

# Kemoreceptorski prag za nastup nevoljnih dišnih pokreta tijekom maksimalne apneje

---

**Lojpur, Mihajlo**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2013**

*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:171:910156>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-27**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mihajlo Lojpur**

**KEMORECEPTORSKI PRAG ZA NASTUP  
NEVOLJNIH DIŠNIH POKRETA TIJEKOM  
MAKSIMALNE APNEJE**

**Doktorska disertacija**

**Split, 2013.**

Ova doktorska disertacija sadrži rezultate znanstvenog istraživanja obavljenog na Zavodu za integrativnu fiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Ona za mene predstavlja mnogo više od sažetka jednog istraživanja – ona je za mene stizanje na kraj jednog puta koji je bio obilježen mnogim dobrim ljudima te ću stoga iskoristiti ovu stranicu da im se zahvalim.

Prije svega se zahvaljujem prof. dr. sc. Željku Dujiću, pod čijim je stručnim voditeljstvom obavljena. Hvala mu na mentorstvu i stručnom vodstvu tijekom studija te nesebičnoj pomoći tijekom izrade doktorske disertacije.

Zahvaljujem se dragim kolegama sa Zavoda – Toniju Breškoviću, Petri Zubin Malov, Jasenki Kraljević, Marku Ljubkoviću, Jasni Marinov i Vladimiru Ivančevu, te kolegama iz inozemstva, Troy J. Crossu i Bruce D. Johnsonu, sa School of Physiotherapy and Exercise Science, Gold Coast Campus, Griffith University, Southport, QLD, Australia odnosno Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, MN, SAD, bez čije nesebične pomoći ne bi bilo ovog istraživanja.

Zahvaljujem se članovima Stručnog povjerenstva na vremenu kojeg su uložili u evaluaciju ove doktorske disertacije i savjetima koji su pridonijeli unaprijeđenju kvalitete teksta.

Konačno, zahvajujem svojoj supruzi Jasenki i sinovima, Frani i Borni, bez čije bezuvjetne ljubavi i svakodnevnih odricanja, ova disertacija nikad niti ne bi bila napisana.

**1. SADRŽAJ**

1. SADRŽAJ	1
2. POPIS OZNAKA I KRATICA	2
3. UVOD	4
3.1. Povijest ronjenja	4
3.2. Ronjenje na dah kao sportska disciplina	6
3.3. Apneja	10
3.4. Kontrola disanja	12
4. CILJEVI I HIPOTEZE	23
5. ISPITANICI I METODE	24
5.1. Ispitanici	24
5.2. Postupci i mjerenja	25
5.3. Eksperimentalni protokoli	27
5.4. Statistički postupci	28
6. REZULTATI	29
7. RASPRAVA	36
8. ZAKLJUČAK	40
9. SAŽETAK	41
10. SUMMARY	42
11. LITERATURA	43
12. ŽIVOTOPIS	45

## 2. POPIS OZNAKA I KRATICA

AIDA	-	Međunarodna organizacija za razvoj apneje (franc. Association Internationale pour le Developpement del` Apnée)
aug-E	-	izdisajni neuroni koji povećavaju pražnjenje (engl. augmenting expiratory)
BMI	-	indeks tjelesne mase (engl. body mass index)
BötC	-	Bötzingеров odjeljak (engl. Bötzinger complex)
CO	-	minutni obujam srca (engl. cardiac output)
dHb	-	deoksigenirani hemoglobin
DRG	-	stražnja respiracijska skupina neurona (engl. dorsal respiratory group)
EMG	-	elektromiografija (engl. electromyography)
E1	-	poslijeudisajna faza živčane aktivnosti respiracijskih neurona (engl. stage 1 of expiration)
E2	-	faza 2 izdisaja živčane aktivnosti respiracijskih neurona (engl. stage 2 of expiration)
early-I	-	neuroni rane faze udisaja (engl. early inspiratory)
HbO <sub>2</sub>	-	oksigenirani hemoglobin
HR	-	srčana frekvencija (engl. heart rate)
I	-	faza udisaja živčane aktivnosti respiracijskih neurona (engl. inspiration)
I <sub>NaP</sub>	-	trajna struja iona Na kroz membranu neurona (engl. persistent sodium current)
IBM	-	nevoljni dišni pokreti (engl. involuntary breathing movements)
KF	-	Kölliker-Fuseova jezgra (engl. Kölliker-Fuse nucleus)
Late-E	-	neuroni koje se prazne u kasnoj fazi izdisaja (engl. late expiratory)
LPB	-	lateralna parabrahijalna jezgra (engl. lateral parabrachial nucleus)
MAP	-	srednji arterijski tlak (engl. mean arterial pressure)
MPB	-	medijalna parabrahijalna jezgra (engl. medial parabrachial nucleus)
NIRS	-	spektroskopija infracrvenim svjetlom (engl. near-infrared spectroscopy)
NTS	-	jezgra solitarnog puta (lat. nucleus tractus solitari)
PBP	-	fiziološka točka prijeloma (engl. physiological breaking point)
PACO <sub>2</sub>	-	parcijalni tlak ugljičnog dioksida u alveolarnom zraku
PaCO <sub>2</sub>	-	parcijalni tlak ugljičnog dioksida u arterijskoj krvi

---

PaO <sub>2</sub>	-	parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi
P-I	-	poslijeudisajna faza živčane aktivnosti respiracijskih neurona (engl. post inspiration)
pFRG	-	parafacijalna respiracijska skupina neurona (engl. parafacial respiratory group)
post-I	-	neuroni koji se prazne tijekom poslijeudisajne faze (engl. post-inspiratory)
pre- BötC	-	pre-Bötzingеров odjeljak (engl. pre-Bötzinger complex)
pre I/I	-	neuroni koje se prazne neposredno prije i tijekom udisajne faze (engl. pre-inspiratory / inspiratory)
PRG	-	pontina respiracijska skupina neurona (engl. pontine respiratory group)
ramp-I	-	neuroni koji se imaju narastajuće pražnjenje tijekom udisajne faze (engl. ramp-inspiratory)
RTN	-	retrotrapezoidna jezgra (engl. retrotrapesoid nucleus)
SaO <sub>2</sub>	-	zasićenje hemoglobina kisikom u arterijskoj krvi
SD	-	standardna devijacija
SEM	-	standardna pogreška aritmetičke sredine (engl. standard error of the mean)
SŽS	-	središnji živčani sustav
SV	-	udarni obujam srca (engl. stroke volume)
THb	-	ukupni hemoglobina
TLC	-	ukupni plućni kapacitet (engl. total lung capacity)
TOI	-	indeks tkivne oksigenacije mozga (engl. brain tissue oxygenation index)
TPR	-	ukupni periferni otpor (engl. total peripheral resistance)
VC	-	vitalni kapacitet pluća (engl. vital capacity)
VRC	-	prednji respiracijski stupac neurona (engl. ventral respiratory column)
cVRG	-	donja prednja respiracijska skupina neurona (engl. caudal ventral respiratory group)
rVRG	-	gornja prednja respiracijska skupina neurona (engl. rostral ventral respiratory group)
VRG	-	prednja respiracijska skupina neurona (engl. rostral ventral respiratory group)

### 3. UVOD

#### 3.1. Povijest ronjenja

Ne može se sa sigurnošću utvrditi kada su ljudi počeli roniti, ali se pretpostavlja se da su, u potrazi za hranom, to učinili još u pretpovijesno doba. Najstariji arheološki nalazi koji govore tome u prilog potječu s područja današnje Danske i južne Švedske gdje je postojala tzv. Ertebølle kultura – kasno mezolitička/rana neolitička zajednica (5300 – 3950 godina prije Krista) koju su činili ribolovci/skupljači. Ljudi iz te zajednice prihvatili su od svojih susjeda keramiku, ali ne i njihov život poljoprivrednika. Živjeli su iskorištavajući morske resurse na vrlo vješt način. To je uključivalo ribolov pomoću raznih vrsta vrša i brana, skupljanje školjki, ali i izlov morskih sisavaca. Zahvaljujući tome, ljudi iz ove kulture (koja je dobila ime po malom selu Ertebølle u danskom Jutlandu, gdje je 1890. godine Nacionalni muzej Danske iskopao hrpe kamenica, dagnji i puževa pomiješanih s kremenim alatkama za koje su ocijenili da su kuhinjski pribor) mogli su živjeti u stalnim naseljima.<sup>14</sup>

Slični arheološki nalazi postoje na području starog Egipta (4500 – 3200 godina prije Krista) i nekadašnje Mezopotamije, koja je u razdoblju od 4000. prije Krista do 1000. prije Krista dala značajnu civilizaciju u kojoj su se izmjenjivali razni narodi: Sumerani, Akađani, Asirci i Babilonci. Pronađeni ukrasi od školjki i bisera dokazuju da su i ti narodi ronili. Osobito nedvojbena dokaz o ronjenju na dah je reljef koji se čuva u Britanskom muzeju, koji datira iz 885. godine prije Krista, a koji prikazuje asirske ratnike/ronioce kako rone pri opsadi nekog grada koristeći se kozjim mješinama napunjenima zrakom.

Čovjek je vjerojatno ronio tisućama godina prije negoli je počeo ostavljati pismena svjedočanstva o ronjenju. Među prvim pisanim svjedočanstvima nalazi se zapis iz vremena kineskog cara Jua (oko 2250 godina prije Krista) u kojem se navodi da su pokorena plemena morala caru plaćati danak u biserima. U Homerovoj Ilijadi (750 godina prije Krista) također nalazimo navode o ronjenju, a Herodot ("otac povijesti") oko 460 godina prije Krista pripovijeda herojsku priču o Scyllasu iz Scione, grčkom ronioncu koji je pobjegao iz perzijskog zatočeništva za vrijeme oluje. Perzijanci su pretpostavili da se utopio, no on je, dišući kroz šuplju trsku, prerezao sidrene konope svih perzijskih brodova kralja Xerxesa I i tim junačkim djelom spriječio iznenadni napad na grčku flotu. Kasnije je, kaže priča,

preplivao pod vodom 15 kilometara kako bi se pridružio svojim grčkim suborcima koji su se nalazili na rtu Artemisium.

U svojim rukopisima ronjenja se dotakao i sam Aristotel (384. – 322. godina prije Krista) koji je detaljno opisao mogućnost ronjenja pod staklenim zvonom. Kasnije ga je navodno dao izgraditi njegov učenik Aleksandar Veliki, kako bi na taj način mogao nadgledati izgradnju mostova.

U početku motivirano pribavljanjem hrane ili vojnim razlozima, ronjenje je ubrzo za mnoge siromašne ljude postao posao. Pripadnici kretske civilizacije (3000 - 1400 godina prije Krista), prve važne civilizacije grčkog svijeta, vadili su spužve i skupljali mureks pužve iz kojih su pripremali purpurnu boju, koju su smjeli nositi samo kraljevi i plemići. Među važnijim poslovima ronilaca u prošlosti bilo je i spašavanje tereta s potonulih brodova. O tome postoje pisani podaci iz kojih se vidi da je već tijekom prvog stoljeća prije Krista taj posao bio tako dobro organiziran i da su ronionci bili svrstani u platne razrede po kojima su razlike u naknadama ovisile o dubini ronjenja. Ronilo se isključivo na dah, a obuka je započinjala još u djetinjstvu. Umjesto utega ronionci su koristili kamenje, bili su vezani konopcima, i uranjali bi do 31 metar ispod površine.

