili specijalizirani za ribolov, dok su žene sakupljale školjke i morsku travu s morskog dna. Ama žene su stoga posebno zanimljive zbog ponavljanih dubokih zarona koje su izvodile bez posebne opreme (2).

Razvoj ronjenja na dah u 20. stoljeću dijelom počiva na početku sustavnih medicinskih istraživanja koja su urodila napretkom u tumačenju fenomena fiziološke prilagodbe ljudskog tijela okolišnim uvjetima za vrijeme apneje. Prema Boyle-Marriotteovom zakonu, teoretska granica maksimalne dubine je ograničena fiziološkim parametrima, odnosno omjerom ukupnog plućnog kapaciteta (engl. *total lung capacity*, TLC) i rezidualnog volumena (RV) te doseže četrdesetak metara dubine. Pri dubljem zaronu bi prema tome intratorakalni tlak postao manji od okolnog tlaka, što bi moglo dovesti do plućnog edema, krvarenja te alveolarnog kolapsa, odnosno do gnječenja prsnog koša(3). Dotad teoretski „nemoguću“ granicu od 50 m dubine prvi put je dosegnuo Talijan Enzo Maiorca 1962. godine (3).

U godinama koje su uslijedile, fiziološki fenomeni vezani uz ronjenje postali su predmet izučavanja znanstvenika u nadi da će pojasniti kako su teoretski limiti koje je znanost nalagala srušeni. Posebice se ističu istraživanja na američkom ronioncu Robertu Croftu (4) u kojima su opisane razne fiziološke adaptacije čovjeka na dubinu.

## 1.1.2. Discipline i rekordi

Pod internacionalnim pojmom „*freediving*“ podrazumijevamo sportsko bavljenje ronjenjem na dah, usko povezano s natjecateljskim disciplinama u kojima se u jednom dahu postiže maksimalno vrijeme, dubina ili daljina ronjenja. U *freediving* također spadaju natjecateljski i rekreativni podvodni ribolov, podvodna fotografija te podvodni hokej i ragbi. U novije vrijeme opažen je porast zanimanja opće populacije za sve oblike ronjenja, a time i porast rizične populacije nedovoljno educiranih rekreacijskih ronilaca koja je izložena nizu komplikacija koje se mogu razviti tijekom ronjenja, nažalost ponekad čak i sa smrtnim ishodom.

Priznata međunarodna natjecanja u ronjenju na dah odvijaju se pod okriljem dvaju krovnih federacija: CMAS (franc. *Confédération Mondiale des Activités Subaquatiques*) i AIDA (franc. *Association Internationale pour le Développement de l'Apnée*) i uključuju sljedeće discipline:

- a) Bez ograničenja (engl. *no limit*, NLT)

Ronilac zaranja uz pomoć utega, a izranja metodom po svom odabiru, pomoću balona ili ronilačkog prsluka. NLT je disciplina u kojoj se postižu najveće dubine.

- b) Ronjenje sa promjenjivim opterećenjem (engl. *variable weight*, VWT)

Ronilac zaranja nogama prema dolje uz pomoć utega, a izranja vlastitom snagom.

- c) Ronjenje sa konstantnim opterećenjem (engl. *constant weight*, CWT)

Ronilac zaranja i izranja koristeći peraje, monoperaju ili uz pomoć ruku. Nije dozvoljeno povlačenje za konop. CWT je najčešće prakticirana disciplina te je jedna od tri discipline koje se uzimaju u obzir na međunarodnim ekipnim natjecanjima.

- d) Ronjenje sa konstantnim opterećenjem bez peraja (engl. *constant weight without fins*, CNF)

Ronilac zaranja i izranja vlastitom snagom, bez upotrebe potiskujuće opreme i bez povlačenja po konopu. CNF se smatra najtežom natjecateljskom dubinskom disciplinom.

- e) Slobodno poniranje (engl. *free immersion*, FIM)

Ronilac zaranja i izranja povlačeći se po konopu bez korištenja potiskujuće opreme. FIM se smatra lakšom i opuštajućom disciplinom te se često koristi u treningu.

- f) Dinamika sa perajama (engl. *dynamic with fins*, DYN)

DYN se najčešće izvodi u bazenu u kojem se ronilac kreće vodoravno i pokušava preroniti što veću daljinu. Dozvoljena je upotreba peraja, monoperaje ili ruku. DYN se često kombinira sa statičkim disciplinama na bazenskim natjecanjima.

g) Dinamika bez peraja (engl. *dynamic without fins*, DNF)

Ronilac se kreće vodoravno i pokušava preroniti što veću daljinu. Za razliku od DYN, zabranjena je upotreba bilo kakve potiskujuće opreme.

h) Statička apneja (STA)

Ronilac zadržava dah što je duže može moguće, nosa i usta uronjenih pod vodu, dok pluta ili se oslanja na dno bazena. STA je jedna je od tri discipline koje se uzimaju u obzir u međunarodnim ekipnim natjecanjima. Priznaju se izvedbe u bazenu ili na otvorenoj vodi, na primjer u moru, jezeru i sl.

Svjetski rekordi po disciplinama ronjenja su prikazani u Tablici 1.

**Tablica 1.** Svjetski rekordi po disciplinama ronjenja.

Disciplina	Rekord (M)	Rekord (Ž)
CNF	William Trubridge (102 m)	Alessia Zecchini (73 m)
CWT	Alexey Molchanov (130 m)	Alenka Artnik (114 m)
DNF	Mateusz Malina (244 m)	Mirela Kardašević (206 m)
DYN	Giorgos Panagiotakis (300 m) Mateusz Malina (300 m)	Magdalena Solich-Talanda (257 m)
STA	Stephane Mifsud (11 min 35 sec)	Natalia Molchanova (9 min 2 sec)
FIM	Alexey Molchanov (125 m)	Alessia Zecchini (98 m)
VWT	Walid Boudhif (150 m)	Nanja Van Den Broek (130 m)
NLT	Herbert Nitsch (214 m)	Tanya Streeter (160 m)

CNF, engl. *constant weight without fins*, ronjenje sa konstantnim opterećenjem bez peraja; CWT, engl. *constant weight*, ronjenje sa konstantnim opterećenjem; DNF, engl. *dynamic without fins*, dinamika bez peraja; DYN, engl. *dynamic with fins*, dinamika sa perajama; STA, statička apneja; FIM, engl. *free immersion*, slobodno poniranje; VWT, engl. *variable weight*, ronjenje sa promjenjivim opterećenjem; NLT, engl. *no limit*, bez ograničenja. Izvor: <https://www.aidainternational.org/worldrecords>.

### 1.1.3. Ronilački odgovor

Apneja se definira kao voljno ili refleksno zadržavanje daha (npr. pri uranjanju lica u vodu) koje možemo podijeliti na dvije faze (5). U prvoj, „mirnoj“ fazi suprimirani su pokreti respiracijskih mišića. Zatim se u fiziološkoj točki prijeloma javlja prva nevoljna kontrakcija dijafragme ili tzv. nevoljni respiracijski pokret (engl. *involuntary breathing movement*, IBM) te označava početak druge, „borbene“ faze držanja daha. Ovu fazu karakterizira daljnji porast

parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida u arterijskoj krvi ( $\text{PaCO}_2$ ) i rastući poriv za udahom (6, 7).

Manjak kisika i u vrlo kratkom periodu može biti iznimno opasan. Glavna fiziološka adaptacija koja dopušta sisavcima produljeni boravak u uvjetima bez kisika, odnosno u vodi, je ronilački odgovor, a uključuje prilagodbe u živčanom, krvožilnom i dišnom sustavu. U ronilačkom odgovoru susrećemo jedinstvenu kombinaciju istovremene aktivacije simpatičkog i parasimpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava.

Primarna uloga ronilačkog odgovora jest sprječavanje asfiksije, odnosno smanjenje potrošnje kisika te preusmjeravanje krvi u vitalne organe i očuvanje moždanog protoka (8). Ronilački odgovor aktivira niz mehanizama i postaje sve izraženiji s trajanjem uronjenosti u vodu. U izazivanju ronilačkog refleksa sudjeluju kožni receptori za hladnoću na licu, karotidni kemoreceptori, baroreceptori, plućni receptori na istežanje i atrijski receptori(9).

Ključna komponenta u razvoju ronilačkog odgovora je prestanak disanja. Sama apneja je dovoljna za izazivanje ronilačkog refleksa, no uparena sa stimulacijom receptora na koži lica dovodi do jačeg odgovora (9). Direktni kontakt vode na lice, posebice hladne, potiče ronilački odgovor stimulirajući kožne receptore na licu koju inervira oftalmička grana trigeminalnog živca. Podraživanje trigeminalnog živca uzrokuje inhibiciju respiracije te ekscitaciju vazomotornog centra i srčanih vagalnih motoneurona (10). Čak i bez apneje, srčana frekvencija (engl. *heart rate*, HR) će usporiti kao odgovor na uranjanje lica u hladnu vodu.

Primarna mjesta detekcije hipoksije u ljudskom tijelu su periferni kemoreceptori odnosno karotidna i aortna tjelešca. Postepeni razvoj hipoksije i hiperkapnije koji nastaje tijekom apneje stimulira ove kemoreceptore koji su posebno osjetljivi na pad parcijalnog tlaka kisika u krvi ( $\text{PaO}_2$ ). Karotidno tjelešce se nalazi u blizini račvišta karotidne arterije gdje detektira i odgovara na hipoksiju te održava arterijski pH (11). Aortna tjelešca su smještena u luku aorte i osjetljiva su na promjene u koncentraciji  $\text{O}_2$  u arterijskoj krvi. Stimulacija kemoreceptora hipoksijom dovodi do bradikardije, vazokonstrikcije i pojačane sekrecije nadbubrežnih kateholamina. Ronilački odgovor se može izazvati i nakon hiperventilacije 100%  $\text{O}_2$ , no hipoksični stimulus ga dodatno naglašava (12).

Arterijski baroreceptori su smješteni u stijenci unutarnje karotide, na račvanju karotidne arterije te u luku aorte. Može ih stimulirati rastežanje stijenke, nakon čega odašilju aferentne impulse glosofaringealnim živcem i vagusom (11). Ekstremna periferna vazokonstrikcija uzrokuje jaki porast arterijskog tlaka, čak i do 280/200 mmHg. Stimulirani arterijski baroreceptori uzrokuju daljnji pad HR(13).

Respiratorni ciklus znatno utječe na kontrolu HR i uvelike ovisi o integritetu vagusa. Pri normalnom disanju javlja se respiratorna sinus aritmija, u kojoj HR ubrzava u inspiriju s inhibicijom parasimpatikusa, a usporava u ekspiriju s jačanjem parasimpatikusa (11). Tijekom ronjenja, smanjena aktivnost plućnih receptora na istežanje sudjeluje u razvoju bradikardije.

Atrijski receptori na istežanje su niskotlačni baroreceptori smješteni u srčanim pretklijetkama. Ovi receptori odgovaraju na promjene u atrijskom tlaku i volumenu (14). Njihova aktivnost je dakle ovisna o punjenju atrijske, odnosno o volumenu krvi, zbog čega se nekad nazivaju volumnim receptorima. Pri smanjenom centralnom venskom tlaku (engl. *central venous pressure, CVP*), te smanjenom punjenju atrijske do kojeg dolazi tijekom držanja daha, atrijski receptori pridonose razvoju bradikardije.

Mjesto integracije navedenih aferentnih signala iz receptora je *nucleus tractus solitarius* u produljenoj moždini koji utječe na parasimpatički, vazomotorni i respiratorni centar u produljenoj moždini i ponsu.

Ronilački odgovor uključuje bradikardiju, selektivnu perifernu vazokonstrikciju, smanjen dotok krvi u perifernu kapilarnu mrežu te povećanu simpatičku aktivaciju na periferiji (9).

Scholander je prvi opisao komponentu bradikardije u iskusnih ronilaca biserja kada je primijetio da je njihova HR tijekom zarona pala na 50 % početne vrijednosti (15). Bradikardija smanjuje potrebu miokarda za kisikom, time pridonoseći održavanju razine kisika u krvi. Bradikardija u ronilačkom odgovoru se može javiti trenutno ili progresivno u par otkucaja nakon prestanka disanja (16). Pri izraženoj bradikardiji nije neobična pojava aritmije (17), koja se češće javlja tijekom zarona u hladnoj vodi (16). Srčani minutni volumen (engl. *cardiac output, CO*) se smanjuje kao rezultat bradikardije i povišenog intratorakalnog tlaka koji smanjuje venski priljev i udarni volumen (engl. *stroke volume, SV*)(8).

Preraspodjela krvotoka na periferiji je posredovana simpatičkom vazokonstrikcijom koja se odvija u specifičnim dijelovima tijela, ponajviše u probavnom sustavu, koži i neaktivnom skeletnom mišićju (18-20). Jaka vazokonstrikcija perifernih i visceralnih krvnih žila smanjuje potrošnju kisika i pridonosi njegovom očuvanju za tkiva koja su iznimno osjetljiva na hipoksiju, kao što je moždano tkivo (10). Povišeni protok krvi kroz karotidnu arteriju, kao i smanjenje protoka krvi u koži upućuju na preraspodjelu krvotoka iz periferne cirkulacije u moždanu cirkulaciju (21, 22). Pojačana simpatička vazomotorna aktivnost dovodi do jake vazokonstrikcije intramuskularnih i dermalnih krvnih žila, time povećavajući otpor protoku krvi. Uz povišeni otpor arterijski tlak se može dramatično povisiti (17), što je još izraženije tijekom zadržavanja daha na zraku u odnosu na zadržavanje daha u vodi (15).

Aktivna kontrakcija slezene također predstavlja dio ronilačkog odgovora (23). Slezena predstavlja rezervoar eritrocita koji se može kontrahirati te ispustiti značajnu količinu eritrocita kada za to postoji potreba, npr. tijekom apneje ili u teškoj hipoksiji. Pretpostavlja se da kontrakcija slezene pomaže u produljivanju ponavljanih apneja i ima svoju ulogu u trenažnom procesu (23, 24).

Tijekom apneje organizam se sve više oslanja na anaerobni metabolizam što se vidi po povišenoj koncentraciji laktata u plazmi nakon apneje (25).

Ronilački eksperimenti na ljudima mogu se izvoditi u suhim laboratorijskim uvjetima ili u vodi. Kao što je već navedeno, ronilački odgovor je izraženiji kada postoji stimulus imerzije lica u vodu. Zbog toga je pri zadržavanju daha na suhom osjetno teže izvesti maksimalnu apneju. Kada se čovjek nalazi uronjen u vodu do vrata, pritisak oko prsnog koša komprimira abdomen i pluća, slično kao kod disanja pod negativnim tlakom te se ekspiratorni rezervni volumen može smanjiti na 70 % početnog (20). Disanje u vodi zahtijeva veći rad respiratornih mišića (26). U vodi je smanjen gravitacijski učinak na krvne žile, stoga je povećan dotok krvi s periferije u srce te Starlingovim mehanizmom raste i SV. Velike krvne žile na periferiji su komprimirane, raste venski priljev i SV te dolazi do porasta krvnog tlaka i refleksne bradikardije. Rastezanje stijenke atrijske stimulira volumske receptore u atriju i smanjuje sekreciju renina, angiotenzina i aldosterona (20).

#### **1.1.4. Nevoljni respiracijski pokreti**

IBM-ovi koji obilježavaju drugu, borbenu, fazu apneje povećavaju negativnost intratorakalnog tlaka (27) i venski priljev krvi kroz donju šuplju venu. Borbena faza se nastavlja sve do konačne točke prijeloma kada voljno susprezanje udaha više nije moguće, glotis se otvara i događa se inspirij.

Ne postoji jedinstveni prag kemoreceptora za  $\text{PaO}_2$  i  $\text{PaCO}_2$  koji signalizira pojavu IBM-ova, već on ovisi o međudnosu  $\text{PaO}_2$  i  $\text{PaCO}_2$ .  $\text{PaO}_2$  manji od 18 kPa (135 mmHg) modulira učinak  $\text{PaCO}_2$  na pojavu IBM-ova. Pri višem  $\text{PaO}_2$ , IBM-ovi se javljaju kada  $\text{PaCO}_2$  dosegne relativno konstantnu vrijednost od 6.5 kPa (49 mmHg) (7).

Opskrba mozga kisikom ostaje očuvana tijekom cijele apneje, zahvaljujući povećanom moždanom protoku, u čemu ulogu imaju i IBM-ovi. Prvenstveno, hipoksija uzrokuje cerebralnu vazodilataciju i povećava moždani protok krvi, kao i hiperkapnija. U prolongiranoj apneji ta dva faktora zajedno stvaraju jaki stimulus za dilataciju krvnih žila u mozgu (28). Snažna hipoksija koja nastaje u maksimalnoj apneji dakle ne dovodi do moždane hipoksije,

odnosno moždana hipoksija nije faktor koji dovodi do prekida apneje (29). Nadalje, IBM-ovi dovode do simultanih fluktuacija moždanog oksigeniranog hemoglobina zbog povećanja venskog priljeva i arterijskog tlaka. IBM-ovi dakle, udruženo s perifernom vazokonstrikcijom i centralizacijom krvnog volumena te moždanom vazodilatacijom, održavaju primjerenu oksigenaciju mozga tijekom druge faze apneje.

S trajanjem apneje razvija se progresivna arterijska hipoksemija i hiperkapnija. Iskusni roniodi na dah dugotrajnim treningom razvijaju sposobnost za specifičnu prilagodbu koja im omogućava produljenu apneju. U usporedbi s kontrolnom skupinom, iskusni roniodi na dah podnose jaču hipoksiju i hiperkapniju (30). Pretpostavlja se da roniodi redovno izloženi dugim apnejama razvijaju smanjenu kemosenzitivnost na hipoksiju i hiperkapniju te da imaju jači kardiovaskularni ronilački odgovor koji im omogućava dulju apneju(31).

### **1.1.5. Glosfaringealna insuflacija**

Roniodi na dah koji se izlažu produljenom boravku pod vodom nalaze se pod rizikom od pojave hipoksije, nesvjestice i utapanja. Kako bi produžili boravak pod vodom roniodi se koriste raznim tehnikama, od kojih je najvažnija glosfaringealna insuflacija (engl. *glossopharyngeal insufflation*, GPI). Pomoću ove tehnike, moguće je dosegnuti volumen pluća koji nadilazi TLC, u svrhu postizanja što dubljeg zarona u što duljem trajanju. GPI je prvi put korištena kod pacijenata s poliomijelitisom 1951. godine, kako bi im se poboljšao vitalni kapacitet te omogućila što kraća upotreba respiratora (32). Tehnika se izvodi tako da se pri maksimalnom udahu zrak ubacuje u usta i ždrijelo te „pakira“ u pluća. Nepčana resica se podiže, grkljan se otvara te se pomakom jezika omogućuje ubacivanje zraka u dušnik. Elitni roniodi na dah mogu na ovaj način dosegnuti volumen zraka u plućima i do tri litre povrh TLC-a (33). Pri ronjenju u velikim dubinama, kao i pri izronu, roniodi se izlažu opasnosti nastanka barotraume, ozljede tkiva uzrokovane razlikom između tlaka u organu ili tkivu i vanjskog tlaka. GPI osigurava roniodu dodatnu količinu zraka za izjednačavanje tlaka unutar plinom ispunjenih prostora u tijelu s atmosferskim tlakom, time sprječavajući razvoj barotraume uha, sinusa ili pluća (34). Osim toga, GPI osigurava i dodatnu zalihu kisika što pogoduje duljem trajanju apneje (35).

Plućni i kardiovaskularni sustav su isprepleteni i zajedno omogućuju primjerenu oksigenaciju perifernog tkiva. Promjene u srčanoj fiziologiji utječu na funkciju pluća, a jednako tako promjene u plućnoj fiziologiji utječu na srčanu funkciju (36). Uzajamno djelovanje srca i pluća je prvi put prepoznato 1733. god. kada je uočeno da se krvni tlak u



zdravih ljudi smanjuje pri spontanom inspiriju. Ventilacija, bilo spontana ili mehanička, uzrokuje promjene u intrapleuralnom i intratorakalnom tlaku te plućnom volumenu, što utječe na ključne odrednice kardiovaskularne funkcije, kao što su punjenje pretkljetki (volumno opterećenje), pražnjenje kljetki (tlačno opterećenje) i HR. Pri spontanom inspiriju, intrapleuralni tlak je negativan. Smanjenje u intrapleuralnom i intratorakalnom tlaku se prenosi na desni atrij te tlak u desnom atriju postaje negativniji. Punjenje desne kljetke je, dakle, obrnuto proporcionalno intratorakalnom tlaku. Negativni intratorakalni tlak u inspiriju povećava venski priljev krvi u desni ventrikul, dok se obrnuto odvija tijekom ekspirija.

GPI dovodi do značajnijih hemodinamskih promjena u prvoj fazi držanja daha u usporedbi s apnejom bez GPI (37-39), što upućuje na mogućnost razvoja neželjenih kardiovaskularnih događaja. GPI uzrokuje povišenje intratorakalnog tlaka (38) i kompresiju intratorakalnih krvnih žila. Time dolazi do smanjenja venskog priljeva, što posljedično smanjuje SV. Istovremeno, zbog izrazitog povećanja volumena pluća, volumen srca se značajno smanjuje (34, 40, 41). U slučaju da se SV smanji ispod kritične vrijednosti, u konačnici se može razviti simptomatska hipotenzija ili sinkopa. U usporedbi s apnejom bez plućne hiperinflacije, GPI rezultira većom hipotenzijom te izraženijim padom moždanog protoka (38, 39, 42) u prvoj fazi apneje. Kompenzacijski odgovor organizma koji nastaje uslijed plućne hiperinflacije nije u potpunosti razjašnjen.

Prema Boyle-Mariotteovom zakonu pri konstantnoj temperaturi su tlak i volumen plina obrnuto razmjerni u zatvorenom plinskom sustavu. Dakle, porast okolnog tlaka predstavlja značajan problem ronocima na dah budući da nesavitljivost prsnog koša sprječava deformaciju do koje bi inače došlo zbog smanjenog volumena plina. Barotrauma s akutnom hemoptizom (iskašljavanjem krvavog sadržaja) je stoga moguća posljedica. Glosofaringealno disanje, insuflacija i eksuflacija se koriste u sprječavanju kompresije pluća i dozvoljavaju izjednačavanje tlaka u šupljinama. Međutim, i sama tehnika GPI, pogotovo ako se izvodi u suhim uvjetima, može dovesti do dramatičnog porasta intratorakalnog tlaka koji inducira plućnu barotraumu i može doprinijeti razvoju dugoročnih štetnih promjena plućne funkcije (43).

## **1.2. Centralna hipovolemija**

U kliničkom radu liječnici se često susreću s izazovom identifikacije i korekcije fizioloških poremećaja kao što je hipovolemija prije nego se razvije puna patofiziologija šoka (44). Apsolutna hipovolemija podrazumijeva smanjenje ukupnog cirkulirajućeg volumena

krvi, do kojeg može doći bilo zbog gubitka krvi ili gubitka plazme. S druge strane relativna hipovolemija označava neprimjerenu raspodjelu volumena krvi, odnosno pomak krvi u periferne vaskularne odjeljke.

U biološkim sustavima promjena jedne varijable nerijetko utječe na cjelokupni organizam i pokreće kaskadu kompenzacijskih mehanizama u svrhu očuvanja ravnoteže. Fiziološki odgovor na smanjenje volumena krvi je kompleksan i dinamičan proces.

Smanjena opskrba tkiva kisikom aktivira kompenzacijske mehanizme (45), za početak ekstrakciju većeg postotka dostavljenog kisika. Nadalje, smanjeni intravaskularni volumen i krvni tlak registriraju baroreceptori, što dovodi do simpatičke aktivacije te posljedične tahikardije i selektivne vazokonstrukcije u svrhu krvne opskrbe srca i mozga. Kateholamini se oslobađaju iz neurona simpatičkog živčanog sustava (uključujući srž nadbubrežne žlijezde) i stimuliraju adrenergičke alfa receptore koji potiču konstrikciju glatkog mišićja krvnih žila i povećavaju ukupni periferni otpor. Smanjen venski priljev, odnosno smanjeno volumno opterećenje desne klijetke, dovodi do smanjenog SV-a. Ne kompenzira li se pad SV-a povećanjem HR, CO se smanjuje. Kateholamini djeluju inotropno i kronotropno na srce u svrhu popravljivanja perfuzijskog tlaka. S pogoršanjem hipovolemije, smanjuje se glomerularna filtracija i aktivira renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS). Krajnji produkt RAAS sustava je angiotenzin II, snažni vazokonstriktor koji djeluje na glatko krvožilno mišićje. Aldosteron (iz nadbubrežne žlijezde) i antidiuretski hormon (iz hipofize) se otpuštaju da povećaju reapsorpciju tekućine. Uz normalnu srčanu funkciju, krvni tlak predstavlja dinamičku poveznicu između intravaskularnog volumena i ukupnog krvožilnog otpora. Kako se intravaskularni volumen smanjuje tako vaskularni tonus raste da bi održao primjerenu perfuziju perifernih tkiva. Ako nedovoljna perfuzija organa potraje dovoljno dugo razvija se šok, aerobni metabolizam se više ne može održati i nastaje posljedično oštećenje i smrt stanica (46).

Upravo sposobnost organizma da kompenzira hipovolemično stanje predstavlja najveći izazov u prepoznavanju gubitka krvi. Zahvaljujući kompenzacijskim mehanizmima, organizam može izgledati normovolemično sve dok se navedeni mehanizmi ne iscrpe. Nažalost, u trenutku iscrpljivanja kompenzacijskih mehanizama često već postoji značajno metaboličko oštećenje organizma. Kliničar dakle mora dokučiti volumni status bolesnika. Pravovremena dijagnoza hipovolemije smanjuje izgleda perioperativnog morbiditeta i mortaliteta (46). Dijagnoza hipovolemije može biti očita u određenim kliničkim situacijama vidljivog krvarenja ili nedvosmislenog laboratorijskog nalaza. Međutim, kod pacijenata koji pate od više komorbiditeta te onih koji imaju subakutne ozljede ili skriveno unutarnje

krvarenje, suptilni znaci hipovolemije mogu proći nezapaženo i izmaknuti dijagnozi. U usporedbi s mjerama intravaskularnog volumena transezofagealnim ultrazvukom, liječnici točno procjene volumni status bolesnika u samo 30 % slučajeva (47).

Na prokrvljenost tkiva utječe niz hemodinamskih varijabli kao što su HR, snaga srčane kontrakcije, intravaskularni volumen i ukupni krvožilni otpor. Direktno mjerenje prokrvljenosti vitalnih tkiva je često neizvedivo zbog mogućnosti razvoja neželjenih ishoda kao što su trauma ili nozokomijalne infekcije (46). Stoga pristupamo indirektnim ili posrednim mjerama, za koje pretpostavljamo da točno odražavaju fiziološku funkciju koju želimo mjeriti.

Dijagnoza hipovolemije se postavlja klinički na znakovima nedovoljne prokrvljenosti tkiva (oligurija, hipotenzija, promijenjen mentalni status i periferna cijanoza) i znakovima aktivacije kompenzacijskih mehanizama (tahikardija, tahipneja i znojenje). Perfuzija se tipično procjenjuje preko krvnog tlaka budući da je oksigenacija tkiva ovisna o prokrvljenosti tkiva. Međutim, normalni arterijski krvni tlak ne podrazumijeva uvijek adekvatnu perfuziju tkiva. Bolesnik može biti normotenzivan usprkos hipovolemiji zbog aktivacije simpatičkog živčanog sustava koji uzrokuje vazokonstrikciju. Porast HR se smatra klasičnim simptomom hipovolemije, no tahikardija je kasni znak gubitka volumena krvi i kao takva nije učinkovita mjera. Nalaz oligurije također nije dovoljno osjetljiv u detekciji rane hipoperfuzije i hipovolemije (48).

Hipovolemija se nadalje može dijagnosticirati mjerenjem CVP-a. CVP je srednji tlak u gornjoj šupljoj veni, za koji se smatra da odražava tlak u desnoj klijetki na kraju diastole. CVP se smatra pokazateljem cirkulirajućeg volumena krvi tj. predopterećenja ili volumnog opterećenja desne klijetke (49). Ova pretpostavka je upitna s obzirom na mnoge fiziološke uvjete i čimbenike koji mogu utjecati na mjeru CVP-a (50). Hipovolemiju potvrđuje CVP <5 mmHg (<0,66 kPa ili <7 cm H<sub>2</sub>O), no treba imati na umu da CVP može biti povišen u hipovolemičnih bolesnika koji otprije imaju plućnu hipertenziju. Osim što je CVP invazivna mjera, kardiovaskularni kompenzacijski mehanizmi koji su aktivni tijekom hipovolemije mogu lažno podići CVP djelujući na ukupni periferni otpor i time povećavajući venski priljev u desno srce. Pored toga, terapijske intervencije kao što su mehanička ventilacija mijenjaju intraoperativno mjerenje CVP-a. Za procjenu hipovolemije koristi se i šok indeks, omjer HR i sistoličkog tlaka, pri čemu se omjer veći od 0.7 smatra abnormalnim. Procjena volumnog statusa transezofagealnim ultrazvukom se smatra uspješnom metodom koja je učinkovita u dijagnozi i praćenju hipovolemije, no zahtijeva visoku tehničku osposobljenost osoblja i ovisi o subjektivnoj procjeni kliničara. Pored toga, ova metoda nije praktična za rutinsku upotrebu.

Intravenska nadoknada tekućine pacijentu u zatajenju cirkulacije može dovesti do povećanog srčanog izbačaja i poboljšane perfuzije perifernih tkiva. No bez podataka o volumnom statusu bolesnika, posebice o centralnom volumenu krvi, infuzija tekućine može povećati tlak u lijevoj klijetki na kraju dijasole i dovesti do pogoršanja plućnog edema (51-53).

### **1.3. Atrijski natriuretski peptid**

1980.-ih godina napravljen je niz studija potaknut izvještajem de Bolda o hipotenzivnim učincima ekstrakta pretklijetke (54). Ovaj jaki natriuretski i diuretski učinak je pripisan faktoru nazvanom atrijski natriuretski peptid (ANP). ANP je srčani hormon koji se smatra jednim od ključnih čimbenika u akutnoj i kroničnoj regulaciji ravnoteže tjelesnih tekućina. S otkrićem ANP-a, utemeljila se spoznaja o srcu koje djeluje ne samo kao pumpa već svojim endokrinim djelovanjem sudjeluje u održavanju adekvatnog krvnog tlaka, ravnoteži elektrolita i tjelesnih tekućina.

Pri GPI dolazi do kompresije intratorakalnih krvnih žila, smanjenog venskog priljeva, smanjenog SV-a i smanjenog volumena srca. Centralna hipovolemija, smanjeni volumen srca, odnosno smanjeni volumen srčanih pretklijetki bi mogao utjecati na razinu ANP-a u krvi.

ANP se sintetizira i pohranjuje primarno u atrijskim miocitima (55, 56). Osim toga, može ga se pronaći u manjim koncentracijama u normalnom tkivu klijetki te u tkivima van srca, kao što su aorta, plućno tkivo i mozak (57).

Najvažniji podražaji za ekspresiju i otpuštanje ANP-a iz atrijskih miocita su povišeni intraatrijski tlak (58) i mehaničko rastezanje atrijske stijenke uzrokovano povišenim intravaskularnim volumenom (59-61). Pored toga kao podražaj za otpuštanje ANP-a navodi se i hipoksija (62).

ANP potiče natriurezu i diurezu u bubregu, suprimira RAAS(63) te opušta glatko mišićje krvnih žila, čime štiti organizam od volumnog preopterećenja (64). Time ANP predstavlja brzi odgovor na promjene u volumenu krvi (61). Iako studije u kojima se koristi velika doza sintetskog ANP-a jasno ukazuju na jaka natriuretska i hipotenzivna svojstva ANP-a te njegovu sposobnost da nadvlada RAAS, regulacija lučenja endogenog ANP-a u fiziološkim uvjetima te uloga ANP-a u kompleksnom sustavu normalne regulacije tjelesne tekućine i tlaka nije toliko jednoznačna. Neovisno o sistemskom hipotenzivnom djelovanju, ANP autokrinim i parakrinim djelovanjem ima pleiotropni učinak na kardiovaskularni sustav te je zabilježeno da smanjuje srčano remodeliranje (65, 66).

Koncentracija endogenog ANP-a je povišena u nizu patoloških stanja uključujući srčano zatajenje, ishemijsku srčanu bolest (67), kronično bubrežno zatajenje (68), srčanu aritmiju i plućnu hipertenziju(69-72). Infuzija ANP-a u količini sličnoj kakva je prisutna kod pacijenata sa cirkulacijskim bolestima značajno povećava izlučivanje natrija i inhibira sve komponente RAAS. U ispitanika koji su imali smanjeni unos soli natriuretska svojstva ANP-a su smanjena (73). Pored toga, ANP ima inhibicijsko djelovanje na simpatički sustav: pojačava vagalnu aktivnost i smanjuje simpatički tonus.

### **1.3.1. Centralni volumen krvi i atrijski natriuretski peptid**

Plazmatski ANP raste u uvjetima povećanog punjenja atrijske atrijske tijekom tjeleovježbe, pri uronjenosti u vodu ili pri volumnoj ekspanziji. S druge strane, plazmatski ANP se smanjuje u uvjetima smanjenog centralnog volumena krvi.

Promjene u položaju tijela su, zbog utjecaja gravitacije na organizam, povezane s promjenama u CVP-u i volumenu atrijske. Test na nagibnom stolu (engl. *tilt table test*) je pretraga kojom se u kontroliranim laboratorijskim uvjetima oponašaju uvjeti produljenog stajanja koji potiču refleksnu sinkopu. Plazmatski ANP se smanjuje u testu na nagibnom stolu ili u promjeni položaja iz sjedećeg u stojeći pri čemu se smanjuje centralni volumen krvi (74, 75). ANP se smanjuje i tijekom LBNP (engl. *lower body negative pressure*), istraživačke tehnike kojom se simulira gravitacijski podražaj, oponašaju uvjeti krvarenja te istražuje fiziološki odgovor na ortostazu (76).

ANP se stvara u atrijskim miocitima i najveću koncentraciju doseže u koronarnom sinusu. Koncentracija ANP-a u plućnoj arteriji je slična koncentraciji u aorti, s tim da je plućna arterio-venska razlika zanemariva (56, 77). Koncentracija ANP-a u zdravih pojedinaca iznosi 16 pg/mL dok je u pacijenata sa srčanim zatajenjem ta koncentracija 10-1000 puta veća (78, 79). Eliminacija ANP-a iz plazme je brza i usporediva s drugim peptidnim hormonima. Vrijeme poluraspada ANP-a iznosi 2-3 minute u zdravih pojedinaca (80, 81). Odstranjivanje ANP-a iz cirkulacije se odvija u ponajviše u bubregu, zatim u jetri i plućima (82, 83).

Plazmatska koncentracija ANP-a dakle korelira s atrijskom distenzijom što dozvoljava indirektnu procjenu centralnog volumena krvi. Indirektna i jednostavna procjena centralnog volumena krvi iz venske krvi bi bila dragocjena u slučajevima sumnje na centralnu hipovolemiju. Nije poznato može li se ANP iz venske krvi koristiti kao pokazatelj akutnih promjena centralnog volumena krvi.

## **2. CILJEVI I HIPOTEZA**

Koristeći tehniku GPI, elitni ronionci na dah postižu plućnu hiperinflaciju koja dovodi do porasta intratorakalnog tlaka i posljedično smanjenog priljeva venske krvi u srce te kompresije srca. CO se time bitno smanjuje, što rezultira smanjenjem prokrvljenosti mozga i ostatka tijela. Nije poznata točna količina krvi koja se preraspodjeljuje nakon GPI te gdje se ona nakuplja. Promjene u centralnom volumenu krvi koreliraju s promjenama u razini arterijskog ANP-a. Nije poznato dolazi li do promjene u razini venskog ANP-a kao rezultat kompresije atrijske priilikom GPI u ronilaca na dah. Istraživanje je podijeljeno u tri zasebne studije.

## 2.1. Ciljevi istraživanja

Cilj istraživanja studije I je ustanoviti gdje se preraspodjeljuje krv koja se pri GPI istisne iz prsnog koša koristeći sljedeća mjerenja:

1. Kontinuirano mjerenje hemodinamskih parametara: srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*, MAP), HR, SV i CO;
2. Procjena promjera velikih arterija i vena (brahijalna, zajednička karotidna arterija, jugularna vena) u prvoj fazi apneje nakon GPI pomoću ultrazvuka. Dinamika preraspodjele krvi će se procijeniti praćenjem promjera femoralne vene tijekom obje faze apneje;
3. Mjere dimenzija pluća, srčanih klijetki te gornje i donje šuplje vene i jetrene vene u prvoj fazi držanja daha nakon GPI;
4. Procjena nakupljanja tekućine u koži i skeletnim mišićima pomoću električne impedancije.

Cilj istraživanja studije II je odrediti količinu krvi koja se gubi iz centralnog volumena krvi te čimbenike koji bi mogli utjecati na njenu preraspodjelu u prvoj fazi držanja daha nakon GPI, koristeći sljedeća mjerenja:

1. Pomoću magnetske rezonancije (MR) uz intravensku primjenu gadolinijskog kontrasta odrediti plućno tranzitno vrijeme (engl. *pulmonary transit time*, PTT), volumen krvi u plućnim krvnim žilama te centralni volumen krvi prije i tijekom držanja daha uz GPI;
2. Ispitati korelira li gubitak krvi iz plućnog i centralnog krvotoka sa razinom plućne hiperinflacije, dobi, godinama bavljenja ronjenjem na dah, srčanom funkcijom i CO;
3. Odrediti korelira li PTT sa srčanom funkcijom.

Cilj istraživanja studije III je ispitati utjecaj plućne hiperinflacije na razinu ANP-a ovisno o različitim stupnjevima plućne hiperinflacije koristeći sljedeća mjerenja:

1. Mjere dimenzija pluća i desne pretklijetke u prvoj fazi držanja daha pri različitim stupnjevima plućne hiperinflacije;
2. Odrediti vensku koncentraciju ANP-a te korelira li ANP s promjenama u volumenu atrijske krvi.

## **2.2. Hipoteza istraživanja**

GPI uzrokuje preraspodjelu krvi, tj. dovodi do smanjenja plućnog i centralnog volumena krvi te uzrokuje smanjenje ANP-a u venskoj krvi.



### **3. ISPITANICI I METODE**

### 3.1. Ispitanici

Ispitanici su bili profesionalni ronionci na dah koji redovito sudjeluju u natjecateljskim disciplinama ronjenja na dah, prvenstveno statičkoj i dinamičkoj apneji. U istraživanje su uključene odrasle osobe, nepušači, od 18 do 55 godina starosti. Svi su ispitanici za vrijeme istraživanja bili zdravi, nisu uzimali lijekove te su bili bez težih ozljeda ili bolesti u anamnestičkim podacima.

Uzevši u obzir ograničeni broj dostupnih vrhunskih ronilaca na dah, u istraživanje smo uključili ovisno o studiji 7-13 ispitanika.

Kriteriji isključenja su bili trudnoća, klaustrofobija, oštećena bubrežna funkcija (glomerularna filtracija  $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ), implantiran feromagnetni materijal, srčani elektrostimulator ili srčani defibrilator.

Istraživanja su provedena u laboratoriju Zavoda za integrativnu fiziologiju pri Medicinskom fakultetu u Splitu te na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

Postupci korišteni u istraživanjima prethodno su odobreni od strane Etičkog povjerenstva za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, u sklopu HRZZ projekta (IP-09-2014) *Cerebrovaskularna regulacija tijekom apneje kod elitnih ronilaca na dah (CEREBROFLOW)* voditelja prof. Željka Dujića. Istraživanje je dio HRZZ programa *Projekt razvoja karijere mladih istraživača – izobrazba novih doktora znanosti*.

Svi istraživački postupci bili su u skladu s Helsinškom deklaracijom o postupanju s ljudima tijekom istraživanja. Svaki pojedinačni postupak i mogući rizik u potpunosti je objašnjen svakom ispitaniku, kao i mogućnost da u svakom trenutku bez posljedica mogu napustiti istraživanje. Svi ispitanici su morali pročitati i potpisati obrazac o informiranom pristanku za sudjelovanje u znanstvenom istraživanju.

### 3.2. Metode

Istraživanja su izvedena koristeći uhodane metode laboratorija Zavoda za integrativnu fiziologiju.

#### a) Anamneza

Istraživanje je započeto prikupljanjem anamnestičkih podataka ispitanika. Ispitano je postojanje pratećih bolesti i eventualno uzimanje lijekova.

#### b) Antropometrija

Svakom ispitaniku je na analitičkoj vagi izmjerena tjelesna težina a pomoću visinomjera određena tjelesna visina. Na osnovi dobivenih podataka izračunat je indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) kao masa izražena u kilogramima, podijeljena s kvadratom visine izražene u metrima.

c) Procjena plućne funkcije

Ispitanicima je napravljeno spirometrijsko testiranje u stojećem položaju, sukladno preporukama Američkog torakalnog društva (84). Za izvođenje dinamičke spirometrije koristio se uređaj Quark PFT (Cosmed, Rim, Italija). Spirometrijom smo odredili plućne volumene i kapacitete te protok zraka kroz dišne putove. Postupak se izveo puhanjem kroz usnik u stojećem položaju uz instrukcije ispitivača. Test je izveden triput zaredom kako bi se postigla veća točnost rezultata. Dobivene vrijednosti su uspoređene s referentnim vrijednostima ovisno o spolu, dobi, visini, težini i pušačkom stažu te izražene u postotku ostvarivanja predviđenih vrijednosti.

d) Mjere volumena pluća i srčanih komora

Ispitanicima su uzete mjere volumena pluća i srčanih komora pomoću MR. Mjerenja su izvedena uređajem jačine 1.5 T (Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Njemačka) u ležećem položaju ispitanika. Na prsni koš ispitanika su nalijepljene elektrode za snimanje EKG-a te zavojnice koje služe za pojačanje signala. Ispitanici su bili opremljeni slušalicama i mikrofonom koji omogućavaju kontinuiranu komunikaciju sa osobljem u susjednoj sobi. Ispitanici su prema uputama osoblja ovisno o studiji izvodili protokole držanja daha.

e) Hemodinamski parametri

Za kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka i bilježenje HR, SV i CO koristila se digitalna fotopletizmografija (Finapres NOVA, Finapres Medical Systems, Amsterdam, Nizozemska). Mjereći valna svojstva arterijskog pulsa zabilježenog u manžeti postavljenoj na prst ispitanika, kontinuirano su bilježene promjene u vrijednosti SV primjenom unaprijedne Wesselingove metode (Modelflow program (85)) prema kojoj je SV izračunat integrirajući površinu ispod krivulje arterijskog tlaka pulsa u njegovoj sistoličkoj fazi. CO je izračunat kao umnožak SV i HR. Signali iz uređaja su se povezali na analogno-digitalni pretvarač (Powerlab, ADInstruments Pty Ltd, New South Wales, Australija).

f) Pulsna oksimetrija

Transkutano je mjerena zasićenost hemoglobina periferne krvi kisikom ( $SpO_2$ , %), pri čemu je senzor pulsno oksimetra stavljen na jagodicu prsta lijeve ruke. Korišten je uređaj Poet II (Criticare Systems, Waukesha, WI, USA).

g) Uzorci krvi

Iskusni laboratorijski tehničar je postavio intravensku kanilu u kubitalnu venu za primjenu gadolinijskog kontrasta u studiji II ili za uzimanje uzoraka krvi u studiji III. Ispitanici su upozoreni da nas obavijeste ako misle da su imali alergijsku reakciju na MR kontrast ili bubrežnu bolest.

h) Neinvazivni prikaz krvnih žila

Ultrazvukom je prikazan promjer krvnih žila te praćena eventualna promjena promjera nakon GPI.

i) Mjerenje električnog otpora tkiva toku izmjenične struje.