Na Istoku su u to vrijeme ronjenjem bavile Ama - japanske žene ronionci, te Hae Nyo - korejske žene ronionci. Iako su poznate kao ronionci na bisere, izvorno su zaranjale u potrazi za hranom poput algi, školjki, jastoga, hobotnica, morskih ježeva i kamenica koje ponekad u sebi imaju bisere. U tim zemljama još i danas postoji ta tradicija. Iako se služe nešto naprednijom opremom nego prije tisuću godina, te žene još uvijek rone isključivo na dah.<sup>11</sup>

U početku se ronilo najjednostavnijim načinom na dah, bez ikakve opreme. No, ronjenje na dah bilo je kratkotrajno i opasno za ronionca, pa se vrlo brzo počelo razmišljati o pomagala koja bi omogućila duži, učinkovitiji i sigurniji boravak pod vodom. Prva pomagala, šuplje trske i vreće, odnosno mjehuri sa zrakom, nisu bila od velike pomoći. Naime, cjevčice duže od tridesetak centimetara bile su nespretne, a u vreće se prilikom udisanja vraćao ugljični dioksid, pa su razmišljanja krenula u novom smjeru.

U 16. stoljeću ljudi su počeli upotrebljavati ronilačko zvono otvorenog dna. Pri potapljanju bi se napunilo vodom, ali u skladu sa zakonima fizike, ne u potpunosti, već bi se u njegovom gornjem dijelu zadržao zrak s površine. Ronilac bi se, kada bi mu je ponestalo zraka, uvukao



u zvono i napunio pluća za novu šetnju podmorjem. Kako bi se i taj zrak ubrzo istrošio, u kasnijem su razdoblju ronilačka zvona usavršena na način da im se dodalo crijevo za dovod svježeg zraka s površine čime se vrijeme boravka pod vodom znatno produžilo. Istovremeno se u 16. stoljeću u Engleskoj i Francuskoj eksperimentiralo i s ronilačkim odijelima načinjenima od kože. Ova su odjela imala crijevo kroz koje se s površine, pomoću ručne pumpe, upumpavao zrak.

Kada se za izradu počeo upotrebljavati metal, ronilačka su odjela sa skafanderom postajala sve savršenija, pa su sredinom 19. stoljeća omogućavala ronjenje i do 200 metara dubine. Krajem 19. stoljeća izumljen je aparat s komprimiranim kisikom, a pedesetak godina kasnije načinjen je aparat za ronjenje na komprimirani zrak sa stalnom opskrbom. Istovremeno su počela znanstvena istraživanja utjecaja tlaka vode odnosno primjene komprimiranog zraka na ronioce, pa se zahvaljujući novim saznanjima počelo roniti ne samo dugotrajnije i dublje, nego i mnogo sigurnije.<sup>24</sup>

Uvjeti za rekreacijsko ronjenje, koje je posljednjih godina sve popularnije i masovnije, stvoreni su 1943. godine, kada su legendarni istraživač podmorja i pionir ovoga sporta, J. Y. Cousteau i inženjer E. Gangan, konstruirali autonomni ronilački uređaj s komprimiranim zrakom. U tom su razdoblju stvoreni temelji za dugotrajan i siguran boravak čovjeka ispod površine vode u uvjetima koji nisu prilagođeni njegovim biološkim i fiziološkim osobinama.

### **3.2. Ronjenje na dah kao sportska disciplina**

Ronjenje uz zadržavanje daha najčešće nazivamo „ronjenje na dah“, a često su u uporabi i nazivi „ronjenje u apneji“ ili jednostavno „apneja“.

Od potrebe koja je od početka ljudske povijesti omogućavala opskrbu hranom i preživljavanje, ronjenje na dah s vremenom je postala rekreacija odnosno ronilačka disciplina. Naime, ljudi koji su mogli dobro zaroniti i izdržati dugo pod vodom uvijek su fascinirali svojim sposobnostima, pa su s pojavom sredstava informiranja priče o njima postale zanimljive širem krugu ljudi. Tako se, npr. 1913. godine, dosta pisalo o Grku s imenom Gheorgios Haggi Statti koji je zaronio na preko 70 metara dubine kako bi spasio sidro broda

talijanske mornarice. Na kraju je to rezultiralo pojavom natjecanja u ronjenju na dah, krajem pedesetih godina prošlog stoljeća. Prvi „rekorder“ Raimondo Bucher zaronio je na 30 metara.

Moderno doba ronjenja na dah započinje šezdesetih godina dvobojima dvojice legendi ronjenja na dah, Enza Maiorce i Jacques Mayole. Zahvaljujući njihovim stalnim probijanjima do tada nezamislivih granica u ronjenju na dah, počinju i ozbiljna znanstvena istraživanja koja pokušavaju objasniti sposobnosti nekih ljudi da se zadržavaju pod vodom neuobičajno dugo i da zaranjaju na velike dubine. Godine 1974. Mayol postaje prvi čovjek u povijesti koji je zaronio na 100 metara na dah.<sup>8</sup>

2. studenog 1992. godine osnovana je AIDA (franc. Association Internationale pour le Developpement del` Apnée; engl. International Association for the Developement of Freediving), međunarodna organizacija za razvoj apneje. Glavne su joj aktivnosti obrazovanje ronilaca na dah, organiziranje natjecanja i verificiranje rekorda u ronjenju na dah.<sup>3</sup>

Posebnu skupinu ronilaca na dah čine trenirani ronionci na dah koji se bave apnejaškim natjecateljskim disciplinama, od kojih su najzastupljenije statička i dinamička apneja, te različite vrste zarona u dubinu. U statičkoj apneji ronilac mirno pluta na površini, s licem uronjenim u vodu i nastoji što je moguće duže ne udahnuti. Pri dinamičkoj apneji nastoji ne dišući preroniti maksimalnu moguću udaljenost plivajući perajama. Discipline u kojima je cilj što dublje zaroniti razlikuju se po načinu na koji ronilac zaranja i izranja (zaveslajima svojih udova ili pomoću pomagala). Vrste ili načini ronjenja u različitim disciplinama prema standardima međunarodne organizacije AIDA prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1. Vrste ili načini ronjenja na dah u različitim disciplinama prema standardima AIDA-e

Vrsta ili način ronjenja na dah	Opis	Svjetski rekordi		Hrvatski rekordi	
		Muškarci	Žene	Muškarci	Žene
<i>1. Uron s konstantnim opterećenjem bez peraja (Constant Weight Without Fins - CNF)</i>	Uron se izvodi bez potiskujuće opreme, odnosno korištenja peraja ili povlačenja pomoću konopa, po čemu je ovo najteža natjecateljska disciplina. Natjecatelj obavlja uron samo uz pomoć osobne snage mišića bez pomagala, ne smije se povlačiti uz konop ili odbaciti utege prilikom izronjavanja.	101 m William TRUBRIDGE (NZL) 16.12.2010. Long Island, Bahami	66 m Natalia MOLCHANOVA (RUS) 08.05.2012. Dahab, Egipat	58 m Tomo VRDOLJAK	47 m Karla FABRIO ČUBRIĆ
<i>2. Uron s konstantnim opterećenjem (Constant Weight - CWT)</i>	Uron s konstantnim opterećenjem izvodi se uz pomoć peraja ili monoperaje i ruku, ali bez mogućnosti povlačenja rukama uz konop ili promjene opterećenja odbacivanjem utega. Kontakt je s konopom dopušten samo kod okreta u cilju prekida urona, odnosno na početku izrona.	125 m Alexey MOLCHANOV (RUS) 06.06.2012. Sharm el Sheikh, Egipat	101 m Natalia MOLCHANOVA (RUS) 23.09.2011. Kalamata, Grčka	90 m Veljano ZANKI 14. 09. 2012. Villefranche sur Mer, Nica, Francuska	61 m Karla FABRIO ČUBRIĆ
<i>3. Uron s promjenjivim opterećenjem (Variable Weight - VWT)</i>	U ovoj disciplini ronilac zaranja uz pomoć specijalnog utega, a izranja vlastitom snagom uz pomoć peraja ili monoperaje, koristeći se pri tome rukama s ili bez povlačenja uz konop. U ovoj disciplini koristi se uteg, tzv. „sled“, a ronilac obično zaranja u položaju s glavom prema gore. Ova disciplina nije natjecateljska.	142 m Herbert NITSCH (AUT) 07.12.2009. Long Island, Bahami	127 m Natalia MOLCHANOVA (RUS) 06.06.2012. Sharm el Sheikh, Egipat	80 m Veljano ZANKI 27. 09. 2008. Komiža	43 m Vedrana VIDOVIĆ
<i>4. Slobodan uron (Free Immersion - FIM)</i>	U ovoj disciplini natjecatelj zaranja povlačeći se po konopu i bez uporabe potiskujuće opreme. Natjecatelj može izvoditi uron s glavom na dolje ili gore, tj. ovisno o tome na koji način lakše kompenzira promjene obujma i tlaka.	121 m William TRUBRIDGE (NZL) 10.04. 2010. Long Island, Bahami	88 m Natalia MOLCHANOVA (RUS) 24.09.2011. Kalamata, Grčka	90 m Goran ČOLAK	57 m Karla FABRIO ČUBRIĆ

Vrsta ili način ronjenja na dah	Opis	Svjetski rekordi		Hrvatski rekordi	
		Muškarci	Žene	Muškarci	Žene
5. Uron bez ograničenja (No Limit - NLT)	Uron bez ograničenja se izvodi pomoću utega (tzv. „sled“), a izron se izvodi bilo kojom metodom koju ronilac odabere, a najčešće je to balon ili ronilački prsluk. Ova disciplina je „bez ograničenja“, gdje se ronionci spuštaju u najveće dubine i nije natjecateljska.	214 m Herbert NITSCH (AUT) 14.06.2007. Spetses, Grčka	160 m Tanya STREETER (USA) 17.08.2002. Turks and Caicos	110 m Veljano ZANKI 14. 06. 2009. Komiža	43 m Vedrana VIDOVIĆ
6. Dinamika bez peraja (Dynamic Without Fins - DNF)	Ova natjecateljska disciplina obavlja se uobičajeno u bazenima, ali minimalne duljine 25 metara. Natjecatelj se kreće horizontalno u cilju preronjavanja što veće duljine i to samo snagom svojih mišića, ali bez uporabe bilo koje potiskujuće opreme.	218 m Dave MULLINS (NZL) 27.09.2010. Naenae & Porirua, Novi Zeland	160 m Natalia MOLCHANOVA (RUS) 20.08.2009. Århus, Danska	200 m Goran ČOLAK	158 m Dajana ZORETIĆ
7. Dinamika s perajama (Dynamic With Fins - DYN)	Ronjenje u ovoj disciplini izvodi se uz uporabu peraja ili monoperaje i ruku. Natjecatelj se kreće horizontalno u bazenu s minimalnom duljinom od 25 metara, s ciljem preronjavanja što veće duljine bazena.	273 m Goran ČOLAK (HR) 15.10.2011. Lignano, Italija	225 m Natalia MOLCHANOVA (RUS) 25.04.2010. Moskva, Rusija	273 m Goran ČOLAK	200 m Dajana ZORETIĆ
8. Statična apneja (Static Apnea - STA)	Cilj natjecatelja u ovoj disciplini je zadržavanje daha što je duže moguće. Natjecatelj je na površini licem zaronjen u vodu, odnosno dišni organi su uronjeni u vodu, a vrijeme u ovoj disciplini mjeri se uz discipline s konstantnim opterećenjem i dinamiku s perajama. Može se izvoditi u bazenima, moru, rijeci ili jezeru.	11 min 35 sec Stéphane MIFSUD (FRA) 08.06.2009. Hyères, Francuska	8 min 23 sec Natalia MOLCHANOVA (RUS) 21.08.2009. Århus, Danska	8 min 35 sec Goran ČOLAK	5 min 55 sec Mihaela ROMIĆ

### 3.3. Apneja

Riječ “apneja” potječe iz grčkog jezika i označava prestanak disanja. Ona može biti:

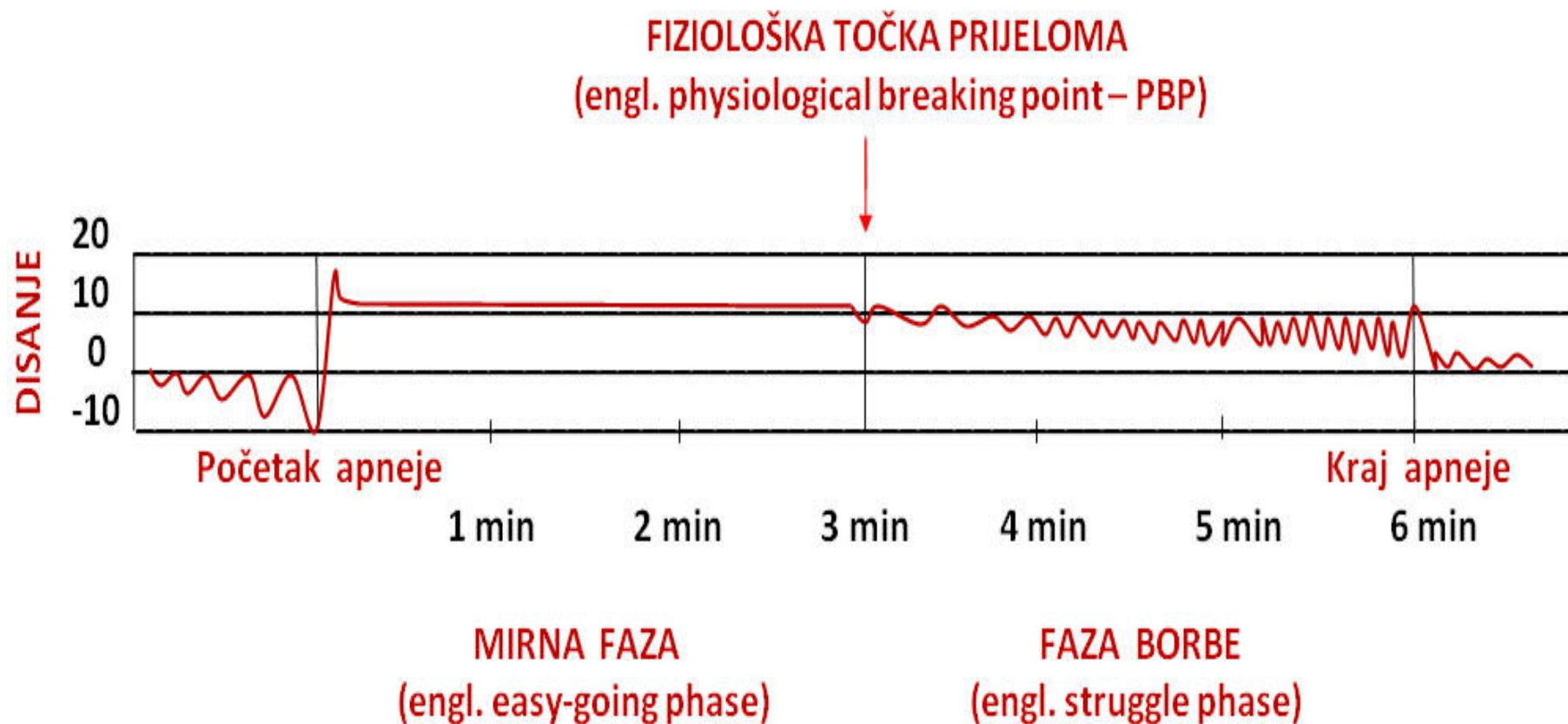
- voljna (zadržavanje daha),
- izazvana uzimanjem lijekova (npr. u predoziranju opioidima) ili mehaničkim razlozima (vješanje, gušenje),
- posljedica bolesti ili ozljede živčanog sustava (transtentorijalna hernijacija mozga, epi napadaji, tumori stražnje lubanjske jame, ozljede kralježničke moždine, bolesti freničko-dijafragmalnog motornog neurona ili motornog neurona gornjih dišnih putova).

Voljna apneja se postiže zatvaranjem glasnica uz zatvorena usta i blokirane nosnice ili konstantnim aktiviranjem izdisajnih mišića.

Netrenirane osobe ne mogu održavati apneju tijekom više od jedne do dvije minute. Razlog tome je činjenica da su frekvencija disanja i udisajni obujam usko povezani (regulirani) održavanjem konstantnih vrijednosti CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> i pH u krvi. Naime, posljedični porast koncentracije CO<sub>2</sub> i pad vrijednosti pH i O<sub>2</sub> u krvi za vrijeme apneje rezultiraju snažnom stimulacijom centra za disanje u mozgu kojoj se na kraju ne možemo više voljno oduprijeti. Nasuprot tome, vrhunski ronionci na dah mogu zadržavati dah 10-tak i više minuta unatoč izrazitoj hiperkapniji i hipoksemiji za vrijeme apneje.

Apneja se inače može podijeliti u dvije faze (Slika 1), međusobno odijeljene tzv. fiziološkom točkom prijeloma (engl. physiological breaking point - PBP)<sup>2, 13</sup>:

1. prva faza apneje se naziva mirna faza (engl. easy-going phase), i traje do PBP.
2. druga faza se naziva fazom borbe (engl. struggle phase). Karakterizira se osjećajem „gladi za zrakom“ i iskazuje spontanom kontrakcijama inspiracijskih (udisajnih) mišića prsnog koša, prije svega ošita. Te se kontrakcije nazivaju nevoljni dišni pokreti (engl. involuntary breathing movements - IBM).



Slika 1. Faze apneje

Nevoljni dišni pokreti imaju nekoliko korisnih hemodinamskih učinaka. Prije svega povećavaju negativnost intratorakalnog tlaka i na taj način povećavaju protok krvi kroz donju šuplju venu, odnosno venski priljev u srce.<sup>18</sup> To dovodi do povećanja udarnog obujma (engl. stroke volume, SV) i normalizacije minutnog obujma srca (engl. cardiac output, CO) smanjenog od početka apneje izvedene na razini ukupnog plućnog kapaciteta (engl. total lung capacity, TLC), te do posljedičnog povećanja arterijskog tlaka.

Ovi su učinci IBM-a, zajedno s centralizacijom krvotoka (zbog vazokonstrikcije izazvane aktivacijom simpatičkog živčanog sustava) i cerebralnom vazodilatacijom (izazvanom hiperkapnijom), zaslužni za održavanje moždane perfuzije i oksigenacije moždanog tkiva tijekom faze borbe, odnosno za produženje maksimalnog trajanja voljne apneje.<sup>7,5</sup>

#### 3.4 . Kontrola disanja

Važno obilježje našeg dišnog sustava je njegova sposobnost da prilagodi obrazac disanja promjenama unutarnjeg miljea i okolišnih prilika (vanjsko okruženje). Tako se ventilacija pluća povećava i smanjuje ovisno o metaboličkim potrebama organizma, tj. u srazmjeru s promjenama u potrošnji O<sub>2</sub> i proizvodnji CO<sub>2</sub>, pa se parcijalni tlakovi O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) i CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) u arterijskoj krvi održavaju u relativno uskim granicama. Kako PaCO<sub>2</sub> u arterijskoj krvi značajno utječe na pH krvi, dišni sustav na taj način pridonosi i finom održavanju acidobazne ravnoteže.

Dišni je sustav također u stanju prilagoditi se promjenama položaja tijela ili kretnjama koje ometaju mehaniku disanja, odnosno kompenzirati smetnje mehanike disanja u bolestima respiracijskog sustava, npr. u asmatskom napadaju. Uz to dišni se sustav stalno mora prilagođavati velikom broju nerespiracijskih radnji poput govora, pjevanja, gutanja, sisanja, kašljanja. Konačno, dišni sustav ima svoju ulogu i u održavanju stalne tjelesne temperature tijela budući da izdisanje vlažnog zraka pomaže uklanjanju topline i održavanju toplinske ravnoteže tijela.

Da bi disanje moglo obaviti sve ove zahtjeve, njegovo se funkcioniranje dvojako kontrolira. U većem dijelu disanje se kontrolira nevoljno, tj. u potpunosti je automatski, ritmički čin, no

njime je do neke granice moguće voljno upravljati, npr. pri voljnom zadržavanju disanja (apneji) ili pri izvršavanju nekih, prije spomenutih nerespiracijskih radnji.

Nevoljnu kontrolu disanja vrši mreža živčanih stanica u moždanom deblu (lat. truncus encephalicus), točnije u produženoj moždini (lat. medulla oblongata) i moždanom mostu (lat. pons). Živčane stanice ove mreže (tzv. respiracijski neuroni) preko spinalnih motoneurona ritmički podražuju tj. aktiviraju respiracijske mišiće, stvarajući na taj način tlačne gradijente potrebne za kretanja zraka u pluća (udisaj ili inspirij) i izvan njih (izdisaj ili ekspirij). Međutim, dvije mehaničke faze disanja, udisaj i izdisaj, normalno kontroliraju tri faze živčane aktivnosti<sup>23</sup>:

- faza udisaja (engl. inspiration, I),
- poslijeinspiracijska faza (engl. post-inspiration, P-I) ili prva faza izdisaja (engl. stage 1 of expiration, E1), i
- faza 2 izdisaja (engl. stage 2 of expiration, E2)

Tijekom prve faze živčana aktivnost respiracijskih neurona dovodi do motorne aktivnosti svih mišića uključenih u udisaj (prije svega ošita i vanjskih međurebarnih mišića) a tijekom slijedeće dvije faze do koordinirane aktivnosti mišića gornjih dišnih putova (koji kontroliraju otpor u tim putovima) i izdisajnih mišića (koji se aktiviraju kada je izdah aktivan proces). Tako se trofazna živčana aktivnost prevodi u dvofaznu mehaničku, u udisaj i izdisaj.

Za napomenuti je da živčana aktivnost u početnoj fazi izdisaja (P-I ili E1 faza) kontrakcijom mišića gornjih dišnih putova povećava otpor u dišnim putovima i tako produžuje napuhanost pluća i osigurava bolju raspodjelu udahnutog zraka. U zadnjoj fazi izdisaja (E2 faza) respiracijski neuroni koče inspiracijsku aktivnost, pri normalnom disanju, kada je izdah pasivan proces, odnosno aktiviraju pomoćne izdisajne mišiće kada je izdah forsiran.

No, sklopovi živčanih stanica mreže ne samo da osiguravaju izmjenu faza disanja, već i prilagođavaju ritam i trajanje svake faze disanja trenutnim potrebama organizma. To je omogućeno stalnim, uzajamnim međudjelovanjem neuronskih sklopova, kao i pristizanjem pobudnih (ekscitacijskih) i kočećih (inhibicijskih) podražaja iz receptora koji, na središnjoj i perifernoj razini, usklađuju učinkovitost disanja spram potreba organizma. Prema tome, kontrola disanja je klasičan primjer primjene negativne povratne sprege.<sup>10</sup>



Spomenute mreže neurona u moždanom deblu, s obzirom na njihovu funkciju, uvrježilo se zvati respiracijskim centrom. Iako su neuroni respiracijskog centra relativno difuzno razbacani obostrano duž medule i ponsa, nekoliko se različitih anatomskih lokacija izdvaja po jedinstvenom funkcionalnom doprinosu u neuralnoj kontroli disanja.<sup>23</sup> To su (Slika 2):

1. Pontina respiracijska skupina neurona (engl. pontine respiratory group, PRG) - uključuje populacije neurona u Kolliker-Fuseovoj jezgri (KF) i parabrahijalnom kompleksu kojeg čine lateralna (LPB) i medijalna parabrahijalna jezgra (MPB), obostrano, u rostralnom, dorzolateralnom dijelu ponsa i više područja ventrolateralnog ponsa.

Iako funkcionalna uloga ponsa u stvaranju i kontroli ritma disanja nije potpuno razjašnjena, za prije navedene pontine regije se pokazalo da djeluju na mnoge medularne nakupine neurona tj. medularne odjeljke respiracijskog centra, mijenjajući njihovu aktivnost.

Prije svega se to čini važnim za kontrolu prijelaza udisaja u izdisaj.

Osim toga, pretpostavlja se da su veze pontinih neuronskih sklopova s kaudalnim medularnim sklopovima neurona od kritične važnosti u koordinaciji aktivnosti izdisajnih (ekspiracijskih) mišića i mišića gornjih dišnih putova tijekom izdisaja.