Mjerenjem električne impedancije su dobivene informacije o promjenama volumena dijela tijela (ruke ili noge) nastalih zbog promjena u veličini protoka krvi. Korištena je tetrapolarna metoda: dvije vanjske elektrode su određivale električno polje i primjenjivale električnu struju (100 kHz, 4 mA), dok su dvije unutarnje elektrode određivale područje mjerenja i služile kao senzor. Ovim mjerenjem smo ustanovili postoji li periferni edem tkiva kao rezultat preraspodjele volumena krvi koju očekujemo nakon GPI.

### **3.3. Protokol**

Svim ispitanicima smo savjetovali da izbjegavaju kofeinske proizvode 24 sata prije dolaska u laboratorij te da izbjegavaju konzumaciju hrane 5 sati prije dolaska u laboratorij. Sudionici su za vrijeme jednog dolaska u laboratorij Zavoda za integrativnu fiziologiju Medicinskog fakulteta u Splitu detaljno upoznati sa svrhom i postupcima ovog znanstvenog istraživanja, nakon čega je obavljeno uzimanje podataka o sportskom stažu, antropometrijska mjerenja i spirometrija. Da bismo ispitali točnost hipoteze predložene disertacije, istraživanje je podijeljeno u tri zasebne studije.

#### **3.3.1. Studija I**

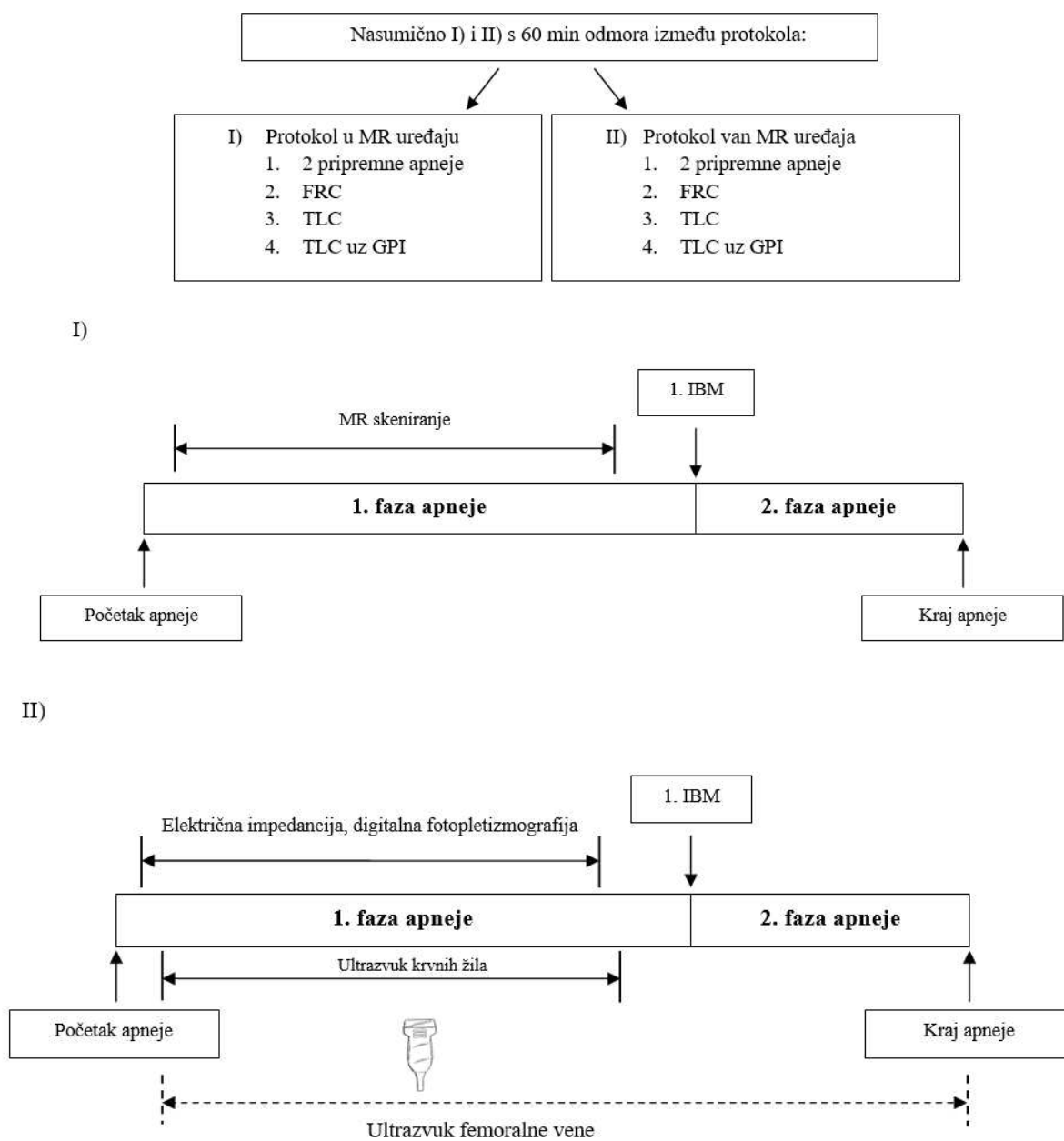
Ispitanici su nasumičnim redoslijedom izvršili dva identična protokola s pauzom od 60 min (Slika 1). Jedan protokol držanja daha se izvodio u MR uređaju, a drugi van uređaja zato što je oprema koju smo koristili za mjerenje hemodinamike, električne impedancije te ultrazvučna oprema posjedovala feromagnetna svojstva.

Protokol je počeo s dvije pripremne apneje. Zatim je ispitanik izveo apneju nakon pasivnog izdaha (engl. *functional residual capacity*, FRC), apneju nakon maksimalnog udaha (TLC) te naposljetku apneju nakon GPI. Sva MR mjerenja su učinjena u prvoj fazi držanja

daha jer IBM-ovi koji se javljaju u drugoj fazi držanja daha prave artefakte i onemogućavaju analizu.

Snimke toraksa i abdomena su napravljene paketom sagitalnih slojeva, uz debljinu sloja 10 mm i razmak između slojeva 10 mm (TurboFLASH; TE=1.5ms; TR=320 ms; veličina polja skeniranja 340 mm; GRAPPA faktor 2.0, vrijeme skeniranja = oko 30 sekundi). Mjere volumena pluća su uzete u prvoj minuti držanja daha. Za kvantifikaciju srčane strukture i funkcije napravljen je paket CINE sekvenci kratke osovine (TRUE-FISP; TE=1.5ms; TR=3.0 ms; veličina polja skeniranja 300-360 mm; GRAPPA faktor 2.0, vrijeme skeniranja = oko 30 sekundi) s debljinom sloja 8 mm i razmakom između slojeva 2 mm. Volumetrijsku kvantifikaciju desne (engl. *right ventricle*, RV) i lijeve srčane klijetke (engl. *left ventricle*, LV) izveli smo ocrtavanjem endokardijalnih kontura, na kraju dijastole i sistole na presjecima kratke osovine. Time smo dobili volumene srčanih klijetki na kraju dijastole (engl. *end-diastolic volume*, EDV) i na kraju sistole (engl. *end-systolic volume*, ESV), iz čega je izračunat SV, izbačajna frakcija (engl. *ejection fraction*, EF) te CO. Plućni volumen je izračunat iz sagitalnih presjeka toraksa nakon manualnog ocrtavanja kontura plućnog parenhima, isključivši srce i medijastinalne strukture. Sagitalni presjeci su se zatim množili sa debljinom sloja i debljinom razmaka između slojeva.

Hemodinamski parametri su određeni digitalnom fotopletizmografijom (Finapres NOVA, Finapres Medical Systems, Amsterdam, Nizozemska). Sistolički i dijastolički arterijski tlak je kalibriran na vrijednost tlaka izmjerenu živinim tlakomjerom. Hemodinamske varijable su analizirane kao prosječna vrijednost intervala u trajanju od 5 sekundi svakih 15 sekundi snimljenog materijala, nakon čega su uprosječene u srednju vrijednost koja predstavlja čitavo trajanje prve faze držanja daha.



**Slika 1.** Prikaz protokola studije I. MR, magnetska rezonancija; FRC, engl. *functional residual capacity*, funkcionalni rezidualni kapacitet; TLC, engl. *total lung capacity*, ukupni plućni kapacitet; GPI, engl. *glossopharyngeal insufflation*, glosofaringealna insuflacija; IBM, engl. *involuntary breathing movement*, nevoljni respiracijski pokret.

Akumulacija tekućine u koži i skeletnom mišićju desne podlaktice i desnog bedra je procijenjena električnom impedancijom (C-guard, Odense, Danska) na 1.5 kHz (izvanstanična tekućina) i 100 kHz (unutarstanična i izvanstanična tekućina) svakih 10 sekundi trajanja apneje. Za podlakticu, dvije elektrode su postavljene na radijalni predio lakta, a druge dvije su postavljene na ularni predio ručnog zgloba. Za bedro, dvije elektrode su postavljene na glavu bedrene kosti, a druge dvije na medijalni predio koljena. Vanjske elektrode su otpuštale struju a unutarnje elektrode su detektirale električnu impedanciju. Električna impedancija na 1.5 i 100 kHz je odražavala izvanstaničnu tekućinu i udruženu unutarstaničnu i izvanstaničnu tekućinu. Razlika u električnoj admitanciji (vrijednost recipročna impedanciji, „indeks“) je predstavljala unutarstaničnu tekućinu (86).

Krvne žile su identificirane Doppler ultrazvukom. Proksimalni dio lijeve femoralne i brahijalne arterije i vene, lijeve jugularne vene i zajedničke karotidne arterije je snimljen 2D ultrazvukom s ultrazvučnim snopom pod kutom od 90° (GE Vivid q Cardiac, NY, SAD). Maksimalni sistolički promjer žila je izmjeren u stanju mirovanja i u prvoj fazi držanja daha nakon GPI. Promjer femoralne vene se ultrazvučno pratio tijekom obje faze držanja daha.

Podatci dobiveni mjerenjima u FRC apneji predstavljaju stanje mirovanja za usporedbu s TLC apnejom sa ili bez GPI.

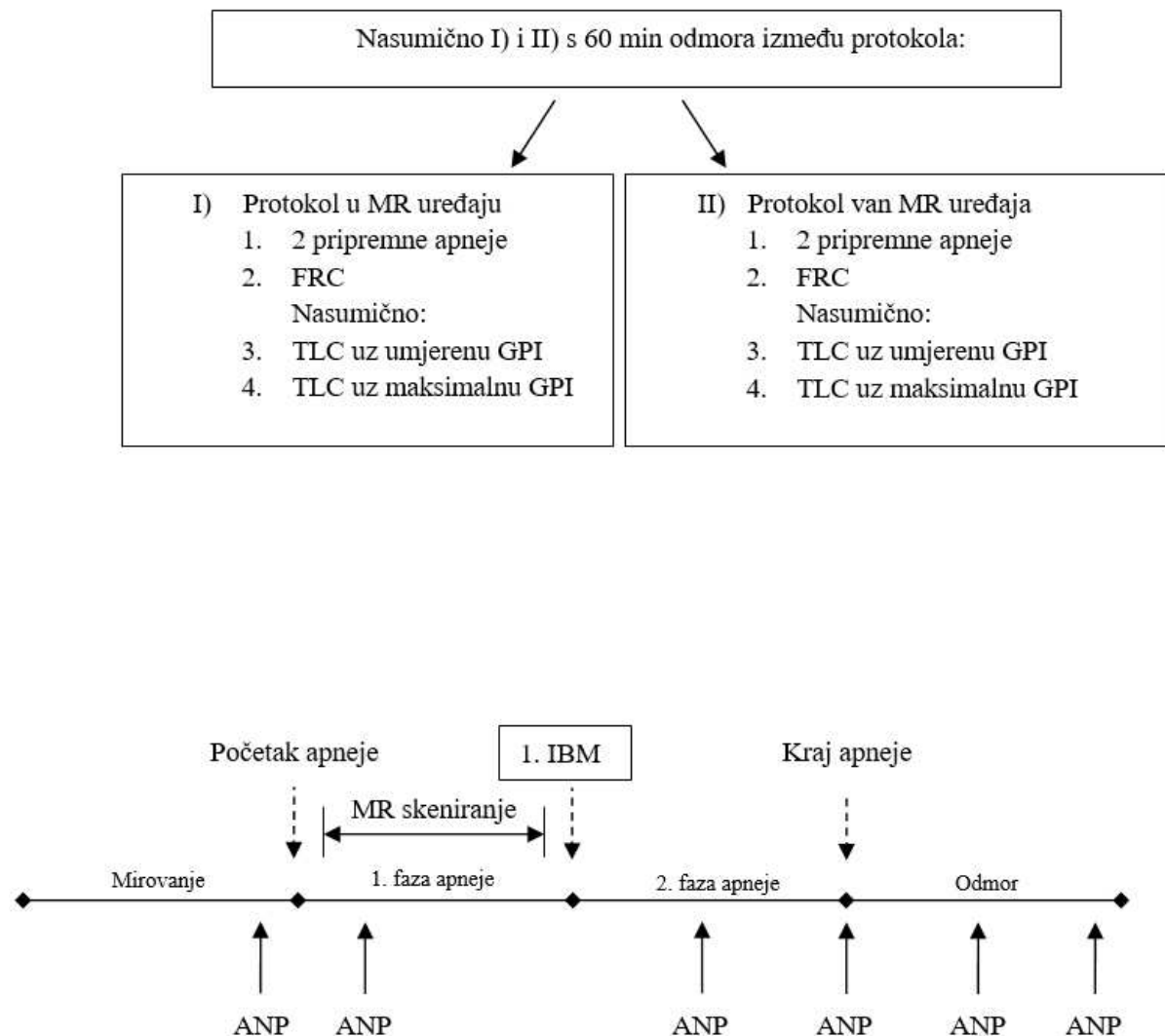
### **3.3.2. Studija II**

Ispitanici su nasumičnim redoslijedom izvršili dva identična protokola s pauzom od 60 min kao u studiji I. Jedan protokol držanja daha se izvodio u MR uređaju, a drugi van uređaja zato što je oprema koju smo koristili za mjerenje hemodinamike posjedovala feromagnetna svojstva.

Mjerenja su izvedena MR uređajem po jednakom postupku kao u studiji I. Da bismo dobili perfuzijske snimke, prije FRC i GPI apneje primijenili smo bolus 0.015 mmol/kg gadolinijskog kontrastnog sredstva (Gadovist, Berlin-Wedding, Schering, Njemačka) u antekubitalnu venu. Perfuzijsko snimanje je trajalo 60 uzastopnih srčanih otkucaja (TurboFLASH, TE=1.2 ms; TR=2.2 ms, prostorna rezolucija 1.3 x 1.7 mm<sup>2</sup>). Pomoću perfuzijskih snimki izračunato je PTT za gadolinij od RV do LV te volumen krvi u plućnim krvnim žilama primjenjujući metodu pokazivača i razrjeđivanja (engl. *indicator-dilution*) (87).

### 3.3.3. Studija III

Ispitanici su nasumičnim redosljedom izvršili dva identična protokola s pauzom od 60 min (Slika 2). Jedan protokol držanja daha je izveden u MR uređaju a drugi van uređaja kako bismo mogli u određenim trenucima uzeti venske uzorke krvi.



**Slika 2.** Prikaz protokola studije III. Pune strjelice označavaju uzimanje venskog uzorka krvi. MR, magnetska rezonancija; FRC, engl. *functional residual capacity*, funkcionalni rezidualni kapacitet; TLC, engl. *total lung capacity*, ukupni plućni kapacitet; GPI, engl. *glossopharyngeal insufflation*, glosofaringealna insuflacija; IBM, engl. *involuntary breathing movement*, nevoljni respiracijski pokret; ANP, atrijski natriuretski peptid.

Protokol je započeo kratkom apnejom nakon maksimalnog udaha (TLC), kako bismo dobili snimke plućnog volumena, nakon čega su slijedile dvije pripremne apneje. Ispitanik je potom izveo apneju nakon pasivnog izdaha (FRC), zatim nasumičnim redosljedom apneju



nakon umjerene GPI te apneju nakon maksimalne GPI. MR snimanje i hemodinamska mjerenja su učinjeni po jednakom postupku kao u studiji I. Ispitanicima je na jagodicu prsta lijeve ruke postavljen uređaj za mjerenje postotka hemoglobina koji je zasićen kisikom.

Ispitanicima smo postavili intravensku kanilu za uzimanje uzoraka krvi u epruvetu s dodatkom EDTA. Uzorak je centrifugiran na 4°C na 2500 okretaja/min u trajanju od 10 min. Jedan ml plazme je odvojen u polistirenske tube veličine 12x75 mm, kodiran i zamrznut do slanja na analizu u Sveučilište u Kopenhagenu, Danskoj. Za ekstrakciju ANP-a koristile su se patrone C-18 Bond Elut. ANP je izdvojen pomoću 75% metanola i 1% trifluoroacetične kiseline. Plazma je zatim inkubirana na 4°C s 100 µL anti-humanog ANP-a (Phoenix Pharmaceuticals, Mountain View, SAD). Nakon 18 sati, dodano je 100 µl I-125 obilježenog ANP-a. Nakon još 18 sati inkubacije dodano je sekundarno protutijelo u svrhu razdvajanja slobodne i vezane frakcije. Nakon izračuna standardne krivulje dobili smo koncentraciju ANP-a u pg/ml (88).

### **3.4. Statistički postupci**

S obzirom na mali uzorak i nenormalnu raspodjelu svi mjereni parametri su prikazani kao kvantitativni podatci u obliku medijana i interkvartilnog raspona (engl. *interquartile range*, IQR).

Da bismo odredili statistički značajnu razliku (postavljenu na  $P < 0,05$ ) između mjerenja u mirovanju i mjerenja nakon intervencije (GPI) koristili smo Wilcoxon signed rank test za neparametrijske uzorke. Za procjenu međusobne povezanosti varijabli koristio se Spearmanov test korelacije.

Statistička analiza svih podataka je napravljena pomoću GraphPad Prism software v 7.0 (GraphPad Software; La Jolla California USA).

## **4.   REZULTATI**

## 4.1. Studija I

Antropometrijske i spirometrijske značajke ispitanika prikazane su u Tablici 2.

**Tablica 2.** Antropometrijske i spirometrijske značajke ispitanika u studiji I.

<b>N = 13</b>	<b>Medijan (IQR)</b>
Dob, godine	30 (11)
Visina, cm	183,5 (21,9)
Težina, kg	75,3 (26,1)
BMI, kg m <sup>-2</sup>	22,9 (3,3)
FVC, %	130,7 (13,9)
FEV <sub>1</sub> , %	117,5 (15,6)
Trenažni staž, godine	6 (5,8)
Statička apneja, sec	368 (65,5)
Dinamička apneja, m	162,5 (78,3)

Vrijednosti su iskazane kao medijan (IQR). IQR, engl. *interquartile range*, interkvartilni raspon. BMI, engl. *body mass index*, indeks tjelesne mase; FVC, engl. *forced vital capacity*, forsirani vitalni kapacitet; FEV<sub>1</sub>, forsirani ekspiracijski volumen u 1. sekundi.

Prva faza apneje uz GPI je trajala 159 (120) sec.

Nakon GPI, plućni volumen se povećao za 0.6 (0,6) L, odnosno za 11 (15) % (min. 3 %; max. 24 %) poviše TLC-a koji je iznosio 7,2 (2,8) L. Plućni volumen se povećao za 4 (2,5) L, odnosno 149 (105) % (min. 24 %; max. 261 %) poviše FRC-a koji je iznosio 3,4 (1,7) L. Volumen klijetke na kraju dijastole se smanjio sa 333 (103) na 199 (80) mL, odnosno za 41 (35) %. LVEF je ostala nepromijenjena a RVEF se smanjila za 28 (26) % (Tablica 3).

**Tablica 3.** Plućni i srčani volumeni pri FRC i GPI apneji u studiji I.

	FRC	GPI	P
Volumen lijevog pluća, L	1,5 (0,7)	3,6 (1,1)*	0,003
Volumen desnog pluća, L	1,8 (1)	4 (3,3)*	0,003
Ukupni volumen pluća, L	3,4 (1,7)	7,5 (2,5)*	0,003
<i>Lijeva klijetka</i>			
LVEDV, mL	162 (55)	89 (45)*	0,002
LVESV, mL	57 (32)	30 (23)*	0,012
LVSV, mL	104 (39)	57 (25)*	0,002
LVEF, %	70 (12)	62 (13)	0,091
<i>Desna klijetka</i>			
RVEDV, mL	167 (53)	106 (47)*	0,002
RVESV, mL	70 (35)	56 (17)*	0,041
RVSV, mL	103 (32)	40 (27)*	0,002
RVEF, %	59 (8)	42 (10)*	0,003

Vrijednosti su iskazane kao medijan (IQR). P vrijednosti su izračunate Wilcoxon signed rank testom za neparametrijske uzorke. \*  $P < 0,05$  u odnosu na mirovanje (FRC apneja). IQR, engl. *interquartile range*, interkvartilni raspon; FRC, engl. *functional residual capacity*, funkcijski rezidualni kapacitet; GPI, engl. *glossopharyngeal insufflation*, glosofaringealna insuflacija; LV, engl. *left ventricular*, lijeva klijetka; RV, engl. *right ventricular*, desna klijetka; EDV, engl. *end-diastolic volume*, volumen na kraju dijastole; ESV, engl. *end-systolic volume*, volumen na kraju sistole; SV, engl. *stroke volume*, udarni volumen; EF, ejekcijska frakcija.

Nakon GPI, HR se povećala, MAP je ostao nepromijenjen, dok su se SV i CO smanjili (Tablica 4).