Konačno, danas se sve više vjeruje da pontini neuronski sklopovi imaju važnu ulogu i u prilagodbi disanja potrebama i stanjima organizma, točnije u tzv. senzomotornoj integraciji.

2. Retrotrapezoidna jezgra odnosno odjeljak parafacijalne respiracijske skupine neurona (engl. retrotrapezoid nucleus/parafacial respiratory group, RTN/pFRG) – taj odjeljak respiracijskog centra čini nakupina neurona u gornjem dijelu medule. Prostire se u rostro-kaudalnom smjeru, ispred motorne jezgre ličnog živca (n. facialis).

RTN je otkrivena 1989.g. i već je slijedeće godine iznesena pretpostavka da se radi o generatoru respiracijske aktivnosti, no ta je ideja zaboravljena sve do 2003.g kada je u istoj regiji moždanog debla pronađena nakupina neurona nazvana pFRG za koju se također tvrdilo da je generator respiracijske aktivnosti. Kako se ni danas sa sigurnošću ne može reći radi li se o anatomske i funkcionalno različitim strukturama, uvrježilo se tu regiju zvati RTN/pFRG.

U svakom slučaju, danas se svi slažu da mnogi od tih neurona imaju intrinzičnu ritmičku aktivnost, o čijoj ulozi postoje različite pretpostavke. Prevladava mišljenje da imaju funkciju ekspiracijskog oscilatora koji u međudjelovanju sa inspiracijskim oscilatorom u

pre-Bötzingerovu odjeljku (vidjeti dalje) stvara koordinirani obrazac inspiracijsko-ekspiracijske živčane aktivnosti tijekom forsiranog (aktivnog) izdisanja.

Osim toga, neki neuroni te regije su tonički aktivni. Naime, iako neuroni RTN/pFRG-e ne moraju biti ritmički aktivni dok je disanje mirno i izdisanje pasivno, pretpostavlja se da je podražljivost pre-Bötzingerova odjeljka pod njihovim stalnim toničkim utjecajem. Pri tome tonička aktivnost tih neurona ovisi o razini CO<sub>2</sub> odnosno vrijednosti pH u krvi i mozgu, za što je izgleda potrebna modulacijska povezanost s rafe jezgrama, te o aferentnim impulsima iz perifernih kemoreceptora. Zbog toga se pretpostavlja da neuroni RTN/pFRG-e imaju središnju kemosenzornu funkciju.

3. Prednji respiracijski stupac (engl. ventral respiratory column, VRC) – čine četiri nakupine neurona sa svake strane medule, koje od rostralnog prema kaudalnom kraju nazivamo Bötzingerov odjeljak (engl. Bötzinger complex, BötC), pre - Bötzingerov odjeljak (engl. pre - Bötzinger complex, pre - BötC), gornja, prednja respiracijska skupina (engl. rostral ventral respiratory group, rVRG) i donja, prednja respiracijska skupina (engl. caudal ventral respiratory group, cVRG)
  - a) *Bötzingerov odjeljak (BötC)* sadrži pretežno ekspiracijske neurone koji su glavni izvor ekspiracijske aktivnosti tijekom normalnog disanja. Ti glicinergični i GABAergični neuroni naime inhibiraju inspiracijske neurone i time omogućavaju prijelaz inspiracijske aktivnosti u ekspiracijsku, odnosno prijelaz udisaja u izdisaj tijekom normalnog disanja.

BötC čine dva živčana sklopa. Prvi čine neuroni koji inhibiraju udisaj u P-I fazi (engl. post-I neuroni) i čija se aktivnost prema kraju izdisaja smanjuje. Drugi sklop čine neuroni koji inhibiraju udisaj povećavajućom aktivnosti tijekom E-2 faze (engl. aug-E neuroni).
  - b) *Pre-Bötzingerov odjeljak (pre-BötC)* sastoji se od bilateralnih, međusobno povezanih nakupina živčanih stanica neophodnih za normalnu inspiracijsku aktivnost in vivo. Stanični sastav je heterogen i obuhvaća više sklopova različitih neurona. Prvi sklop čine primarno glutamatergični neuroni, koji se prazne neposredno prije udisajne faze živčane aktivnosti i tijekom iste (otud naziv pre-I/I neuroni). Oni pokazuju pacemakeru sličnu aktivnost usljed stalne struje iona Na (engl. persistent sodium current, I<sub>NaP</sub>) kroz staničnu membranu. Tako se ritmički mijenja membranski potencijal stanice i započinje novi proces depolarizacije odnosno tako dolazi do spontanog pojavljivanja novih akcijskih potencijala. Stanični oscilacijski mehanizam

koji neuronima pre-BötC-a osigurava autoritmičnost smatra se glavnim izvorom ritmičkog ekscitacijskog udisajnog pogona cijelog sustava.

Drugi sklop čini populacija ritmički aktivnih GABAergičkih i glicineričkih inhibicijskih neurona koji inhibicijom živčanih sklopova BötC-a omogućavaju formiranje inspiracijsko-ekspiracijskog obrazca živčane aktivnosti. Ove posljednje inhibicijske neurone nazivamo ranim inspiracijskim neuronima (engl. early-I), jer im je aktivnost najizraženija na početku udisajne faze, a prema kraju iste faze opada.

S obzirom na navedene aktivnosti, čini se da sklopovi GABAergičkih i glicineričkih neurona u BötC-u (nakupine post-I i aug-E neurona) i pre-BötC-u (engl. early-I neuroni) čine jedan inhibicijski prsten. Naime, inhibicijski neuroni sklopova BötC-a ne samo da inhibiraju sklopove neurona pre-BötC-a već se i međusobno inhibiraju. S druge strane sklop early-I neurona pre-BötC-a inhibira aktivnost oba sklopa BötC-a.

Pretpostavlja se da je za nastanak normalnog, trofaznog obrasca živčane aktivnosti potrebno međudjelovanje pre-I/I neurona pre-BötC-a i inhibicijskog prstena te pobuda (ekscitacija) iz pontinih sklopova, neurona RTN/pFRG-e i neurona jezgara rafe. Naime, kada se napravi rez u razini pontino-medularnog spoja, normalni trofazni obrazac disanja pretvara se u dvofazni obrazac u kojem nedostaje post-I faza. Nakon što se rez napravi više kaudalno, blizu ili na rostralnoj granici pre-BötC-a, respiracijska aktivnost se pretvara u jednofaznu inspiracijsku oscilaciju koja potječe iz pre-BötC-a, tj. u obrazac kojem nedostaje i faza ekspiracijske inhibicije

- c) *Gornja prednja respiracijska skupina ( rVRG)* sadrži glavnu nakupinu bulbospinalnih premotornih inspiracijsko-ekscitacijskih neurona koji daju inspiracijski pogon za spinalni inspiracijski motoneuron n. phrenicus, preko kojeg se inervira ošit, i za interkostalni inspiracijski motoneuron, koji inervira vanjske međurebarne mišiće. Neuroni rVRG-e pod utjecajem su ekscitacijskih neurona pre-BötC-a a i inhibirani su ekspiracijskim neuronima BötC-a. Pobuđeni pokazuju rastuću inspiracijsku aktivnost, tj. povećavaju pražnjenje tijekom trajanja faze udaha. Otud skraćeni engleski nazivi aug-I ili ramp-I neuroni.
- d) *Donja prednja respiracijska skupina (cVRG)* sadrži bulbospinalne premotorne ekspiracijsko-ekscitacijske neurone koji povećavaju aktivnost u E-2 fazi (engl. aug-E i late-E neuroni). Primaju konvergentne impulse iz RTN/pFRG-e i iz BötC-a, te stvaraju ekspiracijski pogon za prsne i slabinske ekspiracijske motoneurone kralježnične moždine, preko kojih se inerviraju izdisajni respiracijski mišići (unutarnji

međurebarni i trbušni mišići). Po tome su neuroni cVRG-a ekspiracijska inačica inspiracijskim neuronima rVRG-e.

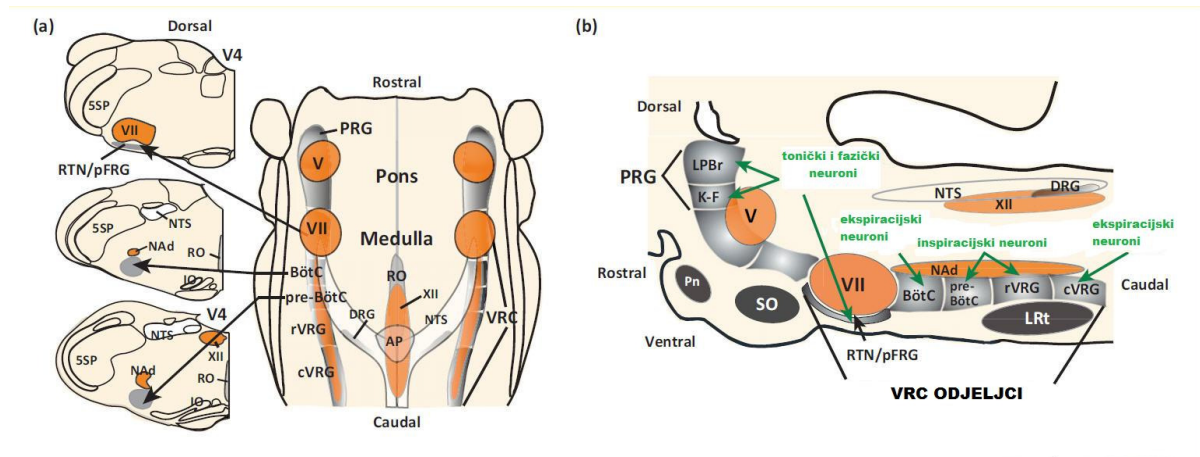
Iz navedenog se može zaključiti da su BötC i pre-BötC primarno ritmogen područja koja sudjeluju u oblikovanju temeljnog ritma i obrasca disanja dok su rVRG i cVRG područja koja u neuralnoj kontroli disanja imaju primarno provodnu, tj. posredničku ulogu.

4. *Jezgra tractus solitarius* (lat. *nucleus tractus solitarius*, NTS) u dorzomedijalnoj meduli ulazna je točka raznih osjetilnih uzlaznih informacija iz udaljenih organa u središnji živčani sustav (SŽS). Pretpostavlja se da ona nije samo relejna jezgra koja prenosi informacije, nego da njena uloga uključuje i obradu pristiglih informacija, tj. da je kritički uključena u refleksnu kontrolu više autonomnih funkcija. Kaudalni dio jezgre pripada tzv. stražnjoj skupini respiracijskih neurona (engl. dorsal respiratory group - DRG) koja posreduju u aferentnoj kontroli disanja, tj. u prilagodbi disanja informacijama pristiglim iz plućnih mehanoreceptora i perifernih kemoreceptora. Ta se kontrola ostvaruje preko veza sa pontinim odjeljkom, RTN/pFRG-om i VRC-om.
5. *Jezgre rafe* (*nucleus raphe*) – čini ih nekoliko tankih jezgara u središnjoj crti ponsa i produljene moždine. Sadrže serotoninergične neurone uključene u somatsku i autonomnu motornu kontrolu, kontrolu funkcije srčanožilnog sustava i osjet boli.

Za neke je neurone medularnih rafe jezgara dokazano da imaju kemosenzitivna svojstva koja im omogućavaju otkrivanje pH/CO<sub>2</sub> promjena u izvanstaničnoj tekućini i likvoru SŽS, pa se smatraju dijelom središnjeg kemoreceptorskog sustava u kojem se glavna uloga i dalje pripisuje neuronima RTN/pFRG-e. Uz to se pretpostavlja da imaju i modulatorno, pobudno djelovanje na druge dijelove istog sustava (uključujući RTN/pFRG-u) putem postsinaptičkih serotoninergičkih receptora, te i na taj način sudjeluju u kemosenzitivnoj regulaciji disanja.