**Tablica 4.** Hemodinamske varijable pri FRC i GPI apneji u studiji I.

	<b>FRC</b>	<b>GPI</b>	<b>P</b>
HR, min <sup>-1</sup>	68 (16)	77 (32)*	0,023
MAP, mmHg	98 (4)	101 (27)	0,196
SV, mL	89 (27)	46 (40) <sup>†</sup>	<0,001
CO, L min <sup>-1</sup>	6,2 (3,2)	3,4 (1,5) <sup>†</sup>	<0,001

Vrijednosti su iskazane kao medijan (IQR). *P* vrijednosti su izračunate Wilcoxon signed rank testom za neparametrijske uzorke. \* *P* < 0,05 u odnosu na mirovanje (FRC apneja); † *P* < 0.001, u odnosu na mirovanje (FRC apneja). IQR, engl. *interquartile range*, interkvartilni raspon; FRC, engl. *functional residual capacity*, funkcijski rezidualni kapacitet; GPI, engl. *glossopharyngeal insufflation*, glosofaringealna insuflacija; HR, engl. *heart rate*, srčana frekvencija; MAP, engl. *mean arterial blood pressure*, srednji arterijski tlak; SV, engl. *stroke volume*, udarni volumen; CO, engl. *cardiac output*, srčani minutni volumen.

Nakon GPI, promjer uzlazne i silazne aorte se smanjio, dok su promjeri ostalih promatranih arterija ostali nepromijenjeni (Tablica 5).

Promjer gornje šuplje vene i intratorakalnog dijela donje šuplje vene se smanjio. Međutim, promjeri interne jugularne, nadlaktične, jetrene, bedrene i abdominalnog dijela donje šuplje vene su se povećali (Tablica 5) (Slika 3).

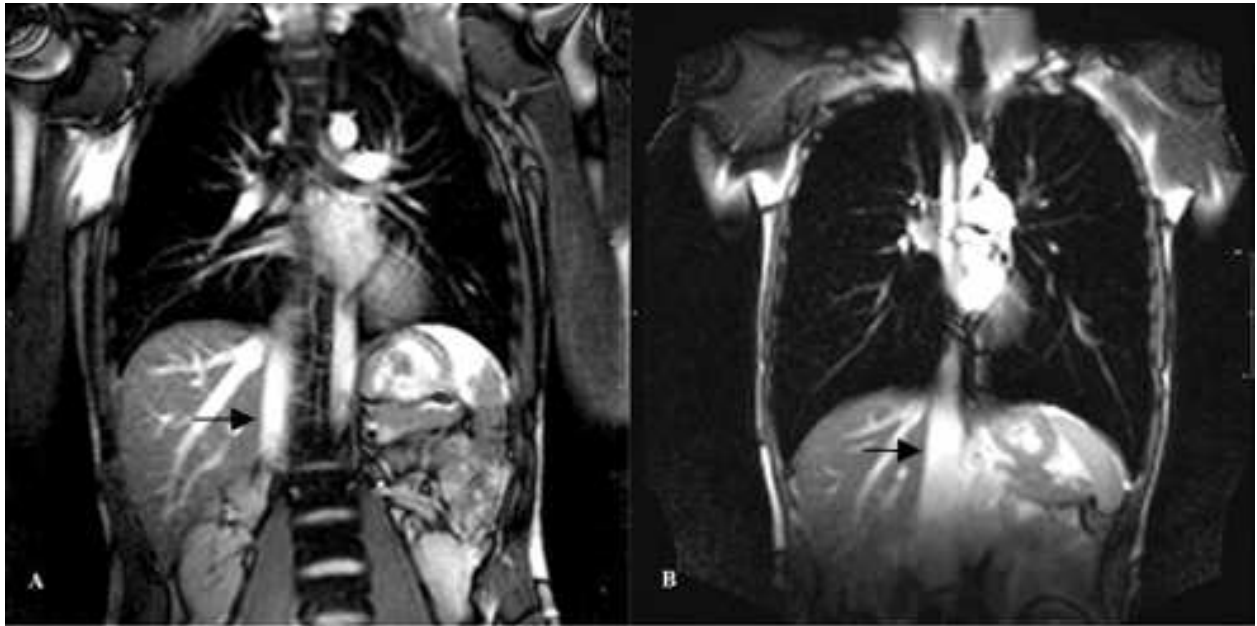
Duljina interne jugularne vene, gornje šuplje vene, abdominalnog dijela donje šuplje vene, jetrene vene, zajedničke ilijačne vene te bedrene vene je bila 13,2 (2,58), 4,2 (0,75), 23,5 (5,58), 4,25 (1,73) i 16,75 (2,5) cm.

Shodno tome, volumen krvi u internoj jugularnoj veni, abdominalnom dijelu donje šuplje vene te udruženo zajedničkoj ilijačnoj i bedrenoj veni se povećao za 114 (161), 64 (68), i 100 (223) %.

**Tablica 5.** Promjeri i volumeni krvnih žila pri FRC i GPI apneji.

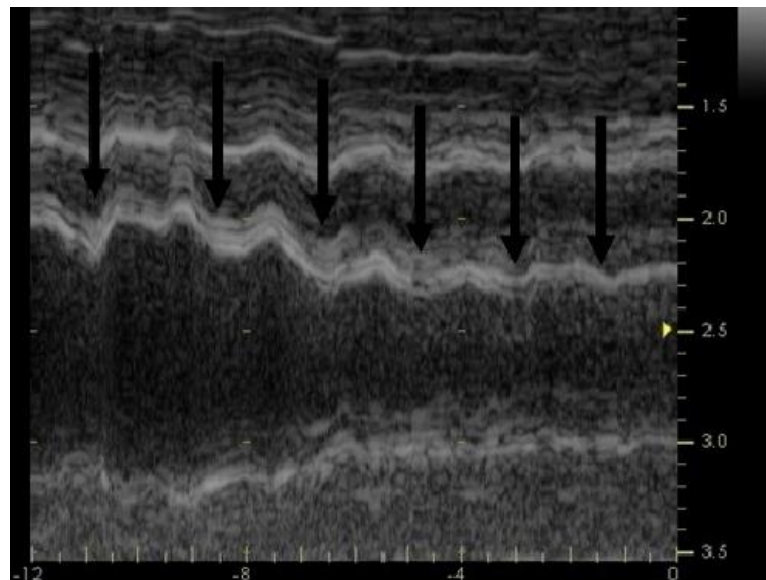
	FRC	GPI	P
<i>Promjeri arterija</i>			
Uzlazna aorta, cm	2,7 (0,25)	2,4 (0,45)*	0,019
Silazna aorta, cm	2,1 (0,3)	1,8 (0,25)*	0,007
Zajednička karotidna arterija, cm	0,64 (0,12)	0,65 (0,11)	0,553
Nadlaktična arterija, cm	0,41 (0,16)	0,38 (0,15)	0,439
Bedrena arterija, cm	0,74 (0,46)	0,78 (0,42)	0,814
<i>Promjeri vena</i>			
Unutarnja vratna vena, cm	0,91 (0,28)	1,25 (0,29)*	0,012
Nadlaktična vena, cm	0,63 (0,26)	0,65 (0,32)*	0,027
Gornja šuplja vena, cm	1,5 (0,45)	1,1 (0,65)*	0,008
Donja šuplja vena (torakalni dio), cm	1,8 (0,45)	1,5 (0,32)*	0,004
Donja šuplja vena (abdominalni dio), cm	1,95 (0,65)	2,35 (0,7)*	0,007
Jetrena vena, cm	1,3 (0,43)	1,7 (1,08)*	0,046
Bedrena vena, cm	0,89 (0,75)	1,4 (0,56)*	0,003
<i>Volumeni vena</i>			
Unutarnja vratna vena, mL	7,98 (6,32)	14,91 (7,56)*	0,012
Gornja šuplja vena, mL	6,89 (4,9)	3,54 (4,29)*	0,008
Donja šuplja vena (abdominalni dio), mL	79,91 (34,69)	132,47 (60,66)*	0,017
Jetrena vena, mL	4,56 (5,12)	6,7 (7,5)	0,059
Zajednička ilijačna vena + proksimalni dio bedrene vene, mL	11,05 (12,16)	24,72 (17,72)*	0,012

Vrijednosti su iskazane kao medijan (IQR). *P* vrijednosti su izračunate Wilcoxon signed rank testom za neparametrijske uzorke. \*  $P < 0.05$ , u odnosu na mirovanje (FRC apneja). IQR, engl. *interquartile range*, interkvartilni raspon; FRC, engl. *functional residual capacity*, funkcijski rezidualni kapacitet; GPI, engl. *glossopharyngeal insufflation*, glosofaringealna insuflacija.



**Slika 3.** Ortogonalne snimke magnetske rezonancije prsišta u jednog ronioca pri odmoru a) i nakon glosofaringealne insuflacije b). Strelice upućuju na distendirani abdominalni dio donje šuplje vene pri hiperinflaciji pluća.

Promjer bedrene vene smo pratili tijekom cijelog trajanja držanja daha. Promjer bedrene vene se povećao 1 (0,9) cm na 1,5 (0,8) cm tijekom prve faze držanja daha uz GPI ( $P = 0,012$ ) i tijekom borbene faze ( $P = 0,011$ ), da bi se po završetku držanja daha vratio na početnu vrijednost ( $P = 0,207$ ) (Slika 4).



**Slika 4.** Cine-loop ultrazvučni prikaz bedrene vene u jednog ronioca pred kraj apneje. Strelice upućuju na nevoljne kontrakcije dijafragme. X os predstavlja vrijeme u sekundama, Y os predstavlja dubinu u centimetrima.

Električna impedancija bedra i podlaktice na 1.5 i 100 kHz je ostala nepromijenjena nakon GPI (Tablica 6).

**Tablica 6.** Električna impedancija pri FRC i GPI apneji.

<i>Električna impedancija</i>	<b>FRC</b>	<b>GPI</b>	<b>P</b>
Podlaktica			
Indeks, S	143 (53)	146 (50)	0,308
100 kHz, Ohm	30 (8)	30 (11)	0,916
1.5 kHz, Ohm	53 (10)	51 (12)	0,124
Bedro			
Indeks, S	230 (174)	232 (174)	0,208
100 kHz, Ohm	23 (16)	24 (25)	0,246
1.5 kHz, Ohm	47 (26)	52 (20)	0,719

Vrijednosti su iskazane kao medijan (IQR). *P* vrijednosti su izračunate Wilcoxon signed rank testom za neparametrijske uzorke. IQR, engl. *interquartile range*, interkvartilni raspon; FRC, engl. *functional residual capacity*, funkcijski rezidualni kapacitet; GPI, engl. *glossopharyngeal insufflation*, glosofaringealna insuflacija.



## 4.2. Studija II

Antropometrijske i spirometrijske značajke ispitanika prikazane su u Tablici 7.

**Tablica 7.** Antropometrijske i spirometrijske značajke ispitanika u studiji II.

<b>N = 12</b>	<b>Medijan (IQR)</b>
Dob, godine	33 (9,8)
Visina, cm	185,5 (10,3)
Težina, kg	81,5 (17,8)
BMI, kg m <sup>-2</sup>	23,7 (2,14)
FVC, %	130,7 (6)
FEV <sub>1</sub> , %	120 (14,4)
Trenažni staž, godine	5,5 (4,3)
Statička apneja, sec	368 (75,6)
Dinamička apneja, m	174 (74,3)

Vrijednosti su iskazane kao medijan (IQR). IQR, engl. *interquartile range*, interkvartilni raspon; BMI, engl. *body mass index*, indeks tjelesne mase; FVC, engl. *forced vital capacity*, forsirani vitalni kapacitet; FEV<sub>1</sub>, forsirani ekspiracijski volumen u 1. sekundi.

Prva faza apneje uz GPI je trajala 187 (88,5) sec.

Nakon GPI, plućni volumen se povećao za 0,6 (0,5) L, odnosno za 11 (9) % (min. 3 %; max. 24 %) poviše TLC-a koji je iznosio 7,2 (2) L. Plućni volumen se povećao za 4,9 (2) L, odnosno za 149 (83) % (min. 43 %; max. 261 %) poviše FRC-a (Tablica 8).

Nakon GPI, HR se povećala, MAP se nije značajno promijenio, dok su se SV i CO smanjili (Tablica 9).

Ukupni srčani volumen, te pojedinačno lijevi i desni srčani volumen na kraju diastole, sistole i SV su se smanjili nakon GPI (Tablica 8). Plućni protok krvi se smanjio za 3015 (2489) mL s<sup>-1</sup>, odnosno za 49 (30) %. Plućni volumen krvi se smanjio za 290 (220) mL, odnosno za 47 (22) %, a centralni volumen krvi za 458 (327) mL, odnosno za 48 (19) % (Tablica 10).

**Tablica 8.** Plućni i srčani volumeni pri FRC i GPI apneji u studiji II.

	FRC	GPI	P
Volumen lijevog pluća, L	1,5 (0,5)	3,7 (1,2)*	0,002
Volumen desnog pluća, L	1,8 (0,5)	4,2 (1,5)*	0,002
Ukupni plućni volumen, L	3,3 (1)	7,8 (2,7)*	0,002
<i>Lijeva pretklijetka</i> , mL	25 (13)	11 (8)*	0,002
<i>Lijeva klijetka</i>			
LVEDV, mL	162 (45)	81 (47)*	0,002
LVESV, mL	50 (31)	29 (14)*	0,017
LVSV, mL	107 (23)	51 (21)*	0,002
LVEF, %	70 (9)	61 (10)*	0,017
LVCO, mL min <sup>-1</sup>	6419 (2858)	3945 (1285)*	0,002
<i>Desna pretklijetka</i> , mL	28 (19)	13 (12)*	0,003
<i>Desna klijetka</i>			
RVEDV, mL	183 (52)	90 (46)*	0,002
RVESV, mL	81 (34)	52 (16)*	0,026
RVSV, mL	107 (30)	38 (23)*	0,002
RVEF, %	59 (4)	42 (5)*	0,003
RVCO, mL min <sup>-1</sup>	5726 (1727)	3052 (1299)*	0,002

Vrijednosti su iskazane kao medijan (IQR). P vrijednosti su izračunate Wilcoxon signed rank testom za neparametrijske uzorke. \*  $P < 0.05$ , u odnosu na mirovanje (FRC apneja). IQR, engl. *interquartile range*, interkvartilni raspon; FRC, engl. *functional residual capacity*, funkcijski rezidualni kapacitet; GPI, engl. *glossopharyngeal insufflation*, glosofaringealna insuflacija; LV, engl. *left ventricular*, lijeva klijetka; RV, engl. *right ventricular*, desna klijetka; EDV, engl. *end-diastolic volume*, volumen na kraju dijastole; ESV, engl. *end-systolic volume*, volumen na kraju sistole; SV, engl. *stroke volume*, udarni volumen; EF, ejekcijska frakcija; CO, engl. *cardiac output*, srčani minutni volumen.

**Tablica 9.** Hemodinamske varijable pri FRC i GPI apneji u studiji II.

	<b>FRC</b>	<b>GPI</b>	<b>P</b>
HR, min <sup>-1</sup>	64 (11)	81 (38)*	0,012
MAP, mmHg	98 (6)	98 (29)	0,196
SV, ml	106 (30)	45 (21)*	0,002
CO, L min <sup>-1</sup>	6,1 (1,7)	3,4 (0,9)*	0,002

Vrijednosti su iskazane kao medijan (IQR). *P* vrijednosti su izračunate Wilcoxon signed rank testom za neparametrijske uzorke. \*  $P < 0.05$ , u odnosu na mirovanje (FRC apneja). IQR, engl. *interquartile range*, interkvartilni raspon; FRC, engl. *functional residual capacity*, funkcijski rezidualni kapacitet; GPI, engl. *glossopharyngeal insufflation*, glosofaringealna insuflacija; HR, engl. *heart rate*, srčana frekvencija; MAP, engl. *mean arterial blood pressure*, srednji arterijski tlak; SV, engl. *stroke volume*, udarni volumen; CO, engl. *cardiac output*, srčani minutni volumen.

**Tablica 10.** Plućno tranzitno vrijeme, plućni protok krvi, volumen krvi te plućni i centralni volumen krvi pri FRC i GPI apneji.

	<b>FRC</b>	<b>GPI</b>	<b>P</b>
Plućno tranzitno vrijeme, s	6,8 (1,8)	7 (4)	0,230
Plućni protok krvi, mL s <sup>-1</sup>	98,9 (41,5)	50,9 (21,7)*	0,002
Plućni volumen krvi, mL	737 (266)	350 (157)*	0,002
Centralni volumen krvi, mL	1171 (332)	557 (180)*	0,002

Vrijednosti su iskazane kao medijan (IQR). *P* vrijednosti su izračunate Wilcoxon signed rank testom za neparametrijske uzorke. \*  $P < 0.05$ , u odnosu na mirovanje (FRC apneja). IQR, engl. *interquartile range*, interkvartilni raspon; FRC, engl. *functional residual capacity*, funkcijski rezidualni kapacitet; GPI, engl. *glossopharyngeal insufflation*, glosofaringealna insuflacija.

Nije zabilježena korelacija između plućnog i centralnog volumena krvi te plućnog volumena tijekom GPI. Zabilježena je pozitivna korelacija između dobi ronilaca i smanjenja centralnog volumena krvi ( $r_s = 0,802$ ,  $P = 0,002$ ), smanjenja plućnog volumena krvi ( $r_s = 0,675$ ,  $P = 0,016$ ), volumena srca ( $r_s = 0,694$ ,  $P = 0,012$ ), RVEF ( $r_s = 0,648$ ,  $P = 0,023$ ), LVEDV ( $r_s = 0,729$ ,  $P = 0,007$ ), LVSV ( $r_s = 0,648$ ,  $P = 0,023$ ), i RVSV ( $r_s = 0,802$ ,  $P = 0,002$ ).

Volumen srca ( $r_s = 0,776$ ,  $P = 0,003$ ), LVEDV ( $r_s = 0,804$ ,  $P = 0,002$ ), LVESV ( $r_s = 0,783$ ,  $P = 0,003$ ), LVSV ( $r_s = 0,727$ ,  $P = 0,007$ ), i RVSV ( $r_s = 0,846$ ,  $P = 0,001$ ) su pokazali pozitivnu korelaciju sa smanjenjem centralnog volumena krvi.

Prosječni PTT je ostao nepromijenjen no individualne promjene u PTT-u su pokazale negativnu korelaciju s RVEF ( $r_s = -0,601$ ,  $P = 0,039$ ) i CO ( $r_s = -0,741$ ,  $P = 0,006$ ).

### 4.3. Studija III

Antropometrijske i spirometrijske značajke ispitanika prikazane su u Tablici 11.

**Tablica 11.** Antropometrijske i spirometrijske značajke ispitanika u studiji III.

N = 7	Medijan (IQR)
Dob, godine	29 (8,5)
Visina, cm	187 (3)
Težina, kg	87 (14)
BMI, kg m <sup>-2</sup>	26,6 (4)
FVC, %	128,8 (20,2)
FEV <sub>1</sub> , %	115,3 (13,2)
Trenažni staž, godine	5,5 (6,3)
Statička apneja, sec	413,5 (102,3)
Dinamička apneja, m	187,8 (34,8)

Vrijednosti su iskazane kao medijan (IQR). IQR, engl. *interquartile range*, interkvartilni raspon; BMI, engl. *body mass index*, indeks tjelesne mase; FVC, engl. *forced vital capacity*, forsirani vitalni kapacitet; FEV<sub>1</sub>, forsirani ekspiracijski volumen u 1. sekundi.

Prosječno trajanje apneje pri različitim stupnjevima plućne inflacije prikazano je u Tablici 12.

**Tablica 12.** Trajanje prve faze apneje i ukupno trajanje apneje pri FRC, umjerenoj GPI i maksimalnoj GPI.

	1.faza apneje (s)	Ukupna apneja (s)
FRC	108 (68)	172 (69)
Umjerena GPI	157 (63)	256 (72)
Maksimalna GPI	178 (28)	262 (48)

Vrijednosti su iskazane kao medijan (IQR). IQR, engl. *interquartile range*, interkvartilni raspon; FRC, engl. *functional residual capacity*, funkcijski rezidualni kapacitet; GPI, engl. *glossopharyngeal insufflation*, glosofaringealna insuflacija.

Podatci dobiveni mjerenjima u FRC apneji predstavljaju stanje mirovanja za usporedbu s apnejom s umjerenom ili maksimalnom GPI.

Volumeni pluća pri različitim razinama plućne hiperinflacije su prikazani u Tablici 13. Nakon umjerene i maksimalne GPI, plućni volumen je porastao za 0,9 (0,5) L, odnosno za 11 (3) % te za 1,5 (0,6) L, odnosno za 22 (7) % povrh TLC-a.

**Tablica 13.** Plućni volumeni pri različitim razinama plućne hiperinflacije.

	FRC	TLC	Umjerena GPI	Maksimalna GPI	P
Volumen lijevog pluća, L	2,4 (0,7)	4,1 (0,3)*	4,6 (0,8)*	5,1 (0,8)*	0,004
Volumen desnog pluća, L	2,3 (0,8)	4,0 (0,5)*	4,4 (0,8)*	4,9 (0,8)*	0,003
Ukupni volumen pluća, L	4,7 (1,5)	8,1 (0,8)*	9,1 (1,7)*	9,6 (1,6)*	0,003

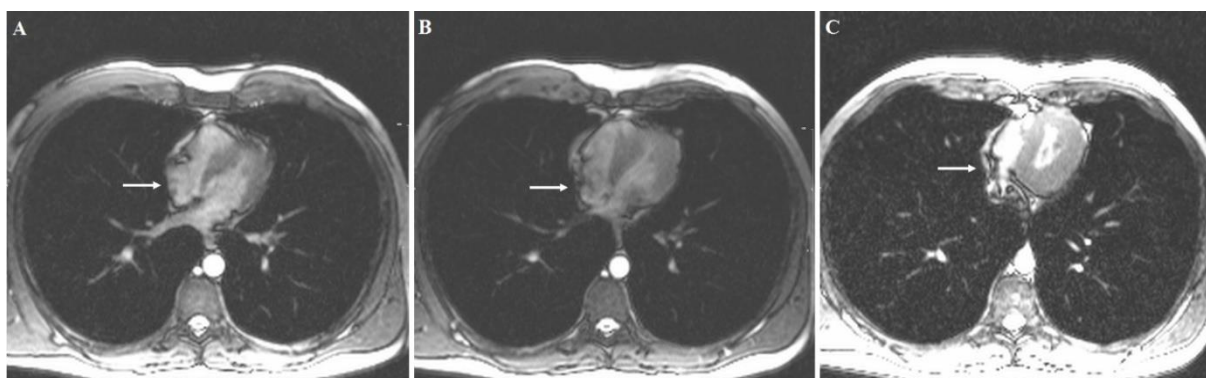
Vrijednosti su iskazane kao medijan (IQR). P vrijednosti su izračunate Wilcoxon signed rank testom za neparametrijske uzorke. \*  $P < 0.05$ , u odnosu na mirovanje (FRC apneja). IQR, engl. *interquartile range*, interkvartilni raspon; FRC, engl. *functional residual capacity*, funkcijski rezidualni kapacitet; TLC, engl. *total lung capacity*, ukupni plućni kapacitet; GPI, engl. *glossopharyngeal insufflation*, glosofaringealna insuflacija.

Volumen desnog atrija se pri umjerenoj i maksimalnoj GPI smanjio za 40,8 (36,2) mL, odnosno za 58,5 (35,4) % te za 46,7 (32,8) mL, odnosno za 65,3 (27,3) % u usporedbi FRC apnejom. U usporedbi s TLC apnejom, volumen desnog atrija se smanjio za 3,2 (3,0) mL, odnosno za 10 (9) % te za 10,5 (5,4) mL odnosno za 36 (13) % pri umjerenoj i maksimalnoj GPI (Tablica 14) (Slika 5).

**Tablica 14.** Volumen desnog atrija pri različitim razinama plućne hiperinflacije.

	FRC	TLC	Umjerena GPI	Maksimalna GPI	P
Volumen desnog atrija, mL	69,6 (22)	34 (8,7)*	31,6 (8,2)*	24,4 (10,6)*	0,018

Vrijednosti su iskazane kao medijan (IQR). P vrijednosti su izračunate Wilcoxon signed rank testom za neparametrijske uzorke. \*  $P < 0.05$ , u odnosu na mirovanje (FRC apneja). IQR, engl. *interquartile range*, interkvartilni raspon; FRC, engl. *functional residual capacity*, funkcijski rezidualni kapacitet; TLC, engl. *total lung capacity*, ukupni plućni kapacitet; GPI, engl. *glossopharyngeal insufflation*, glosofaringealna insuflacija.



**Slika 5.** Transverzalne snimke magnetske rezonancije prsišta u jednog ronioaca u apneji na kraju pasivnog izdaha A), pri umjerenoj plućnoj hiperinflaciji B) i pri maksimalnoj plućnoj hiperinflaciji C). Strelice upućuju na kompresiju atrija pri hiperinflaciji pluća

Zabilježena je korelacija između smanjenja desnog atrija i povećanja desnog pluća pri plućnoj hiperinflaciji u usporedbi s FRC apnejom ( $r_s = 0,821$ ,  $P = 0,023$ ).

Tablice 15, 16 i 17 prikazuju vrijednosti koncentracija ANP-a, hemodinamskih parametara te volumena desnog atrija i pluća u mirovanju, prvoj fazi apneje, drugoj fazi apneje, kraju apneje i odmoru u FRC, umjerenoj i maksimalnoj plućnoj hiperinflaciji.

**Tablica 15.** ANP, hemodinamski parametri te volumen desnog atrija i pluća tijekom FRC apneje.

<b>FRC apneja</b>	<b>BL</b>	<b>1.faza</b>	<b>2.faza</b>	<b>Kraj</b>	<b>Odmor</b>	<b>P</b>
HR, min <sup>-1</sup>	72 (14)	64 (17)	66 (18)	67 (6)	66 (9)*	0,043
MAP, mmHg	93,2 (7,1)	94,5 (13,6)	108 (20)*	122 (20,9)*	93,4 (12,5)	0,018
SV, mL	116 (31)	90,7 (35,3)*	84,5 (54,5)	80,5 (51,3)	108,7 (31,)	0,018
CO, L min <sup>-1</sup>	8,7 (2,9)	5,8 (2,9)*	5,3 (2,7)*	5,5 (2,6)*	7,9 (2,7)	0,018
ANP, pg mL <sup>-1</sup>	14 (6,1)	11,4 (7,8)	9,2 (5,5)	9,4 (3,2)	11,1 (4,5)	0,345
RA, mL			69,6 (22)			
RL, L			2,3 (0,8)			

Vrijednosti su iskazane kao medijan (IQR). *P* vrijednosti su izračunate Wilcoxon signed rank testom za neparametrijske uzorke. \* *P* < 0.05, u odnosu na početnu točku mjerenja. IQR, engl. *interquartile range*, interkvartilni raspon; FRC, engl. *functional residual capacity*, funkcionalni rezidualni kapacitet; BL, engl. *baseline*, stanje mirovanja; HR, engl. *heart rate*, srčana frekvencija; MAP, engl. *mean arterial blood pressure*, srednji arterijski tlak; SV, engl. *stroke volume*, udarni volumen; CO, engl. *cardiac output*, srčani minutni volumen; ANP, atrijski natriuretski peptid; RA, engl. *right atrium*, desna pretklijetka; RL, engl. *right lung*, desno plućno krilo.

**Tablica 16.** ANP, hemodinamski parametri te volumen desnog atrija i pluća tijekom apneje uz umjerenu plućnu hiperinflaciju.

Umjerena GPI apneja	BL	1.faza	2.faza	Kraj	Odmor	<i>P</i>
HR, min <sup>-1</sup>	72 (19)	115 (61)*	65 (18)	62 (8)	65 (9)*	0,018
MAP, mmHg	94 (2,8)	92,9 (19,9)	122,8 (9,2)*	127,3 (19,1)*	96,8 (6,6)	0,018
SV, mL	105,1 (24,9)	46,8 (16,9)*	65,2 (34,7)*	79,5 (52,8)	119,1 (31,9)*	0,028
CO, L min <sup>-1</sup>	8,7 (2,9)	4,6 (1)*	4,5 (1,5)*	5,6 (2,3)*	6,8 (2,1)	0,018
ANP, pg mL <sup>-1</sup>	14,5 (7,6)	15,4 (2)	14,7 (5,9)	9 (8)	11,8 (16,4)	0,063
RA, mL			31,6 (8,2)			
RL, L			4,4 (0,8)			

Vrijednosti su iskazane kao medijan (IQR). *P* vrijednosti su izračunate Wilcoxon signed rank testom za neparametrijske uzorke. \* *P* < 0.05, u odnosu na početnu točku mjerenja. IQR, engl. *interquartile range*, interkvartilni raspon; GPI, engl. *glossopharyngeal insufflation*, glosofaringealna insuflacija; BL, engl. *baseline*, stanje mirovanja; HR, engl. *heart rate*, srčana frekvencija; MAP, engl. *mean arterial blood pressure*, srednji arterijski tlak; SV, engl. *stroke volume*, udarni volumen; CO, engl. *cardiac output*, srčani minutni volumen; ANP, atrijski natriuretski peptid; RA, engl. *right atrium*, desna pretkljetka; RL, engl. *right lung*, desno plućno krilo.



**Tablica 17.** ANP, hemodinamski parametri te volumen desnog atrija i pluća tijekom apneje uz maksimalnu plućnu hiperinflaciju.

<b>Maksimalna GPI apneja</b>	<b>BL</b>	<b>1.faza</b>	<b>2.faza</b>	<b>Kraj</b>	<b>Odmor</b>	<b>P</b>
HR, min <sup>-1</sup>	77 (16)	97 (39)*	78 (8)	57 (6)*	57 (14)*	0,018
MAP, mmHg	97,1 (9,8)	89,2 (21,6)	99,9 (27,3)	124,5 (27,3)*	99 (7,1)	0,028
SV, mL	97,9 (31,6)	46,7 (16,9)*	66,2 (26,7)	86 (27,3)	102,1 (25,2)*	0,018
CO, L min <sup>-1</sup>	7,1 (2,5)	4,3 (0,8)*	5,4 (2,7)*	4,8 (1,2)*	6,8 (1,9)	0,018
ANP, pg mL <sup>-1</sup>	15,3 (3,1)	13,5 (5)	11,1 (5,1)	13,1 (2,8)	12,7 (2,7)	0,248
RA, mL			24,4 (10,6)			
RL, L			4,9 (0,8)			

Vrijednosti su iskazane kao medijan (IQR). *P* vrijednosti su izračunate Wilcoxon signed rank testom za neparametrijske uzorke. \* *P* < 0,05, u odnosu na početnu točku mjerenja. IQR, engl. *interquartile range*, interkvartilni raspon; GPI, engl. *glossopharyngeal insufflation*, glosofaringealna insuflacija; BL, engl. *baseline*, stanje mirovanja; HR, engl. *heart rate*, srčana frekvencija; MAP, engl. *mean arterial blood pressure*, srednji arterijski tlak; SV, engl. *stroke volume*, udarni volumen; CO, engl. *cardiac output*, srčani minutni volumen; ANP, atrijski natriuretski peptid; RA, engl. *right atrium*, desna pretklijetka; RL, engl. *right lung*, desno plućno krilo.

U prvoj fazi apneje pri umjerenoj i maksimalnoj plućnoj hiperinflaciji HR je porasla u odnosu na početnu vrijednost. U odmoru nakon svih apneja HR se značajno smanjila. U FRC apneji i umjerenoj GPI apneji, MAP je značajno porastao u drugoj fazi apneje. S druge strane, MAP je u maksimalnoj GPI tek na kraju apneje porastao. Pri različitim razinama plućne hiperinflacije zabilježeno je smanjenje SV na početku apneje te njegov oporavak tijekom borbene faze da bi na kraju apneje dosegao vrijednosti koje se nisu razlikovale od početnog stanja. Za vrijeme oporavka nakon umjerene i maksimalne GPI, SV je porastao. Pri svim stupnjevima plućne hiperinflacije zabilježeno je smanjenje CO za vrijeme trajanja apneje te njegov oporavak nakon završetka apneje.

Početna vrijednost zasićenosti arterijske krvi kisikom iznosila je 99,7 (0,9) %. Na kraju FRC apneje zasićenost kisikom se smanjila na 75 (17,5), na kraju apneje s umjerenom GPI je iznosila 77 (11,5), a na kraju apneje s maksimalnom GPI je iznosila 75 (7,5) %.

Nije zabilježena razlika u koncentraciji ANP-a u različitim točkama mjerenja tijekom apneje pri FRC, umjerenj ili maksimalnoj GPI. ANP se nije smanjio pri umjerenj ni maksimalnoj GPI. Nije zabilježena korelacija između razine venskog ANP-a i promjena u volumenu desnog plućnog krila ili atrijsa pri različitim razinama plućne hiperinflacije.

## **5. RASPRAVA**

Glavni nalazi ovog eksperimentalnog istraživanja su sljedeći:

U studiji I razmatrali smo preraspodjelu krvnog volumena u iskusnih ronilaca na dah tijekom plućne hiperinflacije koja je postignuta tehnikom GPI. Volumen pluća se prilikom GPI povećao za 11 % povrh TLC-a, posljedično smanjujući volumen krvi u srcu i plućima. Promjeri torakalnih krvnih žila (torakalne aorte, gornje šuplje vene i intratorakalnog dijela donje šuplje vene) su se smanjili, dok su se promjeri interne jugularne, nadlaktične, jetrene, bedrene i abdominalnog dijela donje šuplje vene povećali kako bi zaprimili veću količinu krvi koja je istisnuta iz prsišta. Promjer bedrene vene se povećao u prvoj fazi apneje uz GPI, zatim se postupno smanjivao tijekom borbene faze da bi na kraju apneje dosegao početnu vrijednost. Istovremeno nije zabilježena promjena promjera izvantorakalnih arterija. Nije zabilježena promjena u električnoj impedanciji što upućuje na odsustvo izljeva tekućine na periferiji.

U studiji II odredili smo količinu krvi koja se gubi iz plućnog i centralnog volumena krvi kao posljedica plućne hiperinflacije postignute tehnikom GPI. U prvoj fazi apneje količina krvi u plućnom i centralnom volumenu krvi se smanjila za 45 %. Iako je prosječni PTT ostao nepromijenjen, individualne promjene u PTT-u su pokazale negativnu korelaciju s desnom srčanom izbačajnom frakcijom. Zabilježena je pozitivna korelacija između dobi ronilaca i smanjenja plućnog i centralnog volumena krvi.

U studiji III odredili smo razinu ANP-a u venskoj krvi ovisno o stupnju plućne hiperinflacije i posljedičnim promjenama u volumenu desne pretkljetke. Iako se volumen desnog atrija pri umjerenom plućnom hiperinflaciji smanjio za 58 %, a pri maksimalnoj plućnoj hiperinflaciji čak za 65 %, nije zabilježena promjena razine ANP-a u venskoj krvi, kao ni korelacija između razine venskog ANP-a i promjena u volumenu desnog plućnog krila ili atrija pri različitim razinama plućne hiperinflacije.

## **5.1. Fiziologija plućne hiperinflacije**

Intermitentna ventilacija pozitivnim tlakom dovodi do porasta intratorakalnog tlaka tijekom inspirija, a time i porasta tlaka u desnom atriju. Visoki intratorakalni tlak dovodi do smanjenog venskog gradijenta između abdomena i toraksa, što znači da se manja količina krvi može vratiti u desno srce (89, 90). Nadalje, kompresija i smanjeni protok kroz torakalni dio šuplje vene vodi do smanjenog volumnog opterećenja desne klijetke. Što je veći intratorakalni tlak, volumno opterećenje desne klijetke se smanjuje, čime pada i desni CO. Visoki intratorakalni tlak komprimira srce odnosno progresivno smanjuje duljinu i septo-lateralne

dimenzije obje klijetke. Venski priljev se u tom slučaju smanjuje, kao i CO (91, 92). Da bi organizam dosegao novo stanje ravnoteže, priljev krvi se naposljetku mora izjednačiti s izbačajem krvi iz srca; dakle, čak i tijekom ventilacije pod pozitivnim tlakom, gradijent između tjelesnih šupljina se nakon određenog vremena nanovo ostvaruje i protok je održan. Baroreceptori signaliziraju rast perifernog vaskularnog otpora i arterijskog tlaka te time održavaju venski priljev krvi (93). Da bi se izbjeglo oštećenje ventrikularne funkcije i razvoj arterijske hipotenzije, pozitivni tlak na kraju izdisaja se održava ispod 20 cm H<sub>2</sub>O (94).

Tijekom inspirija intratorakalni tlak je negativan, odnosno subatmosferski. Jednom kada se glotis zatvori pri izvođenju apneje nakon maksimalnog udaha (TLC), intratorakalni tlak se povećava (95). Uz GPI, elitni ronionci na dah mogu postići volumen zraka u plućima koji doseže vrijednosti i 47 % povrh TLC-a. Elitni ronionci su u našem istraživanju pri maksimalnoj GPI u studiji I i II dosegli plućni volumen 11 % povrh TLC-a, dok su u studiji III dosegli plućni volumen 22 % povrh TLC-a. Budući da se zrak „pakira“ u pluća usprkos već potpuno ekspaniranom i nefleksibilnom prsnom košu, intratorakalni tlak raste do 30 cm H<sub>2</sub>O, a transpulmonalni tlak (razlika između alveolarnog i intrapleuralnog tlaka) može porasti čak do 80 cm H<sub>2</sub>O(33).

## **5.2. Utjecaj plućnog volumena na srčanu funkciju i arterijski tlak**

Sa širenjem pluća, dolazi do pritiska na srce, prsni koš i ošit. Prsni koš se savija prema van, dijafragma se spušta, no srce, perikard pa i srčane arterije postaju komprimirane plućima. U ekstremima plućnih volumena, kao što je hiperinflacija pluća, punjenje klijetki može biti toliko ugroženo da se klinički očituje kao srčana tamponada.

Sukladno rezultatima prijašnjih istraživanja (39, 42), apneja uz GPI je dovela do pada učinkovitosti srčane pumpe iskazane kao RVEF i LVEF, s tim da je pad RVEF bio izraženiji (smanjenje od 28 i 30 % u studiji I i II).

Promjene u volumenu pluća utječu na otpor plućnog krvožilja koji određuje tlačno opterećenje desne klijetke. Ukupni otpor plućnog krvožilja podrazumijeva vaskularni tonus krvnih žila koje okružuju alveole, te ekstraalveolarnih ili parenhimalnih krvnih žila. Kada se plućni volumen smanjuje od FRC prema RV, ekstraalveolarne krvne žile postaju tortuotične i priljubljene s tendencijom kolabiranja. Kako plućni volumen raste od RV prema TLC, alveolarne krvne žile su komprimirane zbog alveolarne distenzije, dakle njihov otpor raste. U apneji s GPI plućni volumen nadilazi TLC, što dovodi do kompresije svih kompresibilnih struktura unutar prsnog koša te do povećanog tlačnog opterećenja desne klijetke. Slična

patofiziologija se odvija u plućnoj hipertenziji gdje povišeni tlaku plućnoj vaskulaturi povećava tlačno opterećenje desne klijetke. Nadalje dolazi do ventrikularne disfunkcije te oslabljenog punjenja klijetki (40).

Budući da perikard nije rastegljiv, promjene u tlaku punjenja jedne klijetke utječu na tlak punjenja druge klijetke (96, 97). Tijekom GPI srce se nalazi u stanju kompresije i distorzije, koje dovodi do pojave desinkronizacije između klijetki (neobjavljena vlastita zapažanja). Eichinger i suradnici su u svom istraživanju koristili cine-MRI tehniku da bi uočili akutno oštećenje plućne cirkulacije, po tipu plućne hipertenzije, tijekom GPI. Prikazali su smanjen protok u plućnoj arteriji za 45 %, smanjen RVCO za 41 % te smanjen srčani indeks za 40% (98).

Porast alveolarnog tlaka u plućnoj hiperinflaciji dovodi do istiskanja krvi iz intraalveolarnih krvnih žila prema lijevoj klijetki. Utjecaj povišenog intratorakalnog tlaka na tlačno opterećenje lijeve klijetke je dvostran. Kada se intratorakalni tlak povisi, komprimirana je torakalna aorta što povećava tlačno opterećenje lijeve klijetke. S druge strane, visoki intratorakalni tlak dovodi do preraspodjele krvi iz torakalne u abdominalnu aortu i time smanjuje tlačno opterećenje. Smatra se da visoki intratorakalni tlak u mehaničkoj ventilaciji dovodi do preraspodjele krvi iz centralne cirkulacije na periferiju odnosno do smanjenog volumnog opterećenja. Prema Frank Starlingu, time se smanjuje i SV te tlačno opterećenje. Dakle, u slučaju visokog intratorakalnog tlaka, indirektno može doći do smanjenja tlačnog opterećenja lijeve klijetke ovisno o smanjenom volumnom opterećenju.

U studiji III možemo pratiti kretanje MAP-a ovisno o različitim razinama plućne hiperinflacije. U FRC-apneji i apneji s umjerenom GPI MAP raste u drugoj fazi apneje. U apneji s maksimalnom GPI, MAP tek pri kraju apneje pokazuje porast. Na samom početku apneje pri maksimalnom GPI prisutan je jako visoki intratorakalni tlak, koji značajno smanjuje SV i CO. Dakle dolazi do smanjenog tlačnog opterećenja ovisno o smanjenom volumnom opterećenju.

### **5.3. Autonomna živčana aktivnost u plućnoj hiperinflaciji**

U našem istraživanju zabilježen je pad CO za 37 % u studiji I i II. Smanjeni venski priljev i CO modulacijom autonomnog živčanog sustava dovode do vazokonstrikcije te pozitivnih kronotropnih i ionotropnih učinaka (99). GPI dovodi do dvostrukog porasta u mišićnoj simpatičkoj živčanoj aktivnosti (engl. *muscle sympathetic nerve activity*, MSNA) (100, 101).

U našem istraživanju je HR u prvoj fazi apneje porasla u odnosu na početno stanje, pretpostavljamo zbog snažne aktivacije simpatičkog sustava i gubitka centralnog krvnog volumena. HR je u studiji I porasla za 21 % a u studiji II za 40 % u prvoj fazi nakon izvođenja GPI. U studiji III, HR je porasla za 43 i 30 % u prvoj fazi apneje nakon izvođenja umjerenog i maksimalnog GPI. Kako se nastavlja trajanje apneje, prevladava vagalni utjecaj na HR i razvija se bradikardija što se objašnjava svrhom smanjene potrošnje kisika. Bez obzira na razinu plućne hiperinflacije, kako apneja napreduje, HR se smanjuje te ostaje smanjena čak i u odmoru nakon držanja daha.

U prvoj fazi držanja daha nakon GPI, zbog vazokonstrukcije potaknute aktivacijom simpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava, dolazi do smanjenja perfuzije bubrega, slezene, miokarda i skeletnog mišića za 30% (39). Moždana perfuzija, mjerena transkranijским Dopplerom, je unatoč tome održana (29, 102, 103). U drugoj fazi apneje, fazi borbe, masivna simpatička aktivacija se nastavlja, time održavajući MAP i normalnu moždanu perfuziju (100). U rezultatima studije III je potvrđeno da se MAP oporavlja kako napreduje trajanje apneje.

Ipak, arterijska hipotenzija i sinkopa se mogu razviti u apneji s GPI. Smanjeni volumen lijeve klijetke na kraju diastole i povećana sekrecija kateholamina mogu potaknuti paradoksalni odgovor u vagalnom kardio-inhibitornom refleksu. Eferentni impuls smanjuje simpatički tonus i/ili povećava parasimpatički tonus, s prouzrokovanom vazodepresijom (hipotenzijom) i kardioinhibicijom (bradikardijom) (99). Okidač za razvoj kardioinhibitornog refleksa u mnogim slučajevima ostaje nepoznat, no istraživanja su pokazala da je koncept „praznog srca“, odnosno smanjenog volumena lijeve klijetke često prisutan u razvoju ovog odgovora (104, 105). Hipotenzija i bradikardija mogu dovesti do cerebralne hipoperfuzije, odnosno sinkope. Kod ronilaca koji primjenjuju tehniku GPI do ovog slijeda događaja dolazi primarno u ranoj fazi apneje (40, 100, 106).