Poput svih sustava kontrole koji se zasnivaju na negativnoj povratnoj sprezi, i kontrola disanja u svom zatvorenom krugu ima uključen niz osjetnih komponenti (receptora) koje prate promjene parametara koje disanje treba održavati u stanju ravnoteže. Iz ovih receptora informacije odlaze u prije spomenute nakupine neurona respiracijskog centra, te se tamo analiziraju. Nakon toga respiracijski centar šalje silazne impulse u efektore sustava (ošit i

respiracijski mišići) koordinirajući na taj način odgovor koji, po principu negativne povratne sprege, promijenjene parametre vrati na njihove izvorne vrijednosti.<sup>10</sup>



Slika 2. Prikaz bilateralnih odjeljaka respiracijskog centra u moždanom deblu

a) horizontalni (desno) i poprečni (lijevo) presjeci, b) parasagitalni presjek

Preuzeto iz Smith JC, Abdala APL, Borgmann A, Rybak IA, Paton JFR. Brainstem

respiratory networks: building blocks and microcircuits. TINS 2012;949:1-11.

Kada govorimo o kontroli disanja, glavne osjetilne komponente zatvorenog kruga povratne sprege su različite vrste kemoreceptora koji reagiraju na promjene  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$  i pH arterijske krvi odnosno izvanstanične tekućine i likvora.

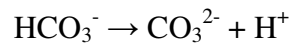
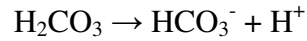
Kemoreceptori su stanice koje podražuju promjene u koncentraciji određenih tvari u izvanstaničnoj tekućini koja ih okružuje, i koje te podražaje pretvaraju u živčani impuls. U tijelu postoji više kemoreceptora koje podražuju promjene  $\text{PaO}_2$  i  $\text{PaCO}_2$ , odnosno promjene pH vrijednosti krvi.

Obzirom na njihov smještaj u organizmu, razlikujemo središnje (centralne) i periferne kemoreceptore.

Središnji kemoreceptori su nakupina neurona u području RTN/pFRG-e i jezgara rafe.<sup>6,10,17,23</sup>

Ovi neuroni su vrlo osjetljivi na promjene pH u izvanstaničnoj tekućini i u likvoru. Međutim, krvno-moždana barijera je nepropusna za  $\text{H}^+$  i bikarbonatne ione, pa je pH arterijske krvi u slabom međusobnom odnosu s pH izvanstanične tekućine i likvora. Obrnuto,  $\text{PaCO}_2$  pokazuje usku povezanost s pH izvanstanične tekućine i likvora zahvaljujući tome što

otopljeni CO<sub>2</sub> iz arterijske krvi lako prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. U izvanstaničnoj tekućini i likvoru CO<sub>2</sub> reagira s vodom, te nastaje ugljična kiselina koja prvo disocira na H<sup>+</sup> i hidrogenkarbonatni (bikarbonatni) anion, a zatim na H<sup>+</sup> i karbonatni anion, što je prikazano sljedećim jednadžbama:



Prema tome, promjene PaCO<sub>2</sub> (koje su usko povezane s promjenama pH arterijske krvi) neizravno mijenjaju pH izvanstanične tekućine i likvora kroz gore spomenuti mehanizam.

Središnji kemoreceptori šalju živčane impulse u sklopove neurona respiracijskog centra, osobito u neurone odjeljaka VRC-a. Ako se pH vrijednost izvanstanične tekućine i likvora snižavaju, iz tih se odjeljaka odašilju eferentni živčani impulsi koji povećavaju ventilaciju, i na taj se način pojačano uklanja nakupljeni CO<sub>2</sub>. Obrnuto, kada se pH izvanstanične tekućine i likvora poveća, iz respiracijskog centra se smanjuje slanje eferentnih podražaja, čime se smanjuje ventilacija pluća i uklanjanje CO<sub>2</sub> iz organizma.

Smatra se da su središnji kemoreceptorski živčani impulsi zaslužni za 70 - 80 % ukupnog odgovora na prisutnost suviška ugljičnog dioksida i/ili vodikovih iona u krvi!

Dvije su vrste perifernih kemoreceptora. To su parna karotidna tjelešca (lat. glomus caroticum), po jedno na svakom račvištu zajedničke karotidne arterije, te jedno do tri aortalna tjelešca (lat. glomus aorticum) na luku aorte. Smatra se da su karotidna tjelešca važniji periferni kemoreceptori od aortalnih tjelešaca budući da su puno osjetljiviji.<sup>9</sup>

U oba slučaja tjelešca čine nakupine kemoreceptorskih (glomus stanice tipa I) i potpornih stanica (glomus stanice tipa II). Protok krvi kroz tjelešca je ekstremno velik i iznosi 2000 ml/100g/min (za usporedbu, protok krvi kroz bubrege iznosi 420, a kroz mozak 54 ml/100g/min), pa su parcijalni tlakovi O<sub>2</sub> i CO<sub>2</sub> te koncentracija H<sup>+</sup> u citoplazmi glomus stanica tipa I jednaki parcijalnim tlakovima O<sub>2</sub> i CO<sub>2</sub> te koncentraciji H<sup>+</sup> u arterijskoj krvi. Glomus stanice tipa I jako su osjetljive na pad PaO<sub>2</sub> ispod 8 kPa (60 mm Hg), kada se zasićenje hemoglobina kisikom naglo smanjuje, no reagiraju i na promjene PaCO<sub>2</sub> i pH arterijske krvi, iako mnogo slabije nego središnji kemoreceptorski neuroni. Prema tome,

periferni kemoreceptori su očito od kritične važnosti pri odgovoru organizma na hipoksemiju. Nasuprot tome, zaslužni su tek za 20 - 30 % ukupnog odgovora na promjenu PaCO<sub>2</sub> i pH arterijske krvi.

Podražaji koji nastaju u perifernim kemoreceptorima prenose se aferentnim živčanim putovima (iz karotidnih tjelašaca putem n. glosopharingeusa, IX moždanog živca, a iz aortalnih putem n. vagus, X moždanog živca) do respiracijskih neurona u moždanom deblu. Respiracijski neuroni na osnovi pristiglih informacija mijenjaju ritam i obrazac disanja i na taj način održavaju acidobaznu ravnotežu i relativno konstantne vrijednosti plinova u arterijskoj krvi .

Na periferne i središnje kemoreceptore do nedavno se gledalo kao na neovisne čimbenike kontrole disanja koji reagiraju na promjene koncentracije H<sup>+</sup>, PaCO<sub>2</sub> i PaO<sub>2</sub>. Novija istraživanja međutim upućuju na to da ovi sustavi nisu funkcionalno odvojeni, nego su međuovisni na način da je osjetljivost središnjih kemoreceptora kritično ovisna o ulaznim informacijama (podražajima) iz perifernih kemoreceptora i eventualno drugih o disanju ovisnih aferentnih podražaja. Također postoje dokazi da se osjetljivost perifernih kemoreceptora može mijenjati ovisno o stupnju središnje stimulacije.

Osim toga, ovdje treba spomenuti ulogu perifernih i središnjih kemoreceptora u kontroli arterijskog tlaka. Naime, impulsi koji nastaju u ovim receptorima pri smanjenju raspoložive količine kisika te nakupljanju ugljičnog dioksida i iona vodika u arterijskoj krvi, ne odlaze samo u respiracijska područja moždanog debla, već i u vazomotorička područja, izazivajući povišenje arterijskog tlaka. Kemoreceptorska kontrola arterijskog tlaka nije tako moćna kao baroreceptorski kontrolni sustav, no dolazi do izražaja u onim situacijama kada arterijski tlak padne ispod 10,5 kPa (~80 mm Hg), sprječavajući tada daljnje snižavanje tlaka.

U zatvoreni krug povratne sprege uključeni su i razni drugi receptori poput plućnih receptora (za istezanje, nadražajnih receptora ili J- receptora), mehanoreceptora prsnog koša (mišićni, tetivni), receptora iz gornjih dišnih putova ili proprioreceptora iz drugih mišića i zglobova (Tablica 2). Ovi receptori šalju u respiracijski centar informacije o statusu pluća, mehanici disanja i otporu protoku zraka u dišnom sustavu, no oni se aktiviraju samo u posebnim situacijama kada je funkcija pluća promijenjena, te vjerojatno neznatno utječu na kontrolu disanja u normalnim situacijama.

Ne treba zaboraviti ni na receptore za temperaturu i bol, koji također mogu utjecati na kontrolu disanja, odnosno biti dio kruga povratne sprege koji kontrolira disanje. Npr. kada je organizam pothlađen, uzlazni impulsi iz receptora za temperaturu moduliraju djelovanje respiracijskog centra tako da se plućna ventilacija i gubitak tjelesne topline disanjem smanje. Nasuprot tome, povišena tjelesna temperatura preko istih receptora izaziva pojačanu aktivnost respiracijskog centra, odnosno povećanje ventilacije pluća. Ubrzano disanje povećava odavanje topline i pridonosi vraćanju tjelesne temperature u normalne granice. Za napomenuti je da nagli šok hladnoćom, npr. pad u hladnu vodu, može čak izazvati privremeni prestanak disanja.

Slično prethodnom primjeru, i nagla bol može izazvati privremeni prestanak disanja, dok kontinuirana bol tipično izaziva povećanje frekvencije i dubine disanja.

Drugi podražaji poput emocija putem hipotalamusa i limbičkog sustava djeluju na respiracijski centar stimulirajući disanje.

Iz svega navedenoga je jasno da se sve informacije iz osjetilnih komponenti zatvorenog kruga povratne sprege uključenih u kontrolu disanja slijevaju u respiracijski centar koji djeluje kao integrativno središte tog kruga, te da nakon toga iz tog središta odlaze eferentni podražaji koji moduliraju aktivnost respiracijskih mišića i dovode do promjena disanja, odnosno do vraćanja vrijednosti  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$  i pH arterijske krvi u fiziološke granice.

Na kraju treba reći da je disanje moguće kontrolirati i voljno. Voljna se kontrola odvija posredstvom motornih živaca iz moždane kore sadržanih u piramidnom putu, koji zaobilaze pontine i medularne respiracijske sklopove neurona. To nam omogućava da voljno zadržimo dah te da mijenjamo dubinu i frekvenciju disanja do te mjere da možemo izgubiti svijest zbog hiperkapnije i/ili hipoksemije. Ako se to dogodi, mehanizmi nevoljne kontrole disanja obično automatski uspostave normalan obrazac disanja prije nego nastupi oporavak svijesti, pod uvjetom da je dišni put održan.