## **5.4. Preraspodjela krvi i centralna hipovolemija**

Potpomognuto disanje kontinuiranim pozitivnim tlakom, pri čemu tlak iznosi 10-12 cm H<sub>2</sub>O, dovodi do preraspodjele krvi iz srca i intratorakalnog krvotoka prema abdomenu, no ne i prema udovima (107). Kako je prikazano povećanim promjerima ekstratorakalnih vena u studiji I, plućna hiperinflacija dovodi do preraspodjele krvnog volumena iz srca i plućne cirkulacije u vene vrata, nogu i abdomena, pri čemu velike vene trbuha prime najveću količinu preraspodijeljene krvi (promjer abdominalnog dijela donje šuplje vene se povećao za

60 %). Prema Jardinu i suradnicima, tijekom ventilacije pod pozitivnim tlakom povećava se promjer abdominalnog dijela donje šuplje vene, što upućuje na povećani venski kapacitet ekstratorakalnih vena zbog razlike u gradijentu između abdomena i toraksa (108). Abdominalne vene ne sadrže zaliske, što omogućuje neometano nakupljanje krvi u smjeru periferije. S druge strane, zalisci u venama nogu, kojih ima rijetko u proksimalnoj bedrenoj veni, ali sve više distalno, onemogućavaju nakupljanje krvi u udovima (109). Usprkos visokom intratorakalnom tlaku kojeg očekujemo pri izvođenju GPI, naši rezultati nepromijenjene električne impedancije pokazuju da nema transudacije tekućine u udovima, i potvrđuju kompetentnost venskih zalistaka nogu. Time je potvrđeno da je porast hematokrita koji se inače može vidjeti u apneji rezultat kontrakcije slezene (23). Jugularna vena obično ima proksimalno smješten zalistak (110), no njen je promjer ipak porastao tijekom GPI, vjerojatno ukazujući na znatan cerebralni protok krvi pojačan porastom arterijskog CO<sub>2</sub> tijekom apneje.

Centralna hipovolemija se prilikom GPI razvija kao posljedica mehaničke kompresije srca i plućne vaskulature te kao posljedica srčane disfunkcije i masivne simpatičke aktivacije koja djeluje na plućno krvožilje.

U studiji I pokazali smo da je otprilike 80 mL krvi preraspodijeljeno u ekstratorakalne krvne žile, no prema rezultatima studije II, to čini tek 15 % ukupne krvi koja se gubi iz centralnog volumena krvi. Usporediva hipovolemija se može razviti u situacijama opsežnog krvarenja. U studiji II zabilježeno je smanjenje centralnog volumena krvi za 48 %. Smanjenje centralnog volumena krvi za 30 %, neovisno o uzroku, dovodi do naglog smanjenja krvnog tlaka (hipovolemijski reverzibilni šok), dok veće smanjenje centralnog volumena krvi dovodi do porasta HR uz daljnji pad tlaka (razvoj ireverzibilnog šoka) (111).

Zanimljivo, u studiji II nismo pronašli korelaciju između postignutog plućnog volumena i smanjenja centralnog volumena krvi ili plućnog krvnog volumena. U plućima možemo razlikovati dva vaskularna odjeljka: alveolarne te ekstraalveolarne, odnosno parenhimalne krvne žile (112). Alveolarne krvne žile uvelike ovise o postignutom alveolarnom plućnom volumenu. Pri visokom plućnom volumenu, intraalveolarne krvne žile su komprimirane i plućni vaskularni otpor raste, time povećavajući tlačno opterećenje desne klijetke. Parenhimalne krvne žile ne pokazuju ovu ovisnost o alveolarnom plućnom volumenu, što dijelom može objasniti manjak korelacije između plućnog volumena zraka i volumena krvi, ili moguću preraspodjelu krvi iz alveolarnih u parenhimalne krvne žile.



## 5.5. Oporavak centralnog volumena krvi

U našem istraživanju SV i CO su se smanjili u prvoj fazi apneje u studiji I, II i III. U studiji III je zabilježen oporavak SV i CO tijekom borbene faze sve do početnih vrijednosti, u skladu s drugim istraživanjima (95). Za vrijeme oporavka nakon apneje s umjerenom i maksimalnom GPI u studiji III, zabilježen je porast SV-a.

U fazi borbe, IBM-ovi dovode do valova negativnog intratorakalnog tlaka koji povećavaju venski priljev i srčano punjenje te parcijalno oporavljaju CO i MAP (103, 106, 113). U našoj studiji I uočeno je da se promjer bedrene vene sinkronizirano smanjuje s IBM-ovima u fazi borbe. Krv koja je nakupljena u unutarnjoj jugularnoj, jetrenoj, abdominalnom dijelu donje šuplje vene, zajedničkoj ilijačnoj te femoralnoj veni prema našem izračunu odgovara za 60 % volumena krvi koji se izgubio iz klijetki. Nakupljanje krvi u ekstratorakalnim venama objašnjava brzi oporavak centralnog volumena krvi prilikom javljanja IBM ili po prestanku držanja daha. Olakšan blizinom velikih ekstratorakalnih vena desnoj pretklijetki, trenutni oporavak centralnog volumena krvi se vjerojatno odvija kao posljedica naizmjeničnih valova pozitivnog i negativnog abdominalnog i torakalnog tlaka koji djeluju kao respiratorna pumpa, povlačeći krv iz distendiranih vena te vraćajući je centralno.

Nakon FRC apneje, CO je manje pao u odnosu na apneju s maksimalnom GPI, međutim, ostao je smanjen do kraja apneje. Pretpostavljamo da pri FRC apneji nije došlo do značajnijeg pomaka krvi u abdominalne krvne žile, pa tako nije bio moguć ni brz oporavak CO za vrijeme borbene faze, kada se aktivirala respiratorna pumpa.

## 5.6. Plućno tranzitno vrijeme

Plućna hiperinflacija postignuta GPI-om može služiti kao akutni model kronične plućne hiperinflacije u bolestima dišnog sustava kao što je emfizem. Poznato je da pacijenti s teškim emfizemom imaju sniženi intratorakalni volumen krvi i sniženo volumno opterećenje klijetki, što dovodi do smanjenih dimenzija srca na kraju diastole te oslabljene lijeve i desne srčane funkcije (114). Kao i u naših ispitanika, PTT se u emfizemu ne mijenja značajno, vjerojatno zbog sniženog intratorakalnog volumena krvi (114).

U našoj studiji su individualne promjene u PTT-u pokazale negativnu korelaciju s RVEF. Pad RVEF ukazuje na manju efikasnost srčane pumpe koja izbacuje krv u plućnu cirkulaciju i na taj način dovodi do produljenog PTT-a. U našoj studiji je pokazana negativna korelacija između CO i PTT-a. Hipoperfuzija miokarda (39) i koronarna vazokonstrikcija uzrokovana aktivacijom simpatičkog sustava (115) uzrokuju smanjenje LVEF, time bi mogli

dovesti do porasta tlaka u LA produljenja PTT-a. Slični nalazi se mogu naći u mitralnoj stenozii, gdje je PTT produljen zbog smanjenog CO i povećanog tlaka u LA, te u insuficijenciji aortnog zaliska gdje je PTT produljen zbog povećanog volumena krvi u plućnim krvnim žilama (116).

## **5.7. Utjecaj dobi na plućno krvožilje**

Sposobnost plućnog krvožilja da primi određenu količinu krvi je ovisna o popustljivosti plućnih krvnih žila te o tlačnom opterećenju, odnosno tlaku u lijevom atriju kojeg treba nadvladati (117). Smanjena popustljivost krvnih žila je često prisutna u osoba starije dobi te onih koji boluju od krvožilnih bolesti i arterijske hipertenzije (118, 119). Burman i suradnici su u svom istraživanju pomoću MR uređaja mjerili poprečne promjere plućnih arterija u trenutku minimalnog dijastoličkog i maksimalnog sistoličkog promjera te izračunali postotak distenzije plućnih arterija (120). Distenzija plućnih arterija se smanjivala s dobi, što je očekivano obzirom na poznate učinke starenja na popustljivost krvnih žila (121-123). Sukladno tome, pretpostavljamo da je promjena volumena krvi manja u ispitanika čije su krvne žile rigidne i neelastične, što objašnjava i naše rezultate gdje je kod starijih ispitanika uočen manji gubitak plućnog i centralnog volumena krvi.

## **5.8. Atrijski natriuretski peptid u uvjetima plućne hiperinflacije**

Intraatrijski tlak i stupanj distenzije atrija se navode kao čimbenici koji utječu na otpuštanje ANP-a, međutim nije jasno koji je od ova dva faktora važniji kada se promatra cjeloviti organizam. Srčana tamponada označava stanje u kojem dolazi do nakupljanja perikardnog izljeva, odnosno tekućine u osrčju. Tekućina u perikardu pritišće srce, stvarajući tlak koji izvana onemogućuje da se srce potpuno raširi. Dolazi do izjednačavanja tlaka u srčanim šupljinama s intraperikardnim tlakom. Učinkovito punjenje srčanih šupljina u dijastoli se smanjuje, kao i SV zbog čega dolazi do pada krvnog tlaka i nedovoljne oksigenacije perifernih tkiva. U uvjetima srčane tamponade atrijski tlak je akutno povišen, međutim intratorakalni tlak je također povišen. Zbog uravnoteženog povećanja intraatrijskog i perikardijalnog tlaka, transmuralni tlak atrija se ne povisuje, zbog čega ne dolazi do rastezanja stijenke atrija. Prema Edwards i suradnicima(60) u srčanoj tamponadi nije došlo do porasta ANP-a unatoč porastu intraatrijskog tlaka. Međutim, prilikom podvezivanja stabla plućne arterije i aorte, te dosezanja stabilno povećanog intraatrijskog tlaka, došlo je do značajnog porasta ANP. U ovom slučaju, nije bilo povišenog intratorakalnog tlaka koji bi spriječio

rastezanje atrijski. Prema tome, atrijski transmuralni tlak (razlika tlaka unutar atrijske i intratorakalnog tlaka), što još možemo predočiti kao stupanj rastegnutosti atrijske, je glavna odrednica lučenja ANP-a. U GPI dolazi do povišenog intratorakalnog tlaka i kompresije srca što je vidljivo u padu srčanog volumena u rezultatima našeg istraživanja. Slično uvjetima srčane tamponade, ne očekujemo promjenu transmuralnog tlaka.

U našem istraživanju ispitanici se za vrijeme apneje uz GPI nalaze u uvjetima povišenog intratorakalnog tlaka, međutim, ne znamo koliki je CVP. Intratorakalni tlak se prenosi na sve strukture u prsima i na desnu pretkljetku i šuplju venu. Stoga, porast u intratorakalnom tlaku može dovesti do porasta CVP-a. Međutim, volumno predopterećenje kljetke je određeno transmuralnim tlakom kljetke, koji označava razliku između tlaka unutar srca i intratorakalnim tlakom oko srca (49). Dakle, premda porast intratorakalnog tlaka može uzrokovati porast CVP-a, jednako tako može uzrokovati smanjenje venskog priljeva i time pad volumnog predopterećenja te pad CVP-a. Smanjenje centralnog volumena dovodi do smanjenja ANP-a tijekom disanja pod pozitivnim tlakom (124). Tijekom ventilacije pod pozitivnim tlakom od 5-10 cm plućni volumen je povećan, a stupanj rastegnutosti atrijske smanjen bez posljedičnog smanjenja atrijskog tlaka. ANP se smanjuje pri smanjenom centralnom volumenu krvi neovisno o povećanom CVP-u (125, 126). Plazmatski ANP se smanjuje u uvjetima smanjenog centralnog volumena krvi u testu na nagibnom stolu (74) i tijekom ventilacije pod pozitivnim tlakom (124), međutim u prvom slučaju je CVP smanjen a u drugom povišen. Dakle, ANP bolje odražava promjene u centralnom volumenu krvi od CVP-a.

U studiji II zabilježeno je smanjenje srčanog volumena na kraju dijanole te smanjenje centralnog volumena krvi za 46 i 48 %. U studiji III korištena je usporediva razina plućne hiperinflacije što možemo vidjeti u usporedivim promjenama plućnog volumena nakon GPI između studije II i studije III. Time pretpostavljamo da se u studiji III odvio podudaran pad centralnog volumena krvi. Prema Hanel i suradnicima, smanjenje centralnog volumena krvi od već 7 % dovodi do malog ali značajnog smanjenja ANP-a (127). Međutim u našim mjerenjima nismo dokazali promjenu ANP-a za vrijeme trajanja apneje bez obzira na razinu postignute plućne hiperinflacije. Primjenom negativnog tlaka na donji dio tijela srčani volumen se smanjio za 21% a arterijski ANP za 15 % (128). Prema našim rezultatima, u apneji s maksimalnom GPI srčani volumen se znatno više smanjio, međutim koncentracija ANP-a u venskom uzorku se nije promijenila.

### 5.8.1. Akutna hipoksija

Na životinjskim modelima je pokazano da je tijekom akutne i kronične hipoksije povišeno otpuštanje ANP-a u cirkulaciju (69, 129-131). Akutna hipoksija uzrokuje otpuštanje ANP-a iz atrijskih miocita čak i u odsutnosti atrijske distenzije ili promjena u HR, ukazujući da hipoksija direktno potiče otpuštanje ANP-a, neovisno o njenom utjecaju na tlačno opterećenje desnog srca (130, 132, 133). Niz studija je ukazao da simpatička aktivacija, odnosno kateholamini mogu potaknuti lučenje ANP-a iz izoliranog srca ili izoliranih miocita (134, 135). Međutim, alfa i beta adrenergička stimulacija je zaslužna za 50 % hipoksijom potaknutog lučenja ANP-a. Dakle, izloženost hipoksiji dovodi do otpuštanja ANP-a i u odsutnosti pridruženih živčanih i hormonalnih utjecaja (136).

Pojačano lučenje ANP-a u hipoksiji bi se moglo objasniti djelovanjem ANP-a kao dilatatora koronarnih arterija što poboljšava dotok kisika u hipoksični miokard. Osim toga, ANP selektivno opušta glatko mišićje plućnih arterija i na taj način suzbija patogenetske mehanizme razvoja plućne vazokonstrikcije i hipertenzije (72, 137, 138). Time igra važnu ulogu u kompenzaciji hipoksijom inducirane plućne hipertenzije i pridruženog vaskularnog remodeliranja odnosno hipertrofije desnog srca koja se događa pri kroničnoj hipoksiji (62).

U studiji Lordicka i suradnika (139) određen je ANP u zdravih ispitanika uz intervenciju udisanja hipoksične smjese plinova (plinska mješavina s 11 % kisika) tijekom 30 min. Zatim su ispitanici izveli 5 min tjelovježbe uz disanje hipoksične smjese. SpO<sub>2</sub> se značajno smanjila tijekom disanja hipoksične smjese sa 97 na 86 %, zatim na 68 % tijekom hipoksične tjelovježbe. Sama hipoksija nije dovela do porasta ANP-a, međutim hipoksija uz tjelovježbu je dovela do porasta ANP-a.

Usporedivi pad SpO<sub>2</sub> se događa tijekom apneje. Tijekom držanja daha u suhim laboratorijskim uvjetima, PaO<sub>2</sub> može ekstremno pasti na čak 20 mmHg (što odgovara SpO<sub>2</sub> od 35%) (29, 140). Početna vrijednost SpO<sub>2</sub> u studiji III iznosila je 99 %. Na kraju FRC apneje SpO<sub>2</sub> se smanjila na 75, na kraju apneje s umjerenom GPI je iznosila 77 a na kraju apneje s maksimalnom GPI je iznosila 75 %. Sukladno našim rezultatima, u istraživanju Heussera i suradnika na kraju apneje u trajanju 3.9 min SpO<sub>2</sub> je iznosila 77 % (38).

Unatoč niskoj SpO<sub>2</sub>, nismo zabilježili promjenu koncentracije ANP-a. Uz akutnu hipoksiju naši ispitanici su bili izloženi nizu varijabli koji su već navedeni a mogli su utjecati na lučenje ANP-a. U ljudi je umjereni hipoksija (plinska mješavina s 10% O<sub>2</sub> u trajanju od 2h) stimulus za lučenje ANP-a (porast za 50 %, sa 17.7 ± 3.4 pg/mL na 27.2 ± 1.7 pg/mL, izmjeren nakon 120 min) (141). U ovoj studiji, maksimalni porast ANP-a se dogodio nakon

120 min. U studiji III pratili smo koncentraciju ANP-a za vrijeme trajanja apneje te u kratkom periodu oporavka nakon apneje, što je znatno kraći vremenski period.

## **5.9. Osvrt na metodologiju**

Studija I je ograničena nedostatkom mjerenja fizioloških parametara pri TLC apneji. Da bismo osigurali dovoljno vremena za planirane MR sekvence, bilo je potrebno da prva faza apneje traje 3-4 min. TLC apneja nam je prvenstveno služila kao dio pripreme za držanje daha da bismo postigli maksimalno produljenje prve faze apneje u ograničenom prostoru MR uređaja.

U studiji II smo određivali plućni volumen krvi pomoću MR uređaja te postoji vjerojatnost da smo u manjoj mjeri precijenili plućni volumen krvi. Procijenili smo da ta količina ne prelazi 20-30 mL krvi. Isključivanje vaskularnih struktura iz područja interesa je iznimno važno kod MRI tehnike budući da intrapulmonalne krvne žile mogu pridonijeti lažnoj procjeni volumena zraka u plućima. U našem istraživanju smo isključili hilarne plućne žile iz statičkih slika pluća, no određeni broj manjih intrapulmonalnih krvnih žila koje su manje od rezolucije MRI (1-2 mm u promjeru) nisu mogli biti isključeni. Postoji mogućnost da je to pridonijelo manjku korelacije između promjena u volumenu pluća i volumenu plućnog i centralnog krvnog volumena.

Sate i suradnici su mjerili razinu ANP-a u različitim vaskularnim odjeljcima te pokazali da je najveća koncentracija ANP-a prisutna u koronarnom sinusu, dok je najmanje ANP-a pronađeno u bubrežnoj veni. Količina ANP-a korelira s tlakom u desnom atriju. Bubrežni vjerojatno uklanja većinu ANP-a iz cirkulacije, budući da plazmatske razine ANP-a u bubrežnoj veni ne dosežu 50 % razine u aorti (83). Koncentracija ANP-a u arterijskoj plazmi je neovisna o mjestu uzorkovanja, no uzorci venske krvi nisu uniformni i ovise o vaskularnim odjeljcima. Centralna hipovolemija izazvana testom na nagibom stolu („head up tilt“) i potvrđena torakalnom električnom impedancijom je pokazala korelaciju s koncentracijom ANP-a izmjerenom u plućnoj arteriji, no ne i s uzorkom iz nadlaktične arterije ili iz centralnog venskog katetera. Smanjeni centralni volumen krvi je praćen najnižom vrijednost ANP-a koja je izmjerena u trenutku presinkope (142). Iako su arterijske koncentracije ANP-a znatno bolja mjera lučenja ANP-a od venskih uzoraka, u većini studija na ljudima plazmatski ANP je mjereno u perifernoj venskoj krvi (63). Epstein i suradnici su mjerili razinu venskog ANP-a tijekom centralne hipervolemije postignute imerzijom u vodu do vrata. Dvostruki porast ANP-a se dogodio 30 min nakon imerzije, s maksimalnim porastom unutar 2 h od

imerzije (143). U našoj studiji promjena koncentracije ANP-a je praćena u znatno kraćem vremenskom periodu što moguće nije dozvolilo dovoljno vremena da dođe do promjene koncentracije u ANP-u.

U fiziološkim uvjetima, promjene u atrijskom tlaku ili stupnju rastegnutosti su praćene nizom živćanih i hormonalnih promjena kao i drugim hemodinamskim promjenama. Čitav niz fizioloških promjena koje se odvijaju i utjeću jedna na drugu odražavaju kompleksnost integriranog neurohumoralnog odgovora na plućnu hiperinflaciju. Razlućiti izolirani učinak stupnja atrijske distenzije na otpušćanje ANP-a predstavlja izazov. Pored toga, na razinu ANP-a mođe utjecati bazalni unos natrija, bazalni nivo hidriranosti organizma, poloćaj tijela te kolićina krvi uzeta za analizu (63).

Rezultati ovog istraćivanja pridonijeli su boljem razumijevanju fiziologije centralnog volumena krvi te njegove preraspodjele u slućajevima akutne ili, indirekćno, kroniće plućne hiperinflacije. Pored toga, rezultati istraćivanja pridonose boljem razumijevanju prilagoćavanja iznimnim uvjetima centralne hipovolemije kao na primjer u stanjima šoka. Kako je pokazano u našem istraćivanju, tijekom voljne plućne hiperinflacije ljudski organizam je izloćen specifićnim uvjetima koji akutno ne dovode do promjene koncentracije ANP-a, usprkos jakoj kompresiji atriya. Nova istraćivanja bi bila potrebna za detaljno razlućivanje individualnih faktora koji utjeću na otpušćanje ANP-a in vivo. Elitni roniodi na dah predstavljaју jedinstvenu skupinu u kojoj je prilagodba ljudskog organizma ekstremnim uvjetima gurnuta do krajnjih granica. Ispitujući i objašnjavajući te granice produbljujemo uvijek nedovoljno znanje o misteriju ljudske fiziologije.