Tablica 2. Receptori kruga povratne sprege kontrole disanja

Lokalizacija receptora	Vrsta receptora	Funkcija receptora
Pluća	Receptori za istezanje	Hering-Brauerov refleks (opisan od njemačkog fiziologa Ewalda Heringa i austrijskog fiziologa Josepha Breuera) pokreće hiperinflacija pluća. On podražava receptore na istezanje u dišnim putovima. Radi se o tzv. sporoadaptirajućim receptorima koji kontinuirano odašilju impulse dok god postoji povećanje obujma pluća. Ovi impulsi putem n. vagusa dopijevaju u respiracijski centar (najvjerojatnije u pneumotaksični centar) koji onda šalje silazne impulse koji dovode do skraćanja trajanja udaha, smanjenja udisajnog obujma i povećanja frekvencije disanja. Kada hiperinflacija pluća nestane, refleksni odgovor omogućava ponovno povećanje vremena trajanja udaha, odnosno očuvanje udisajnog obujama. Ovaj refleks postaje važan tijekom vježbanja, kada udisajni volumen poraste, odnosno u KOPB-u za koji je karakteristična distenzija pluća.
	Nadražajni receptori	Nalaze se u dišnim putovima i alveolama. Radi se o tzv. brzoadaptirajućim receptorima koje podražuju brza hiperinflacija pluća te različite nadražljive supstance i medijatori upale (histamin, bradikinin, prostaglandini). Najvažnija funkcija ovih receptora je obrana pluća od štetnih materija iz zraka. Naime, kada se aktiviraju, šalju uzlazne impulse preko n. vagusa u respiracijski centar, a iz njega odlaze silazni impulsi koji izazovu kašalj, kihanje i/ili bronhospazam. Na taj se način inhibira prodor štetnih materija u traheobronhalno stablo.
	J receptori (nemijelinizirani završetci C-vlakana)	Ovi su receptori smješteni u zidu plućnih kapilara (engl. juxta-capillary receptors), odnosno u zidu bronhiola. Obje vrste receptora podražuju produkti upale, no one smještene u zidu plućnih kapilara i kongestija pluća (edem). Impulsi iz ovih receptora preko n. vagusa odlaze u respiracijski centar, a oni šalju silazne impulse koji dovode do apneje iza koje slijedi brzo, površno disanje (J receptori) odnosno do bronhospazma i povećanog stvaranja sluzi. Osim toga, smatra se da su J receptori zaslužni i za osjećaj nedostatka zraka (dispneju).
Prsni koš	Mehanoreceptori prsnog koša	Receptore u mišićima prsnog koša, koje nazivamo vretena, podražuju promjene dužine mišićnih vlakana, te šalju uzlazne impulse prema respiracijskom centru u situacijama kada je smanjena popustljivost prsnog koša ili povećan otpor u dišnim putovima zbog otežane kontrakcije mišića. Silazni motorni impulsi idu prema ošitu i interkostalnim mišićima koji se kontrahiraju snažnije u pokušaju da očuvaju minutnu ventilaciju. Druga vrsta receptora su tetivni organi u mišićima koje podražuje prevelika snaga kontrakcije. Uzlazni impulsi koji pri tome nastaju odlaze u respiracijski centar te smanjuju slanje silaznih impulsa prema respiracijskim mišićima kako ne bi došlo do njihovog iscrpljenja.
Mišići i zglobovi nevezani za prsni koš	Proprioceptori u mišićima, tetivama i zglobovima	Pokreti na početku obavljanja fizičke aktivnosti preko proprioceptora (receptora osjetljivih na kretanje) stimuliraju respiracijski centar i dovode do povećanja plućne ventilacije već na početku vježbanja, prije nego što je došlo do promjena PaCO <sub>2</sub> i PaO <sub>2</sub> , odnosno pH arterijske krvi.

#### **4. CILJEVI I HIPOTEZE**

U dosadašnjim istraživanjima apneje nije bilo studija koje su izravno određivale kemoreceptorski prag za PBP analiziranjem uzoraka arterijske krvi. Zbog toga smo u ovoj studiji u 11 ronilaca istraživali odnos između parcijalnih tlakova  $O_2$  i  $CO_2$  u arterijskoj krvi i nastupa IBM-a tijekom neprekinutih voljnih apneja.

Glavni cilj je bio provjeriti hipotezu da IBM-i nastupaju pri konstantnoj kritičnoj vrijednosti  $PaCO_2$  kao što je to bio slučaj s vrijednostima  $PACO_2$  u prethodnim studijama. Nasuprot tome, pretpostavili smo da  $PaO_2$  ne utječe na nastup IBM-a.

Dodatni je cilj bio potvrditi korisne hemodinamske učinke IBM-a, pa smo uz parcijalne tlakove  $O_2$  i  $CO_2$  u arterijskoj krvi istovremeno nadzirali hemodinamske parametre, invazivno (arterijski tlak) i neinvazivno (arterijski tlak, udarni obujam srca, srčani minutni obujam).

## 5. ISPITANICI I METODE

### 5.1. Ispitanici

Ispitivanje je provedeno u 11 zdravih, muških treniranih ronilaca na dah, koji su pristali dragovoljno sudjelovati u studiji. Oni su izdvojeni iz skupine ispitanika u jednoj drugoj, većoj studiji, kao oni koji mogu doseći i dugotrajnije izdržati fazu borbe tijekom maksimalne voljne apneje.

Karakteristike ispitanika su prikazane u Tablici 3.

Tablica 3. Antropometrijske i spirometrijske osobitosti ispitanika (N=11 ispitanika).

	<b>Aritmetička sredina ± S.D.</b>
<b>Starost ( godine )</b>	28 ± 6
<b>Tjelesna visina ( cm )</b>	184 ± 7
<b>Tjelesna težina ( kg )</b>	84 ± 8
<b>BMI</b>	29.9 ± 1.9
<b>FVC (% od očekivanog)</b>	6.6 ± 1.2 L (119.9 ± 17.8%)
<b>FEV<sub>1</sub> (% od očekivanog)</b>	5.4 ± 0.8 L (117.7 ± 15.1%)
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC (% od očekivanog)</b>	82.2 ± 4.5% (100.0 ± 4,8%)
<i>Svi podatci su izraženi kao prosječna vrijednost ± standardna devijacija (SD). BMI, body mass index; FVC, forced vital capacity, FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1.s.</i>	

Eksperimentalni postupci primijenjeni u studiji prethodno su odobreni od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu. Svi istraživački postupci su bili u skladu s Helsinškom deklaracijom o postupanju s ljudima tijekom istraživanja.

Svaki pojedinačni postupak i mogući rizik detaljno je pojašnjen svakom ispitaniku, kao i mogućnost kako u svakom trenutku, bez ikakvih posljedica mogu napustiti istraživanje. Svaki ispitanik je prije početka istraživanja potpisao informirani pristanak o sudjelovanju u istraživanju.

Svi su ispitanici u trenutku izvođenja studije bili zdravi.

## 5.2. Postupci i mjerenja

*Antropometrija.* Prije početka istraživanja ispitanicima smo izmjerili tjelesnu visinu i težinu te im na osnovi dobivenih podataka izračunali indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI).

*Spirometrija.* Također smo im učinili dinamičku spirometriju u stojećem položaju, uporabom uređaja Quark PFT (Cosmed, Rim, Italija) sukladno preporukama Američkog torakalnog društva (engl. American Thoracic Society).<sup>16</sup>

Nakon toga ispitanici su se odmarali u ležećem položaju tijekom 30 min kako bi se osigurala stabilizacija kardiovaskularnih pokazatelja.

*Uvođenje arterijske kanile, invazivno mjerenje arterijskog tlaka i uzimanje uzoraka arterijske krvi.* Tijekom pripreme ispitanika najprije smo im uveli arterijski kateter (Quick Flash Radial Artery Catheterization set, 97 Arrow international Inc, Reading, SAD) u desnu radijalnu arteriju, kroz prethodno anestetiziranu kožu, aseptičkom tehnikom. Kanila je fiksirana nepromočivim flasterom na mjestu punkcije te spojena pomoću sterilnog, fiziološkom otopinom ispunjenog sustava s pretvornikom tlaka odnosno monitorom, čime je omogućeno kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka. Sustav (DELTRANO II – Plus Disposable pressure transducer system, 3cc/HR Flow Rate with arterial blood collection system, Utah Medical Product, Midvale, SAD) se propire fiziološkom otopinom u koju je dodan Heparin, 2 ij/ml (Heparin – natrij, bočica 25000ij/5ml, B.Braun, Melsungen, Njemačka ), a napravljen je tako da omogućava lako uzimanje uzoraka arterijske krvi bez primjese tekućine za ispiranje sustava.

Krv se uzimala u sterilne štrcaljke, pri čemu se osobito pazilo da u uzorku ne bude mjehurića zraka. 95 $\mu$ L krvi je uštrcavano u poseban uložak (CG8 +, Abbott Point of Care Inc, Princeton, SAD) a zatim je isti ubacivan u prijenosni analizator krvi (i-STAT®, Abbott Point of Care Inc, Princeton, SAD). Na taj su način unutar tri minute određivani parcijalni tlakovi kisika i ugljičnog dioksida (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>), pH krvi i zasićenje oksihemoglobina kisikom (SaO<sub>2</sub>) u arterijskoj krvi. Dobiveni podatci su tiskani pomoću bežičnog pisara koji dolazi uz spomenuti prijenosni analizator krvi.

*Neinvazivno mjerenje arterijskog tlaka i određivanje drugih hemodinamskih pokazatelja.* Tijekom istraživanja svim smo ispitanicima neprekidno mjerili arterijski tlak i neinvazivnim putem, tj. uz pomoć manžete fotopletizmometra (Finometer, Finapres Medical Systems,

Arnhem, Nizozemska) smještene na srednjem prstu nedominantne ruke. Uz to, zahvaljujući Modelflow tehnologiji, uređaj omogućuje dobivanje hemodinamskih pokazatelja poput udarnog obujma srca (engl. stroke volume, SV), minutni obujam srca (engl. cardiac output, CO), srčane frekvencije (engl. heart rate, HR) i ukupnog perifernog otpora (engl. total peripheral resistance, TPR).

Uređaj je početno baždaren prema invazivno (izravno) izmjerenom arterijskom tlaku, čime je osigurana preciznost u mjerenju arterijskog tlaka iz otkucaja u otkucaj, kao i u određivanju drugih hemodinamskih pokazatelja.

*Zasićenje oksihemoglobina kisikom i bilo.* Arterijska zasićenost kisikom ( $\text{SaO}_2$ ) i HR su neprekidno praćeni pulsni oksimetrom (Poet II, Criticare Systems, Waukesha, SAD), s probom uređaja postavljenom na srednjem prstu dominantne ruke.

*Analiza udisajnih i izdisajnih plinova.* Ispitanici su disali preko usnika spojenog na dvosmjerni T-ventil koji onemogućava ponovno udisanje (2600 T-Shape™, Hans Rudolph Inc, Shawnee, SAD). Inspiratorni krak T-ventila spojili smo na spirometar (Student model, Harvard apparatus, Holliston, SAD) koji je služio kao spremnik za udisajne mješavine plinova. Uzorci udisajnih i izdisajnih plinova su kontinuirano uzorkovani na ustima te analizirani uz pomoć masenog spektrometra (AMIS 2000, Innovision A/S, Odense, Danska).

*Praćenje dišnih pokreta.* Pneumatski pojas za praćenje respiracijskih pokreta pozicionirali smo oko prsnog koša ispitanika, na razini sabljastog nastavka prsne kosti (lat. processus xiphoideus), i spojili ga na tlačni pretvarač (Prignitz Mikrosystemtechnik GmbH, Wittenberge, Njemačka).

*Indeks tkivne oksigenacije mozga.* Indeks tkivne oksigenacije mozga (Brain tissue oxygenation index, TOI) određivan je metodom spektroskopije infracrvenim svjetlom (near-infrared spectroscopy, NIRS).

Uređaj (NIRO-200, Hamamatsu Photonics KK, Tokyo, Japan) koristi dvije probe uglavljene u samoljepljivi nosač od crne gume: probu s laserskim diodama koje odašilju svjetlosne zrake četiri valne duljine iz infracrvenog spektra (776, 826, 845 i 905 nm), i probu koja prima svjetlosne zrake odbijene iz tkiva, na osnovi čega je omogućeno određivanje razine oksigeniranog hemoglobina ( $\text{HbO}_2$ ), deoksigeniranog hemoglobina (dHb) i ukupnog hemoglobina (THb) u tkivu mozga, odnosno određivanje zasićenosti mozga kisikom. Gumeni

nosač održava jednaki i stalni razmak od četiri cm između probe koja odašilje i probe koja prima signal.

Gumeni smo nosač lijepili na lijevu stranu čela ispitanika, neposredno iznad supraorbitalnog luka, te ga prekrivali optički neprozirnom plastičnom folijom kako bi spriječili gubitak emitirajućeg svjetlosnog signala s mjesta mjerenja, odnosno prodor vanjskog svjetla mjestu mjerenja. Tim je postupkom osigurana točnost mjerenja.

*Prikupljanje podataka i analiza.* Analogni signali svih mjerenja su skupljani pri 1000 Hz, putem analogno-digitalnog pretvarača (PowerLab 16S data acquisition system, ADInstruments, Castle Hill, Australija), pretvarani u digitalni oblik te neprekidno snimani i pohranjivani na tvrdi disk osobnog računala, od početka do kraja istraživanja.

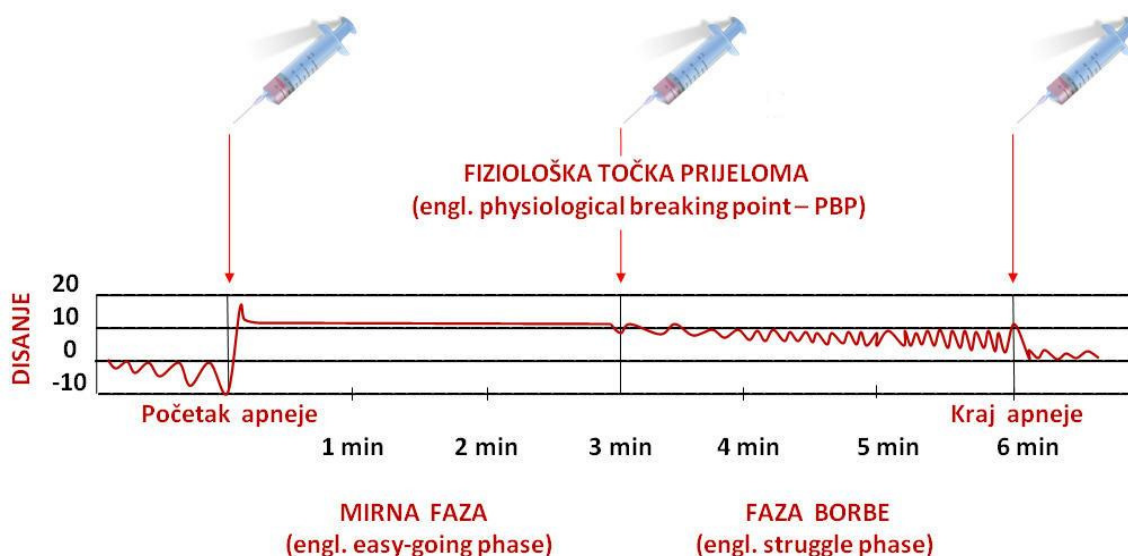
Dobivenu podatci su uprosječeni nakon ponovljenih ispitivanja za svaku mješavinu udisajnih plinova.

### 5.3 Eksperimentalni protokoli

Ispitanicima je dopušteno da učine 1-3 pripreme apneje koje nisu analizirane.

Nakon odmora od 10 minuta, učinili su seriju voljnih apneja na razini TLC, i to nakon što su prethodno udisali normoksičnu, hiperoksičnu, hipoksičnu i hiperkapničnu smjesu plinova.

Voljne apneje su ponavljanje 2-3 puta za svaku smjesu udisajnih plinova, tako da ispitanici nisu znali koju smjesu udišu, niti njihov redosljed. Uzastopne apneje odvajane su s barem 5-10 min pasivnog oporavka.



Slika 3. Vremena uzorkovanja arterijske krvi

Ekperimentalne plinske smjese koje su korištene u ispitivanju bile su zrak, hiperoksično-normokapnična smjesa (95% O<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub>), hipoksično-normokapnična smjesa (11% O<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub>+84%N<sub>2</sub>), normoksično-hiperkapnična smjesa (21% O<sub>2</sub>+6,7 % CO<sub>2</sub>+72,4% N<sub>2</sub>).

Uzorci arterijske krvi su uzimani na kraju zadnjeg udaha, prije voljne apneje, s početkom IBM-a i tijekom prvog izdaha po završetku apneje (Slika 3).

#### **5.4 Statistički postupci**

Svi podaci su izraženi kao prosječna vrijednost ± standardna devijacija (SD).

Utjecaj prethodnog udisanja različitih smjesa plinova na hemodinamske parametre tijekom zadržavanja daha određen je analizom varijance za ponovljena mjerenja.

Bonferronijev test je korišten za *post hoc* analizu.

Razlike u apsolutnim i relativnim trajanjima «mirne faze» i «faze borbe» između apneja uspoređene su Studentovim t-testom za neparne uzorke.

Međuodnos između vrijednosti PaCO<sub>2</sub> i PaO<sub>2</sub> u trenutku započinjanja IBM-a za sve prethodno udisane smjese je određen pomoću linearne regresije i Pearsonovog koeficijenta korelacije.

Nelinearna regresijska krivulja je definirana funkcijom koja je rezultirala najvišim koeficijentom determinacije (R<sup>2</sup>).

Koeficijenti regresijske funkcije su prikazani uz pripadajuće standardne pogreške aritmetičke sredine.

Sve analize su napravljene koristeći računalnu aplikaciju Statistica 7.0 (Statsoft korporacija, Tulsa, SAD).

## 6. REZULTATI

Svi ispitanici su uspješno izvršili eksperimentalni protokol.

Trajanje apneje, apsolutna i relativna trajanja mirnih faze i faza borbe, ovisili su o plinskim mješavinama udisanim prije apneje (Tablica 4). Ukupno trajanje zadržavanja disanja bilo je najduže za apneju nakon udisanja zraka ( $178 \pm 30$  s), odnosno najkraće nakon prethodnog udisanja hipoksične smjese plinova ( $63 \pm 14$  s).

Tablica 4. Apsolutno i relativno trajanje mirne faze i faze borbe u različitim tipovima apneje, ovisno o prethodnom udisanju različitih mješavina plinova

MJEŠAVINE PLINOVA	MIRNA FAZA		FAZA BORBE		UKUPNO TRAJANJE
	Apsolutno trajanje (s)	Relativno trajanje (%)	Apsolutno trajanje (s)	Relativno trajanje (%)	Apsolutno trajanje (s)
<b>ZRAK</b>	118±21	67±10	60±24*	33±10*	178±30
<b>HIPEROKSIČNA</b>	64±24†	40±12†	104±54†*	60±12†*	168±68
<b>HIPOKSIČNA</b>	26±11†	41±13†	37±11*	59±13†*	63±14†
<b>HIPERAPNIČKA</b>	23±12†	27±13†	63±23*	73±13†*	86±27†

Vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ± S.D.  
 †,  $P < 0.05$  u usporedbi sa zadržavanjem daha nakon udisanja zraka (ponovljena mjerenja ANOVA, Bonferronijev test za post hoc)  
 \*,  $P < 0.05$  u usporedbi s odgovarajućim trajanjem mirne faze (Student t-test za neparne uzorke)

Prethodno udisanje hipoksične i hiperkapničke plinske mješavine ( $86 \pm 27$  s) značajno reducira trajanje zadržavanja disanja u usporedbi s udisanjem zraka, dok ga udisanje hiperoksične mješavine može značajno produljiti ( $168 \pm 68$  s), ali i ne mora.

Mirna faza čini najveći dio trajanja zadržavanja disanja nakon prethodnog udisanja zraka ( $118 \pm 21$  s, odnosno  $67 \pm 10\%$  od ukupnog trajanja apneje). Međutim, kada se prije apneje udišu druge plinske smjese, odnos trajanja mirne faze i faze borbe se mijenja u korist faze borbe. Trajanje mirne faze smanjuje se za oko 46% pri prethodnom udisanju hiperoksične mješavine ( $64 \pm 24$  s), odnosno za gotovo 80% pri prethodnom udisanju hipoksične mješavine ( $26 \pm 11$  s). Apsolutno trajanje faze borbe ostaje nepromijenjeno nakon prethodnog udisanja



hiperkapnične smjese plinova ( $63\pm 23$  s), skraćeno nakon prethodnog udisanja hipoksične smjese plinova ( $37\pm 11$  s), i značajno produljeno nakon prethodnog udisanja hiperoksične smjese plinova ( $104\pm 54$  s).

Kao što se i očekivalo, u apneji su zbog zadržavanja disanja pH, PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> i TOI značajno sniženi, dok je PaCO<sub>2</sub> značajno povišen (Tablica 5). Na početku apneje kojoj je prethodilo udisanju zraka ispitanici su bili alkalotični (pH  $7.52\pm 0.07$ ). Udisanjem hiperoksične i hipoksične mješavine arterijski pH se održavao u normalnim granicama, dok je prethodno udisanje hiperkapnične mješavine smanjilo pH na  $7.36\pm 0.03$ . Prema tome, povećanje razine PaCO<sub>2</sub> na početku apneje dobro je koreliralo s padom pH.

PaCO<sub>2</sub> (fiziološka vrijednost 4.7-6.0 kPa ili 35-45 mmHg), u apneji kojoj prethodi udisanje zraka, smanjen je od početka na  $3.8\pm 0.8$  kPa, a poraste na  $6.3\pm 0.5$  kPa kad ispitanici prethodno udišu hiperkapničnu mješavinu plinova. PaO<sub>2</sub> (fiziološka vrijednost 11-13 kPa ili 75-100 mmHg) ostaje unutar normalnih granica tijekom apneje kojoj je prethodilo udisanje zraka, odnosno hiperkapnične mješavine plinova, dok značajnije poraste nakon apneje kojoj je prethodilo udisanje hiperoksične mješavine ( $66.8\pm 10$  kPa), odnosno značajnije se smanji nakon apneje kojoj je prethodilo udisanje hipoksične mješavine ( $8.4\pm 0.6$  kPa). Isti je trend zamijećen pri praćenju SaO<sub>2</sub>, koje je ozbiljnije sniženo jedino nakon udisanja hipoksične mješavine ( $91.4\pm 1.6\%$ ). Moždani TOI ostaje nepromijenjen nakon udisanja hipoksične mješavine u usporedbi s udisanjem zraka ( $70.7\pm 2.9$  naprema  $71.1\pm 3.0\%$ ). Nadalje, TOI je bio povišen pri uporabi hiperoksične ( $75.8\pm 3.3\%$ ) i hiperkapnične smjese ( $73.6\pm 3.1\%$ ).

Iako je pH (fiziološka vrijednost 7.34 - 7.44) snižen tijekom svih apneja, najniže vrijednosti doseže tijekom nastupa IBM-a i na kraju apneja kojima je prethodilo udisanje hiperoksične i hiperkapnične mješavine plinova (Tablica 5). Slično tome, najveće su vrijednosti PaCO<sub>2</sub> pri nastupu IBM-a i na kraju apneje zabilježene nakon prethodnog udisanja tih istih mješavina ( $6.5\pm 0.5$  kPa – na početku pojave IBM-a,  $7.2\pm 1.1$  kPa – na kraju apneje za hiperoksičnu smjesu plinova;  $6.5\pm 0.7$  kPa – na početku pojave IBM-a,  $6.7\pm 1.0$  kPa – na kraju apneje za hiperkapničnu mješavinu (Slika 3, panel A). Ova dva parametra, pH i PaCO<sub>2</sub>, značajno koreliraju ( $r=0.831$ ,  $p=0.002$ ). Razina PaCO<sub>2</sub> nakon udisanja zraka i hipoksične mješavine ostala je unutar fizioloških vrijednosti kako tijekom nastupa IBM-a, tako i na kraju apneje.