## **6. ZAKLJUČAK**

## **6.1. Studija I**

Voljna plućna hiperinflacija postignuta GPI dovodi do preraspodjele krvi iz centralnog volumena krvi u abdominalne, zdjelične i periferne vene proksimalno od venskih zalistaka koji onemogućuju perifernu ekstravazaciju tekućine. Nakupljanje krvi u ekstratorakalnim venama objašnjava trenutni oporavak centralnog volumena krvi i CO kada se intratorakalni tlak smanji, bilo s pojavom IBM ili po prestanku apneje.

## **6.2. Studija II**

Plućna hiperinflacija postignuta tehnikom GPI uzrokuje gotovo 50 % smanjenje centralnog i plućnog volumena krvi. Individualne promjene u PTT-u odražavaju slabiju funkciju desne klijetke, međutim, zbog istovremenog pada plućnog volumena, ne dolazi do promjene prosječnog PTT.

## **6.3. Studija III**

U plućnoj hiperinflaciji organizam se nalazi u specifičnim uvjetima visokog intratorakalnog tlaka, smanjenog centralnog volumena krvi, smanjene distenzije atrijske ali vjerojatno povećanog intraatrijskog tlaka, jake simpatičke aktivacije i akutne hipoksije. U takvim uvjetima nije zabilježena promjena venskog ANP-a neovisno o različitim razinama plućne hiperinflacije i time različitim promjerima desnog atrijske. Venski ANP se ne može koristiti kao mjera akutnih promjena centralnog volumena krvi u sličnim uvjetima.



## **7. SAŽETAK**

**Ciljevi:** Ronioci na dah koriste tehniku glosofaringealne insuflacije (engl. *glossopharyngeal insufflation*, GPI) kako bi dosegli volumen pluća koji nadilazi njihov ukupni plućni kapacitet (engl. *total lung capacity*, TLC) te time postigli što dublji zaron u što duljem trajanju. Elitni ronioci na dah na taj način postižu plućnu hiperinflaciju koja dovodi do porasta intratorakalnog tlaka i posljedično smanjenog priljeva venske krvi u srce te kompresije srca. Srčani udarni volumen se time bitno smanjuje, što rezultira smanjenjem prokrvljenosti mozga i ostatka tijela. Kompenzacijski odgovor organizma koji nastaje uslijed plućne hiperinflacije nije u potpunosti razjašnjen. Nije poznata točna količina krvi koja se preraspodjeljuje nakon GPI te gdje se ona nakuplja. Smanjeni volumen srca, odnosno smanjeni volumen srčanih pretklijetki bi mogao utjecati na razinu atrijskog natriuretskog peptida (ANP) u krvi. ANP je ključni čimbenik u akutnoj i kroničnoj regulaciji ravnoteže tjelesnih tekućina. Rastezanje atriya uzrokovano povišenim intravaskularnim volumenom i povišeni intraatrijski tlak potiču otpuštanje ANP-a iz atrijskih miocita. Indirektna procjena centralnog volumena krvi iz venske krvi bi bila dragocjena u slučajevima sumnje na centralnu hipovolemiju. Nije poznato može li se ANP iz venske krvi koristiti kao pokazatelj akutnih promjena centralnog volumena krvi. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati gdje se preraspodjeljuje krv koja se pri GPI istisne iz prsnog koša, zatim odrediti količinu krvi koja se gubi iz centralnog i plućnog volumena krvi te čimbenike koji bi mogli utjecati na njenu preraspodjelu u prvoj fazi držanja daha nakon GPI. Također, planirano je ispitati odgovor ANP-a na promjene u volumenu atriya koje se događaju pri plućnoj hiperinflaciji.

**Ispitanici i metode:** Istraživanje je podijeljeno u 3 studije u kojima je sudjelovalo 7 – 13 elitnih ronilaca na dah, ovisno o studiji. Magnetnom rezonancijom (MR) su određeni plućni volumeni i volumen srčanih komora u mirovanju i nakon GPI. Plućni volumen krvi je izračunat iz plućnog tranzitnog vremena (engl. *pulmonary transit time*, PTT) za gadolinij i plućnog protoka krvi. Hemodinamski parametri su određeni digitalnom fotopletizmografijom. Promjeri velikih intratorakalnih i ekstratorakalnih arterija i vena su praćeni ultrazvučno i MR, a periferna akumulacija tekućine u koži i skeletnom mišićju je procijenjena električnom impedancijom. U venskom uzorku krvi određena je koncentracija ANP-a metodom radioimunoeseja.

**Rezultati:** Nakon GPI, promjeri torakalnih krvnih žila (torakalne aorte, gornje šuplje vene i intratorakalnog dijela donje šuplje vene) su se smanjili, dok su se promjeri interne jugularne, nadlaktične, jetrene, bedrene i abdominalnog dijela donje šuplje vene povećali kako bi zaprimili veću količinu krvi koja je istisnuta iz prsišta. Promjer bedrene vene se povećao u prvoj fazi apneje uz GPI, zatim se postepeno smanjivao tijekom borbene faze da bi

na kraju apneje dosegao početnu vrijednost. Nije zabilježena promjena u električnoj impedanciji što upućuje na odsustvo izljeva tekućine na periferiji. U prvoj fazi apneje s GPI količina krvi u plućnom i centralnom volumenu krvi se smanjila za 45 %. Iako je prosječni PTT ostao nepromijenjen, individualne promjene u PTT-u su pokazale negativnu korelaciju s desnom srčanom izbačajnom frakcijom i srčanim minutnim volumenom. Zabilježena je pozitivna korelacija između dobi ronilaca i smanjenja plućnog i centralnog volumena krvi. Pri umjerenoj plućnoj hiperinflaciji zabilježeno je smanjenje volumena desnog atrija od 58 %, a pri maksimalnoj hiperinflaciji za čak 65 %. Nije zabilježena promjena razine ANP-a u venskoj krvi pri različitim razinama plućne hiperinflacije. Nadalje, nije pronađena korelacija između razine venskog ANP-a i promjena u volumenu desnog plućnog krila ili atrija pri različitim razinama plućne hiperinflacije.

**Zaključak:** GPI dakle dovodi do gotovo 50 % smanjenja centralnog i plućnog volumena krvi te do preraspodjele krvi iz centralnog volumena krvi u abdominalne, zdjelične i periferne vene proksimalno od venskih zalistaka koji onemogućuju perifernu ekstravazaciju tekućine. Nakupljanje krvi u ekstratorakalnim venama objašnjava trenutni oporavak centralnog volumena krvi i srčanog minutnog volumena kada se intratorakalni tlak smanji, bilo s pojavom nevoljnih kontrakcija dijafragme ili po prestanku apneje. Bez obzira na značajnu kompresiju desnog atrija, koncentracija venskog ANP-a se ne mijenja nakon GPI i ne odražava akutne promjene u centralnom volumenu krvi.

## **8. NASLOV I SAŽETAK NA ENGLLESKOM JEZIKU**

**Doctoral thesis title:** Effect of pulmonary hyperinflation on blood redistribution in breath-hold divers

**Objectives:** To prolong submersion time and withstand lung collapse at depths, breath-hold divers (BHD) hyperinflate their lungs by glossopharyngeal insufflations (GPI). Pulmonary hyperinflation increases the intrathoracic pressure and compresses the heart and thoracic blood vessels with a decrease in venous return. Cardiac filling and output is thus decreased, potentially with resultant arterial hypotension and syncope. The exact amount of blood lost from central blood volume during pulmonary hyperinflation is still unknown. Decreased atrial volume could have an effect on venous plasma atrial natriuretic peptide (ANP) level. ANP is considered an important element for acute and chronic regulation of body fluid homeostasis. Atrial distension caused by volume loading and increased atrial pressure leads to ANP release from atrial myocytes. Venous plasma ANP could be used as a marker of acute changes in central blood volume. The aim of this study was to examine blood redistribution and quantify central blood volume loss during GPI in experienced BHD. Furthermore, we wanted to evaluate how changes in venous plasma ANP reflect the changes in lung and atria volume during pulmonary hyperinflation

**Subjects and methods:** We recruited 7-13 experienced BHD for three separate studies. Lung volumes and cardiac chamber volumes were assessed by magnetic resonance imaging at rest and during apnea with GPI. Pulmonary blood volume was determined from pulmonary blood flow and transit times (PTT) for gadolinium during first-pass perfusion after intravenous injection. Heart rate, cardiac output and beat-to-beat blood pressure were determined by finger photoplethysmography. Filling of extrathoracic veins was determined by ultrasound and magnetic resonance imaging and peripheral extravasation of fluid was assessed by electrical impedance. Venous plasma ANP was determined by radioimmunoassay.

**Results:** Thoracic aorta, superior caval and thoracic inferior caval vein diameters decreased after GPI; but jugular, brachial, femoral, hepatic, and abdominal inferior caval vein diameters all increased. High and low frequency electrical impedance over the thigh and forearm remained unchanged thereby excluding peripheral fluid extravasation. Femoral vein diameter increased during the easy-going phase and decreased during the struggle phase, reaching rest values in the recovery after the breath-hold. During the easy-going phase of breath-hold, the pulmonary and central blood volume both decreased by ~45%. The decrease in cardiac and pulmonary blood volume was positively correlated with age. Overall PTT remained unchanged, but individual PTT was negatively correlated with right ventricular

ejection fraction and cardiac output. Right atrium decreased in volume by 58 % after moderate GPI, and by 65 % after maximal GPI. ANP did not change after pulmonary hyperinflation. There was no correlation between venous ANP and changes in pulmonary or atria volume.

**Conclusion:** Pulmonary hyperinflation as seen during breath-hold with GPI leads to an almost 50 % decrease in both the pulmonary and the central blood volume. Blood lost from the central volume accumulates in extrathoracic capacitance veins proximal to venous valves. Blood pooling in extrathoracic veins explains restoration of the central blood volume during IBM or with breath-hold cessation. Venous plasma ANP is not a marker of acute central blood volume changes which occur as a result of compressed atria and pulmonary vasculature during pulmonary hyperinflation.

## **9. LITERATURA**

1. Lübke H, Terberger T. New evidence on the Ertebølle Culture on Rügen and neighbouring areas. *Greifswalder Geographische Arbeiten*. 2002;27:47-53.
2. Rahn H, Yokoyama T. *Physiology of Breath-Hold Diving and the Ama of Japan*. Washington, DC: The National Academies Press; 1965.
3. Bennett PB, Elliott DH, Brubakk AO. *Bennett and Elliott's physiology and medicine of diving*. 4. izdanje. London: Saunders; 2007.
4. Schaefer KE, Allison RD, Dougherty JH, Carey CR, Walker R, Yost F i sur. Pulmonary and Circulatory Adjustments Determining Limits of Depths in Breathhold Diving. *Science*. 1968;162(3857):1020-3.
5. Gooden BA. Mechanism of the human diving response. *Integr Physiol Behav Sci*. 1994;29:6-16.
6. Lin YC, Lally DA, Moore TO, Hong SK. Physiological and conventional breath-hold breaking points. *J Appl Physiol*. 1974;37:291-6.
7. Breskovic T, Lojpur M, Maslov PZ, Cross TJ, Kraljevic J, Ljubkovic M i sur. The influence of varying inspired fractions of O(2) and CO(2) on the development of involuntary breathing movements during maximal apnoea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;181:228-33.
8. Dujic Z, Breskovic T, Ljubkovic M. Breath hold diving: in vivo model of the brain survival response in man? *Med Hypotheses*. 2011;76:737-40.
9. Foster GE, Sheel AW. The human diving response, its function, and its control. *Scand J Med Sci Sports*. 2005;15:3-12.
10. Elsner R, Gooden B. *Diving and asphyxia. A comparative study of animals and man*. *Monogr Physiol Soc*. 1983;40:1-168.
11. de Burgh Daly M. *Peripheral Arterial Chemoreceptors and Respiratory-cardiovascular Integration*. Oxford: Clarendon Press; 1997.
12. Elsner R, Gooden BA, Robinson SM. Arterial blood gas changes and the diving response in man. *Aust J Exp Biol Med Sci*. 1971;49:435-44.
13. Ferretti G, Costa M. Diversity in and adaptation to breath-hold diving in humans. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2003;136:205-13.
14. Hainsworth R. Cardiovascular control from cardiac and pulmonary vascular receptors. *Exp Physiol*. 2014;99:312-9.
15. Scholander PF, Lemessurier H, Hemmingsen E, Garey W, Hammel HT. Circulatory Adjustment in Pearl Divers. *J Appl Physiol*. 1962;17:184-90.
16. Irving L. Bradycardia in human divers. *J Appl Physiol*. 1963;18:489-91.



17. Ferrigno M, Ferretti G, Ellis A, Warkander D, Costa M, Cerretelli P i sur. Cardiovascular changes during deep breath-hold dives in a pressure chamber. *J Appl Physiol.* 1997;83:1282-90.
18. Bain AR, Drvis I, Dujic Z, MacLeod DB, Ainslie PN. Physiology of static breath holding in elite apneists. *Exp Physiol.* 2018;103:635-51.
19. Dujic Z, Breskovic T. Impact of breath holding on cardiovascular respiratory and cerebrovascular health. *Sports Med.* 2012;42:459-72.
20. Lindholm P, Lundgren CE. The physiology and pathophysiology of human breath-hold diving. *J Appl Physiol.* 2009;106:284-92.
21. Pan AW, He J, Kinouchi Y, Yamaguchi H, Miyamoto H. Blood flow in the carotid artery during breath-holding in relation to diving bradycardia. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1997;75:388-95.
22. Andersson JP, Liner MH, Runow E, Schagatay EK. Diving response and arterial oxygen saturation during apnea and exercise in breath-hold divers. *J Appl Physiol.* 2002;93:882-6.
23. Bakovic D, Valic Z, Eterovic D, Vukovic I, Obad A, Marinovic-Terzic I i sur. Spleen volume and blood flow response to repeated breath-hold apneas. *J Appl Physiol.* 2003;95:1460-6.
24. Schagatay E, Andersson JP, Hallen M, Palsson B. Selected contribution: role of spleen emptying in prolonging apneas in humans. *J Appl Physiol.* 2001;90:1623-9.
25. Andersson JP, Liner MH, Fredsted A, Schagatay EK. Cardiovascular and respiratory responses to apneas with and without face immersion in exercising humans. *J Appl Physiol.* 2004;96:1005-10.
26. Yamashina Y, Yokoyama H, Naghavi N, Hirasawa Y, Takeda R, Ota A i sur. Forced respiration during the deeper water immersion causes the greater inspiratory muscle fatigue in healthy young men. *J Phys Ther Sci.* 2016;28:412-8.
27. Whitelaw WA, McBride B, Amar J, Corbet K. Respiratory neuromuscular output during breath holding. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1981;50:435-43.
28. Cross TJ, Kavanagh JJ, Breskovic T, Zubin Maslov P, Lojpur M, Johnson BD i sur. The Effects of Involuntary Respiratory Contractions on Cerebral Blood Flow during Maximal Apnoea in Trained Divers. *PLoS One.* 2013;8:e66950.
29. Willie CK, Ainslie PN, Drvis I, MacLeod DB, Bain AR, Madden D i sur. Regulation of brain blood flow and oxygen delivery in elite breath-hold divers. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35:66-73.

30. Ferretti G. Extreme human breath-hold diving. *Eur J Appl Physiol.* 2001;84:254-71.
31. Schagatay E, van Kampen M, Emanuelsson S, Holm B. Effects of physical and apnea training on apneic time and the diving response in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2000;82:161-9.
32. Dail CW, Affeldt JE, Collier CR. Clinical aspects of glossopharyngeal breathing; report of use by one hundred postpoliomyelitic patients. *J Am Med Assoc.* 1955;158:445-9.
33. Loring SH, O'Donnell CR, Butler JP, Lindholm P, Jacobson F, Ferrigno M. Transpulmonary pressures and lung mechanics with glossopharyngeal insufflation and exsufflation beyond normal lung volumes in competitive breath-hold divers. *J Appl Physiol.* 2007;102:841-6.
34. Lindholm P, Nyren S. Studies on inspiratory and expiratory glossopharyngeal breathing in breath-hold divers employing magnetic resonance imaging and spirometry. *Eur J Appl Physiol.* 2005;94:646-51.
35. Eichinger M, Walterspacher S, Scholz T, Tetzlaff K, Rocker K, Muth CM i sur. Lung hyperinflation: foe or friend? *Eur Respir J.* 2008;32:1113-6.
36. Terai C, Uenishi M, Sugimoto H, Shimazu T, Yoshioka T, Sugimoto T. Transesophageal echocardiographic dimensional analysis of four cardiac chambers during positive end-expiratory pressure. *Anesthesiology.* 1985;63:640-6.
37. Batinic T, Mihanovic F, Breskovic T, Zubin-Maslov P, Lojpur M, Mijacika T i sur. Dynamic diaphragmatic MRI during apnea struggle phase in breath-hold divers. *Respir Physiol Neurobiol.* 2016;222:55-62.
38. Heusser K, Dzamonja G, Breskovic T, Steinback CD, Diedrich A, Tank J i sur. Sympathetic and cardiovascular responses to glossopharyngeal insufflation in trained apnea divers. *J Appl Physiol.* 2010;109:1728-35.
39. Kyhl K, Drvis I, Barak O, Mijacika T, Engstrom T, Secher NH i sur. Organ perfusion during voluntary pulmonary hyperinflation; a magnetic resonance imaging study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310:H444-51.
40. Potkin R, Cheng V, Siegel R. Effects of glossopharyngeal insufflation on cardiac function: an echocardiographic study in elite breath-hold divers. *J Appl Physiol.* 2007;103:823-7.
41. Liner MH. Cardiovascular and pulmonary responses to breath-hold diving in humans. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1994;620:1-32.

42. Batinic T, Utz W, Breskovic T, Jordan J, Schulz-Menger J, Jankovic S i sur. Cardiac magnetic resonance imaging during pulmonary hyperinflation in apnea divers. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43:2095-101.
43. Schipke JD, Lemaitre F, Cleveland S, Tetzlaff K. Effects of Breath-Hold Deep Diving on the Pulmonary System. *Respiration.* 2019:1-8.
44. Maizel J, Airapetian N, Lorne E, Tribouilloy C, Massy Z, Slama M. Diagnosis of central hypovolemia by using passive leg raising. *Intensive Care Med.* 2007;33:1133-8.
45. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13. izdanje. Elsevier: 2015.
46. D'Angelo MR, Dutton RP. Hemodynamic measurement in the operating room: a review of conventional measures to identify hypovolemia. *AANA J.* 2009;77:279-84.
47. Iregui MG, Prentice D, Sherman G, Schallom L, Sona C, Kollef MH. Physicians' estimates of cardiac index and intravascular volume based on clinical assessment versus transesophageal Doppler measurements obtained by critical care nurses. *Am J Crit Care.* 2003;12:336-42.
48. Steiner MJ, Nager AL, Wang VJ. Urine specific gravity and other urinary indices: inaccurate tests for dehydration. *Pediatr Emerg Care.* 2007;23:298-303.
49. Barbeito A, Mark JB. Arterial and central venous pressure monitoring. *Anesthesiol Clin.* 2006;24:717-35.
50. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S i sur. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med.* 2004;32:691-9.
51. Benes J, Kirov M, Kuzkov V, Lainscak M, Molnar Z, Voga G i sur. Fluid Therapy: Double-Edged Sword during Critical Care? *Biomed Res Int.* 2015;2015:729075.
52. Monnet X, Dres M, Ferre A, Le Teuff G, Jozwiak M, Bleibtreu A i sur. Prediction of fluid responsiveness by a continuous non-invasive assessment of arterial pressure in critically ill patients: comparison with four other dynamic indices. *Br J Anaesth.* 2012;109:330-8.
53. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care.* 2016;6:111.
54. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 1981;28:89-94.
55. de Bold AJ. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science.* 1985;230:767-70.

56. Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG, Crozier IG, Cuneo RC, McCormick D i sur. Studies on the secretion, metabolism and action of atrial natriuretic peptide in man. *J Hypertens Suppl.* 1986;4:S85-91.
57. Gerbes A, Dagnino L, Nguyen T, Nemer M. Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:1307-11.
58. Ruskoaho H, Lang RE, Toth M, Ganten D, Unger T. Release and regulation of atrial natriuretic peptide (ANP). *Eur Heart J.* 1987;8 Suppl B:99-109.
59. Bilder GE, Schofield TL, Blaine EH. Release of atrial natriuretic factor. Effects of repetitive stretch and temperature. *Am J Physiol.* 1986;251:F817-21.
60. Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JC, Jr. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res.* 1988;62:191-5.
61. Lang RE, Tholken H, Ganten D, Luft FC, Ruskoaho H, Unger T. Atrial natriuretic factor--a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature.* 1985;314:264-6.
62. Chen YF. Atrial natriuretic peptide in hypoxia. *Peptides.* 2005;26:1068-77.
63. Bie P. Natriuretic Peptides and Normal Body Fluid Regulation. *Compr Physiol.* 2018;8:1211-49.
64. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J.* 1998;135:914-23.
65. Rubattu S, Sciarretta S, Valenti V, Stanzione R, Volpe M. Natriuretic peptides: an update on bioactivity, potential therapeutic use, and implication in cardiovascular diseases. *Am J Hypertens.* 2008;21:733-41.
66. Franco V, Chen YF, Oparil S, Feng JA, Wang D, Hage F i sur. Atrial natriuretic peptide dose-dependently inhibits pressure overload-induced cardiac remodeling. *Hypertension.* 2004;44:746-50.
67. Chen HH, Burnett JC, Jr. The natriuretic peptides in heart failure: diagnostic and therapeutic potentials. *Proc Assoc Am Physicians.* 1999;111:406-16.
68. Zeidel ML. Renal actions of atrial natriuretic peptide: regulation of collecting duct sodium and water transport. *Annu Rev Physiol.* 1990;52:747-59.
69. Adnot S, Andrivet P, Chabrier PE, Piquet J, Plas P, Braquet P i sur. Atrial natriuretic factor in chronic obstructive lung disease with pulmonary hypertension. Physiological correlates and response to peptide infusion. *J Clin Invest.* 1989;83:986-93.

70. Jin H, Yang RH, Chen YF, Jackson RM, Itoh H, Mukoyama M i sur. Atrial natriuretic peptide in acute hypoxia-induced pulmonary hypertension in rats. *J Appl Physiol.* 1985;71:807-14.
71. Nakanishi K, Tajima F, Itoh H, Nakata Y, Osada H, Hama N i sur. Changes in atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide associated with hypobaric hypoxia-induced pulmonary hypertension in rats. *Virchows Arch.* 2001;439:808-17.
72. Raffestin B, Levame M, Eddahibi S, Viossat I, Braquet P, Chabrier PE i sur. Pulmonary vasodilatory action of endogenous atrial natriuretic factor in rats with hypoxic pulmonary hypertension. Effects of monoclonal atrial natriuretic factor antibody. *Circ Res.* 1992;70:184-92.
73. Cuneo RC, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG, Joyce SL, Gilchrist NL. Renal, hemodynamic, and hormonal responses to atrial natriuretic peptide infusions in normal man, and effect of sodium intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:946-53.
74. Matzen S, Knigge U, Schutten HJ, Warberg J, Secher NH. Atrial natriuretic peptide during head-up tilt induced hypovolaemic shock in man. *Acta Physiol Scand.* 1990;140:161-6.
75. Cernacek P, Crawhall JC, Levy M. Atrial natriuretic peptide: blood levels in human disease and their measurement. *Clin Biochem.* 1988;21:5-17.
76. Goswami N, Blaber AP, Hinghofer-Szalkay H, Convertino VA. Lower Body Negative Pressure: Physiological Effects, Applications, and Implementation. *Physiol Rev.* 2019;99:807-51.
77. Crozier IG, Nicholls MG, Ikram H, Espiner EA, Yandle TG, Jans S. Atrial natriuretic peptide in humans. Production and clearance by various tissues. *Hypertension.* 1986;8:III11-5.
78. Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, Kubo SH, Covit AB, Ryman KS i sur. Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. Plasma levels and renal, hormonal, and hemodynamic responses to peptide infusion. *J Clin Invest.* 1986;78:1362-74.
79. Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, Emdin M, Maffei S, Nannipieri M i sur. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest.* 1998;21:170-9.
80. Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG, Cuneo R, Espiner EA, Livesey JH. Metabolic clearance rate and plasma half life of alpha-human atrial natriuretic peptide in man. *Life Sci.* 1986;38:1827-33.

81. Nakao K, Sugawara A, Morii N, Sakamoto M, Yamada T, Itoh H i sur. The pharmacokinetics of alpha-human atrial natriuretic polypeptide in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;31:101-3.
82. Baba M, Yoshida K, Ieda M. Clinical Applications of Natriuretic Peptides in Heart Failure and Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci.* 2019;20.
83. Sato F, Kamoi K, Wakiya Y, Ozawa T, Arai O, Ishibashi M i sur. Relationship between plasma atrial natriuretic peptide levels and atrial pressure in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:823-7.
84. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A i sur. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26:319-38.
85. Jellema WT, Imholz BP, Oosting H, Wesseling KH, van Lieshout JJ. Estimation of beat-to-beat changes in stroke volume from arterial pressure: a comparison of two pressure wave analysis techniques during head-up tilt testing in young, healthy men. *Clin Auton Res.* 1999;9:185-92.
86. Cai Y, Boesen M, Stromstad M, Secher NH. An electrical admittance based index of thoracic intracellular water during head-up tilt in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2000;83:356-62.
87. Meier P, Zierler KL. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol.* 1954;6:731-44.
88. Burnett JC, Jr., Kao PC, Hu DC, Hesser DW, Heublein D, Granger JP i sur. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science.* 1986;231:1145-7.
89. Mitchell JR, Whitelaw WA, Sas R, Smith ER, Tyberg JV, Belenkie I. RV filling modulates LV function by direct ventricular interaction during mechanical ventilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289:H549-57.
90. Mitchell JR, Sas R, Zuege DJ, Doig CJ, Smith ER, Whitelaw WA i sur. Ventricular interaction during mechanical ventilation in closed-chest anesthetized dogs. *Can J Cardiol.* 2005;21:73-81.
91. Mitaka C, Nagura T, Sakanishi N, Tsunoda Y, Amaha K. Two-dimensional echocardiographic evaluation of inferior vena cava, right ventricle, and left ventricle during positive-pressure ventilation with varying levels of positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med.* 1989;17:205-10.

92. Kyhl K, Ahtarovski KA, Iversen K, Thomsen C, Vejlstrup N, Engstrom T i sur. The decrease of cardiac chamber volumes and output during positive-pressure ventilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305:H1004-9.
93. Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S. Effects of positive end-expiratory pressure on the gradient for venous return. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:19-24.
94. van den Berg PC, Grimbergen CA, Spaan JA, Pinsky MR. Positive pressure inspiration differentially affects right and left ventricular outputs in postoperative cardiac surgery patients. *J Crit Care*. 1997;12:56-65.
95. Cross TJ, Breskovic T, Sabapathy S, Zubin Maslov P, Johnson BD, Dujic Z. Respiratory muscle pressure development during breath holding in apnea divers. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45:93-101.
96. Kroeker CA, Shrive NG, Belenkie I, Tyberg JV. Pericardium modulates left and right ventricular stroke volumes to compensate for sudden changes in atrial volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284:H2247-54.
97. Naeije R, Badagliacca R. The overloaded right heart and ventricular interdependence. *Cardiovasc Res*. 2017;113:1474-85.
98. Eichinger M, Waltersbacher S, Scholz T, Tetzlaff R, Puderbach M, Tetzlaff K i sur. Glossopharyngeal insufflation and pulmonary hemodynamics in elite breath hold divers. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42:1688-95.
99. Rocha BML, Gomes RV, Cunha GJL, Silva BMV, Pocinho R, Morais R i sur. Diagnostic and therapeutic approach to cardioinhibitory reflex syncope: A complex and controversial issue. *Rev Port Cardiol*. 2019;38:661-73.
100. Dzamonja G, Tank J, Heusser K, Palada I, Valic Z, Bakovic D i sur. Glossopharyngeal insufflation induces cardioinhibitory syncope in apnea divers. *Clin Auton Res*. 2010;20:381-4.
101. Heusser K, Dzamonja G, Tank J, Palada I, Valic Z, Bakovic D i sur. Cardiovascular regulation during apnea in elite divers. *Hypertension*. 2009;53:719-24.
102. Kjeld T, Pott FC, Secher NH. Facial immersion in cold water enhances cerebral blood velocity during breath-hold exercise in humans. *J Appl Physiol*. 2009;106:1243-8.
103. Palada I, Bakovic D, Valic Z, Obad A, Ivancev V, Eterovic D i sur. Restoration of hemodynamics in apnea struggle phase in association with involuntary breathing movements. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;161:174-81.
104. Nwosu EA, Rahko PS, Hanson P, Grogan EW, Jr. Hemodynamic and volumetric response of the normal left ventricle to upright tilt testing. *Am Heart J*. 1994;128:106-13.

105. Yamanouchi Y, Jaalouk S, Shehadeh AA, Jaeger F, Goren H, Fouad-Tarazi FM. Changes in left ventricular volume during head-up tilt in patients with vasovagal syncope: an echocardiographic study. *Am Heart J*. 1996;131:73-80.
106. Dujic Z, Breskovic T, Bakovic D. Breath-hold diving as a brain survival response. *Translational Neuroscience*. 2013;4:302-13.
107. Peters J, Hecker B, Neuser D, Schaden W. Regional blood volume distribution during positive and negative airway pressure breathing in supine humans. *J Appl Physiol* (1985). 1993;75:1740-7.
108. Jardin F, Farcot JC, Boisante L, Curien N, Margairaz A, Bourdarias JP. Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med*. 1981;304:387-92.
109. Meissner MH. Lower extremity venous anatomy. *Semin Intervent Radiol*. 2005;22:147-56.
110. Celepci H, Brenner E. Position of valves within the subclavian and axillary veins. *J Vasc Surg*. 2011;54:70S-6S.
111. Secher NH, Van Lieshout JJ. Heart rate during haemorrhage: time for reappraisal. *J Physiol*. 2010;588:19.
112. Fink C, Ley S, Risse F, Eichinger M, Zaporozhan J, Buhmann R i sur. Effect of inspiratory and expiratory breathhold on pulmonary perfusion: assessment by pulmonary perfusion magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*. 2005;40:72-9.
113. Dujic Z, Uglesic L, Breskovic T, Valic Z, Heusser K, Marinovic J i sur. Involuntary breathing movements improve cerebral oxygenation during apnea struggle phase in elite divers. *J Appl Physiol* . 2009;107:1840-6.
114. Jorgensen K, Muller MF, Nel J, Upton RN, Houltz E, Ricksten SE. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study. *Chest*. 2007;131:1050-7.
115. Momen A, Mascarenhas V, Gahremanpour A, Gao Z, Moradkhan R, Kunselman A i sur. Coronary blood flow responses to physiological stress in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296:H854-61.
116. Jones RH, Sabiston DC, Jr., Bates BB, Morris JJ, Anderson PA, Goodrich JK. Quantitative radionuclide angiocardiology for determination of chamber to chamber cardiac transit times. *Am J Cardiol*. 1972;30:855-64.



117. Ugander M, Jense E, Arheden H. Pulmonary intravascular blood volume changes through the cardiac cycle in healthy volunteers studied by cardiovascular magnetic resonance measurements of arterial and venous flow. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:42.
118. Hopkins N, McLoughlin P. The structural basis of pulmonary hypertension in chronic lung disease: remodelling, rarefaction or angiogenesis? *J Anat*. 2002;201:335-48.
119. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M i sur. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension*. 1999;34:201-6.
120. Burman ED, Keegan J, Kilner PJ. Pulmonary artery diameters, cross sectional areas and area changes measured by cine cardiovascular magnetic resonance in healthy volunteers. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18:12.
121. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003;107:139-46.
122. Jani B, Rajkumar C. Ageing and vascular ageing. *Postgraduate medical journal*. 2006;82:357-62.
123. Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. The relationship between arterial compliance, age, blood pressure and serum lipid levels. *J Hypertens*. 1995;13:1718-23.
124. Schuttén HJ, Kamp-Jensen M, Nielsen SL, Sztuk FJ, Engquist A, Warberg J i sur. Inverse relation between central venous pressure and the plasma concentration of atrial natriuretic peptide during positive-pressure breathing. *Acta Physiol Scand*. 1990;139:389-90.
125. Matzen SH. Neuroendocrine mechanisms during reversible hypovolaemic shock in humans with emphasis on the histaminergic and serotonergic system. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1995;628:1-31.
126. Rasmussen KC, Hojskov M, Ruhnau B, Salling L, Pedersen T, Goetze JP i sur. Plasma pro-atrial natriuretic peptide to indicate fluid balance during cystectomy: a prospective observational study. *BMJ Open*. 2016;6:e010323.
127. Hanel B, Teunissen I, Rabol A, Warberg J, Secher NH. Restricted postexercise pulmonary diffusion capacity and central blood volume depletion. *J Appl Physiol*. 1997;83:11-7.
128. Cai Y, Holm S, Jenstrup M, Strømstad M, Eigtved A, Warberg J. Electrical admittance for filling of the heart during lower body negative pressure in humans. *J Appl Physiol*. 1985;89:1569-76.

129. Adnot S, Chabrier PE, Brun-Buisson C, Viossat I, Braquet P. Atrial natriuretic factor attenuates the pulmonary pressor response to hypoxia. *J Appl Physiol.* 1988;65:1975-83.
130. Baertschi AJ, Hausmaninger C, Walsh RS, Mentzer RM, Jr., Wyatt DA, Pence RA. Hypoxia-induced release of atrial natriuretic factor (ANF) from the isolated rat and rabbit heart. *Biochem Biophys Res Commun.* 1986;140:427-33.
131. Baertschi AJ, Jiao JH, Carlson DE, Campbell RW, Teague WG, Willson D i sur. Neural control of ANF release in hypoxia and pulmonary hypertension. *Am J Physiol.* 1990;259:H735-44.
132. Baertschi AJ, Teague WG. Alveolar hypoxia is a powerful stimulus for ANF release in conscious lambs. *Am J Physiol.* 1989;256:H990-8.
133. Lew RA, Baertschi AJ. Mechanisms of hypoxia-induced atrial natriuretic factor release from rat hearts. *Am J Physiol.* 1989;257:H147-56.
134. Currie MG, Newman WH. Evidence for alpha-1 adrenergic receptor regulation of atriopeptin release from the isolated rat heart. *Biochem Biophys Res Commun.* 1986;137:94-100.
135. Gibbs DM. Beta-adrenergic control of atrial natriuretic factor secretion from dispersed rat atrial myocytes. *Regul Pept.* 1987;19:73-8.
136. Chen YF, Durand J, Claycomb WC. Hypoxia stimulates atrial natriuretic peptide gene expression in cultured atrial cardiocytes. *Hypertension.* 1997;29:75-82.
137. Klinger JR, Warburton RR, Pietras LA, Smithies O, Swift R, Hill NS. Genetic disruption of atrial natriuretic peptide causes pulmonary hypertension in normoxic and hypoxic mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 1999;276:L868-L74.
138. Preston IR, Hill NS, Gambardella LS, Warburton RR, Klinger JR. Synergistic effects of ANP and sildenafil on cGMP levels and amelioration of acute hypoxic pulmonary hypertension. *Exp Biol Med.* 2004;229:920-5.
139. Lordick F, Hauck RW, Senekowitsch R, Emslander HP. Atrial natriuretic peptide in acute hypoxia-exposed healthy subjects and in hypoxaemic patients. *Eur Respir J.* 1995;8:216-21.
140. Bain AR, Ainslie PN, Hoiland RL, Willie CK, MacLeod DB, Madden D i sur. Role of cerebral blood flow in extreme breath holding. *Transl Neurosci.* 2016;7:12-6.
141. du Souich P, Saunier C, Hartemann D, Sautegeau A, Ong H, Larose P i sur. Effect of moderate hypoxemia on atrial natriuretic factor and arginine vasopressine in normal man. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987;148:906-12.

142. Perko G, Payne G, Linkis P, Jorgensen LG, Landow L, Warberg J i sur. Thoracic impedance and pulmonary atrial natriuretic peptide during head-up tilt induced hypovolaemic shock in humans. *Acta Physiol Scand.* 1994;150:449-54.
143. Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E, Aceto R, Camargo M, Atlas S. Relationship of increased plasma ANF and renal sodium handling during immersion-induced central hypervolemia in normal humans. *J Clin Invest.* 1987;79:738-45.

## **10. ŽIVOTOPIS**

Ime i prezime: Tanja Dragun, rođ. Mijačika

Datum i mjesto rođenja: 13.06.1988., Split, Hrvatska

Adresa stanovanja: Dubrovačka 28, 21 000 Split, Hrvatska

Adresa zaposlenja: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Šoltanska 2, 21 000 Split, Hrvatska

Mobitel: 098 175 1883

E-mail: tanja.mijacika@mefst.hr

### **Obrazovanje**

1994. – 2002.

Osnovna škola „Mertojak“, Split

2002. – 2006.

III. gimnazija (Prirodoslovno-matematička gimnazija), Split

2006. – 2008.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

2016. –

Sveučilišni poslijediplomski doktorski studij „Klinička medicina utemeljena na dokazima“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu

### **Zaposlenja**

2014. – 2015. Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije Split

Doktor medicine – pripravnik

2015.- 2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Asistent na Katedri za integrativnu fiziologiju

2016. – Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Asistent za rad na HRZZ projektu „Cerebrovaskularna regulacija tijekom apneje kod elitnih ronilaca na dah“

### **Nastavna aktivnost**

2009. Demonstrator na Katedri za anatomiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

2015. – Asistent na Katedri za integrativnu fiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

## Stručno usavršavanje

Kongresna priopćenja:

- 2. regionalni kongres fizioloških društava i 4. kongres Hrvatskog društva fiziologa 2017., Dubrovnik, Hrvatska
- FEPS 2017. Beč, Austrija
- Europhysiology 2018, London, UK
- ELMO 2018, Ženeva, Švicarska
- ELMO 2019, Rim, Italija

2017. PhD tečaj „Integrative Human Cardiovascular Control“, Sveučilište u Kopenhagenu, Danska

## Članstva u strukovnim organizacijama

Hrvatsko društvo fiziologa (HDF), European lifestyle medicine organization (ELMO)

## Stručno-znanstvene publikacije u indeksiranim časopisima

1. Vrdoljak L, **Mijacika T**, Milicevic T, Sapunar D, Puljak L. Impact of a recruitment campaign on students' applications to medical school. *Acta Med Acad.* 2013;42:32-40.
2. Batinic T, Mihanovic F, Breskovic T, Zubin-Maslov P, Lojpur M, **Mijacika T** i sur. Dynamic diaphragmatic MRI during apnea struggle phase in breath-hold divers. *Respir Physiol Neurobiol.* 2016;222:55-62.
3. Kyhl K, Drvis I, Barak O, **Mijacika T**, Engstrom T, Secher NH i sur. Organ perfusion during voluntary pulmonary hyperinflation; a magnetic resonance imaging study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310:H444-51.
4. **Mijacika T**, Dujic Z. Sports-related lung injury during breath-hold diving. *Eur Respir Rev.* 2016;25:506-12.
5. Badrov MB, Barak OF, **Mijacika T**, Shoemaker LN, Borrell LJ, Lojpur M i sur. Ventilation inhibits sympathetic action potential recruitment even during severe chemoreflex stress. *J Neurophysiol.* 2017;118:2914-24.
6. Bailey DM, Willie CK, Hoiland RL, Bain AR, MacLeod DB, **Mijacika T** i sur. Surviving Without Oxygen: How Low Can the Human Brain Go? *High Alt Med Biol.* 2017;18:73-9.

7. Bain AR, Ainslie PN, Barak OF, Hoiland RL, Drvis I, **Mijacika T** i sur. Hypercapnia is essential to reduce the cerebral oxidative metabolism during extreme apnea in humans. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37:3231-42.
8. Bain AR, Barak OF, Hoiland RL, Drvis I, Bailey DM, **Mijacika T** i sur. Forced vital capacity and not central chemoreflex predicts maximal hyperoxic breath-hold duration in elite apneists. *Respir Physiol Neurobiol.* 2017;242:8-11.
9. Barak OF, Mladinov S, Hoiland RL, Tremblay JC, Thom SR, Yang M, **Mijacika T** i sur. Disturbed blood flow worsens endothelial dysfunction in moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep.* 2017;7:16929.
10. Lee AHX, Phillips AA, Squair JW, Barak OF, Coombs GB, Ainslie PN, **Mijacika T**, i sur. Alarming blood pressure changes during routine bladder emptying in a woman with cervical spinal cord injury. *Spinal Cord Ser Cases.* 2017;3:17101.
11. **Mijacika T**, Frestad D, Kyhl K, Barak O, Drvis I, Secher NH i sur. Blood pooling in extrathoracic veins after glossopharyngeal insufflation. *Eur J Appl Physiol.* 2017;117:641-9.
12. **Mijacika T**, Kyhl K, Frestad D, Otto Barak F, Drvis I, Secher NH i sur. Effect of pulmonary hyperinflation on central blood volume: An MRI study. *Respir Physiol Neurobiol.* 2017;243:92-6.
13. Hoiland RL, Mladinov S, Barak OF, Willie CK, **Mijacika T**, Stenbridge M i sur. Oxygen therapy improves cerebral oxygen delivery and neurovascular function in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Exp Physiol.* 2018;103:1170-7.
14. **Mijacika T**, Barak O, Madsen PL, Dujic Z. Sports-related diving challenges the cardiovascular and pulmonary system. *Ugeskr Laeger.* 2018;180.
15. Saleem S, Vucina D, Sarafis Z, Lee AHX, Squair JW, Barak OF, **Mijacika T** i sur. Wavelet decomposition analysis is a clinically relevant strategy to evaluate cerebrovascular buffering of blood pressure after spinal cord injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314:H1108-H14.
16. Coombs GB, Barak OF, Phillips AA, **Mijacika T**, Sarafis ZK, Lee AHX i sur. Acute heat stress reduces biomarkers of endothelial activation but not macro- or microvascular dysfunction in cervical spinal cord injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316:H722-H33.
17. Coombs GB, Vucina D, Caldwell HG, Barak OF, **Mijacika T**, Lee AHX i sur. Cerebrovascular function is preserved during mild hyperthermia in cervical spinal cord injury. *Spinal cord.* 2019;57:979-84.

18. Patrician A, Versic-Bratincevic M, **Mijacika T**, Banic I, Marendic M, Sutlovic D i sur. Examination of a New Delivery Approach for Oral Cannabidiol in Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pharmacokinetics Study. *Advances Adv Ther.* 2019;36:3196-210.
19. Saleem S, Sarafis ZK, Lee AHX, Squair JW, Barak OF, Sober-Williams E, **Mijacika T** i sur. Spinal Cord Disruption Is Associated with a Loss of Cushing-Like Blood Pressure Interactions. *J Neurotrauma.* 2019;36:1487-90.
20. Squair JW, Lee AHX, Sarafis ZK, Coombs G, Barak O, Cragg JJ, **Mijacika T** i sur. Sleep-disordered breathing is associated with brain vascular reactivity in spinal cord injury. *Neurol.* 2019;93:e2181-e91.
21. Barak OF, Janjic N, Drvis I, **Mijacika T**, Mudnic I, Coombs GB i sur. Vascular dysfunction following breath-hold diving. *Can J Physiol Pharmacol.* 2020;98:124-30
22. Brewster LM, Coombs GB, Garcia VP, Hijmans JG, DeSouza NM, Stockelman KA, **Mijacika T** i sur. Effects of circulating extracellular microvesicles from spinal cord-injured adults on endothelial cell function. *Clin Sci .* 2020;134:777-89.
23. Caldwell HG, Hoiland RL, Barak OF, **Mijacika T**, Burma JS, Dujic Z i sur. Alterations in resting cerebrovascular regulation do not affect reactivity to hypoxia, hyperoxia or neurovascular coupling following a SCUBA dive. *Exp Physiol.* 2020;105:1540-9.