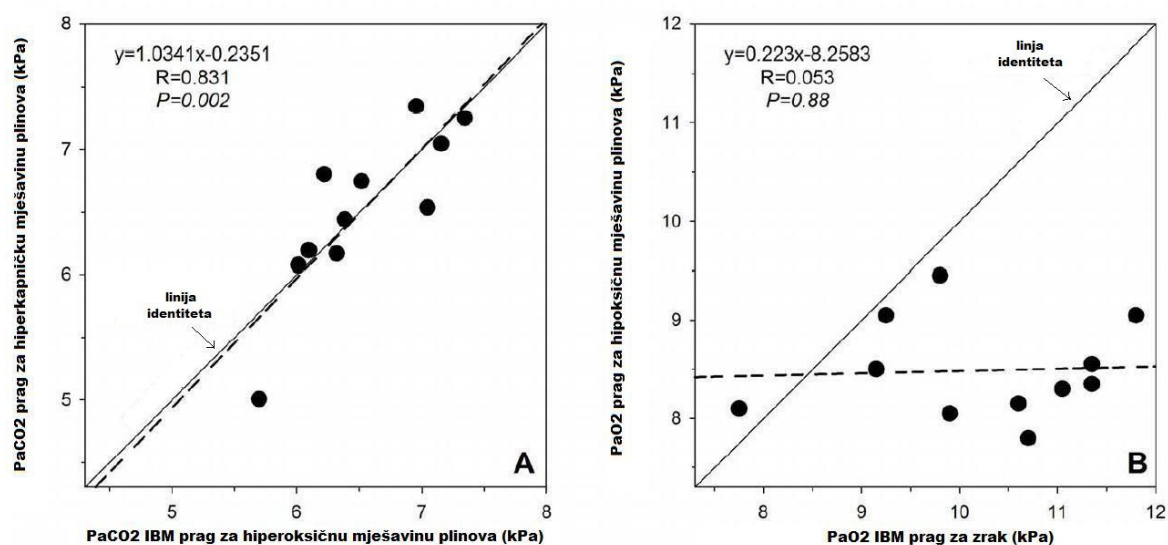
Tablica 5. Plinovi u arterijskoj krvi i moždana tkivna oksigenacija na početku maksimalne apneje, u trenutku pojave IBM-a i na kraju apneje, nakon prethodnog udisanja različitih mješavina plinova.

	ZRAK			HIPEROKSIČNA MJEŠAVINA PLINOVA			HIPOKSIČNA MJEŠAVINA PLINOVA			HIPERKAPNIČKA MJEŠAVINA PLINOVA		
	Početak	Nastup IBMova	Kraj apneje	Početak	Nastup IBMova	Kraj apneje	Početak	Nastup IBMova	Kraj apneje	Početak	Nastup IBMova	Kraj apneje
<b>pH</b>	7.52±0.07	7.41±0.04 *	7.39±0.04 *	7.40±0.03 †	7.37±0.04 †*	7.33±0.04 †*	7.39±0.03 †	7.39±0.03 †*	7.37±0.03 *	7.36±0.03 †	7.34±0.03 †*	7.33±0.03 †*
<b>PaCO2 (KPa)</b>	3.8±0.8	5.1±0.9*	5.5±0.7*	5.9±0.6†	6.5±0.5†*	7.2±1.1†*	5.3±0.5†	5.4±0.5	5.5±0.7	6.3±0.5†	6.5±0.7†	6.7±1.0†*
<b>PaO2 (KPa)</b>	15.4±1.6	10.2±1.2*	7.5±1.6*	66.8±10.0 †	66.5±7.9†	64.2±11.1 †	8.4±0.6†	8.5±0.5	7.2±1.1*	17.1±1.8	18.1±0.9†	15.6±1.9† *
<b>SaO2 (%)</b>	98.8±0.6	94.7±2.3	86.2±7.0*	100.0±0.0 †	100.0±0.0 †	100.0±0.0 †	91.4±1.6†	91.4±1.5†	85.6±5.6*	98.7±0.5	99.0±0.2†	98.0±0.8† *
<b>Brain TOI (%)</b>	71.1±3.0	69.7±2.6	67.0±2.4*	75.8±3.3†	77.2±3.4†	78.3±4.1† *	70.7±2.9	68.7±2.9*	66.1±3.0*	73.6±3.1†	74.1±3.3†	74.0±2.9†

Vrijednosti su izražene kao aritmetička sredina ± S.D. pH, pH arterijske krvi; PaCO<sub>2</sub>, parcijalni tlak CO<sub>2</sub> u arterijskoj krvi; PaO<sub>2</sub>, parcijalni tlak O<sub>2</sub> u arterijskoj krvi; SaO<sub>2</sub>, zasićenje hemoglobina u arterijskoj krvi; Brain TOI, indeks tkivne oksigenacije mozga.

†,  $P < 0.05$  u usporedbi s odgovarajućim vremenskim točkama za apneju nakon udisanja zraka

\*,  $P < 0.05$  u usporedbi s odgovarajućim vremenima nastupa (ponovljenja mjerenja ANOVA, Bonferronijev test za post-hoc analizu).

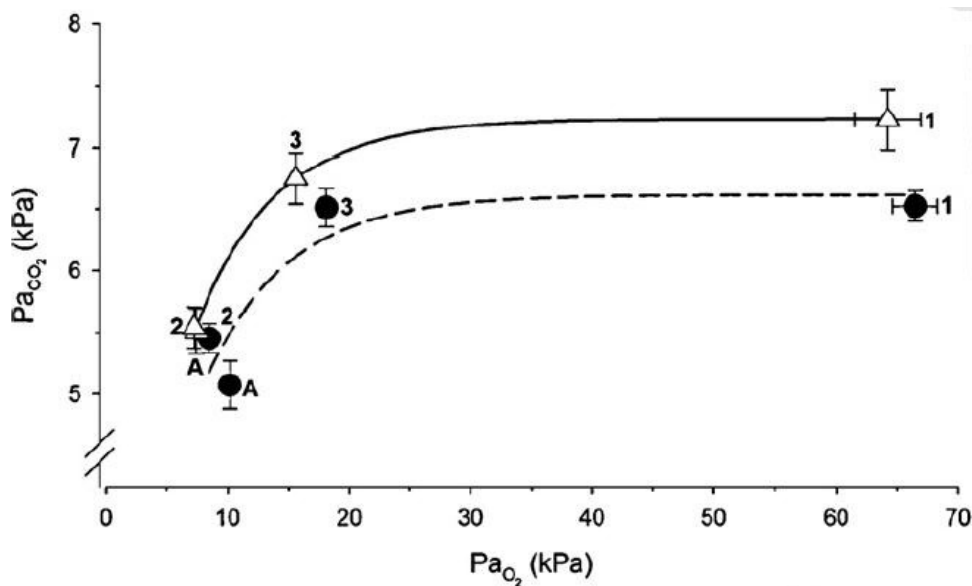


Slika 3. **Panel A.** Odnos pojedinačnih vrijednosti PaCO<sub>2</sub> u svim ispitanika u trenutku nastupa IBM-a nakon što su udisali hiperoksičnu i hiperkapničnu plinsku mješavinu. **Panel B.** Odnos pojedinačnih vrijednosti PaO<sub>2</sub> u svim ispitanika u trenutku nastupa IBM-a nakon što su udisali zrak i hipoksičnu plinsku mješavinu. Puna linija označava liniju identiteta, a isprekidana odgovara regresijskoj liniji.

S druge strane, najniža razina PaO<sub>2</sub> na početku IBM-a i na kraju apneje je zabilježena tijekom prethodnog udisanja zraka i hipoksične mješavine plinova ( $10.2 \pm 1.2$  kPa – u trenutku javljanja IBM-a,  $7.5 \pm 1.6$  kPa – na kraju apneje za zrak;  $8.5 \pm 0.5$  kPa – u trenutku javljanja IBM-a,  $7.2 \pm 1.1$  kPa – na kraju apneje za hipoksičnu mješavinu plinova). Zanimljivo je međutim da razina PaO<sub>2</sub> za nastup IBM-a u svim ispitanika tijekom ovog ispitivanja nije bila značajno povezana ( $r=0.053$ ,  $p=0.88$ ) (Slika 3, panel B). Značajno sniženje SaO<sub>2</sub> u trenutku pojave IBM-a i na kraju apneje zabilježeno je nakon apneja kojima je prethodilo udisanje hiperoksične i hiperkapnične mješavine plinova.

Uočili smo značajnu interakciju između vrijednosti PaO<sub>2</sub> i PaCO<sub>2</sub> dobivenih pri pojavi IBM-a i na kraju apneje, kada je tijekom nastupa IBM-a i na kraju apneje PaO<sub>2</sub> bio relativno nizak, neovisno o tome koja je plinska mješavina prethodno udisana. PaCO<sub>2</sub> je u ovim vremenskim točkama bio nesrazmjerno nizak (Slika 4). Promatrana interakcija je opisana eksponencijalnom krivuljom. U trenutku nastupa IBM-a prosječna interakcijska krivulja je

definirana kao  $\text{PaCO}_2 = 1.6(\pm 9.0) + 5.0(\pm 8.7) \times (1 - e^{-0.15(\pm 0.21) \times \text{PaO}_2})$  ( $R^2=0.80$ ), a na kraju apneje kao  $\text{PaCO}_2 = 2.0(\pm 0.6) + 5.2(\pm 0.6) \times (1 - e^{-0.15(\pm 0.02) \times \text{PaO}_2})$  ( $R^2=0.99$ ).



Slika 4. Interakcija između vrijednosti  $\text{PaO}_2$  i  $\text{PaCO}_2$  u trenutku nastupa IBM-a i na završetku apneje. Pune točke predstavljaju vrijednosti  $\text{PaO}_2$  i  $\text{PaCO}_2$  na kojima su se pojavili IBM-i nakon prethodnog udisanja zraka (A) i tri različite plinske mješavine (1, hiperoksične, 2, hipoksične i 3, hiperkapnične). Prazni trokuti predstavljaju odgovarajuće vrijednosti  $\text{PaO}_2$  i  $\text{PaCO}_2$  u trenutku prestanka apneje za četiri različite apneje. Isprekidana linija predstavlja interakcijsku krivulju  $\text{PaO}_2$  i  $\text{PaCO}_2$  za pojavu IBM-a kada koristimo nelinearnu regresiju. Puna linija predstavlja odgovarajuću krivulju za prestanak apneje. Podatci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SEM.

Kada govorimo o hemodinamskim promjenama, uočeno je da početni (bazični) srednji arterijski tlak (engl. mean arterial pressure, MAP) raste s trajanjem apneje kao posljedica porasta TPR, odnosno periferne vazokonstrukcije. To se može objasniti direktnom stimulacijom simpatičke aktivnosti putem perifernih i središnjih kemoreceptora. Osim toga, može se zapaziti da se SV, nakon početnog pada pri započinjanju apneje, postupno oporavlja prema kraju apneje, vjerojatno zahvaljujući utjecaju IBM-a na venski priljev srcu (Tablica 6).

Tablica 6. Plinovi u arterijskoj krvi i moždana tkivna oksigenacija na početku maksimalne apneje, u trenutku pojave IBM-a i na kraju apneje, nakon prethodnog udisanja različitih mješavina plinova.

	ZRAK			HIPEROKSIČNA MJEŠAVINA PLINOVA			HIPOKSIČNA MJEŠAVINA PLINOVA			HIPERKAPNIČKA MJEŠAVINA PLINOVA		
	Početak	Nastup IBMova	Kraj apneje	Početak	Nastup IBMova	Kraj apneje	Početak	Nastup IBMova	Kraj apneje	Početak	Nastup IBMova	Kraj apneje
<b>MAP (mmHg)</b>	100.2±10.9	116.9±16.5*	135.4±28.1*	108.6±9.6†	116.4±8.3	129.0±14.1*	111.6±11.9†	117.6±11.9	141.6±20.2*	107.7±9.9†	119.3±12.5*	137.7±19.0*
<b>HR (bpm)</b>	66±9	67±7	68±10	60±7†	65±7	65±11	69±7	69±8	65±10	64±7	67±8	63±8
<b>SV (ml)</b>	112±11	75±13*	87±17*	109±16	74±15*	89±16*	101±19†	74±16*	79±16*	106±20	78±18*	86±17*
<b>CO (L/min)</b>	7.4±1.2	5.0±0.7*	5.9±1.3*	6.5±1.3†	4.8±0.8*	5.8±1.2	6.9±1.4	5.1±1.1*	5.1±1.1*	6.8±1.3	5.2±1.2*	5.3±0.8*
<b>TPR (a.u.)</b>	14.0±2.8	24.2±5.3*	24.2±7.6*	17.2±3.5†	25.1±4.8*	23.3±5.8*	16.9±4.1†	24.5±6.3*	29.0±8.1†*	16.7±4.2†	26.6±7.1*	26.5±5.1*

Vrijednosti su izražene kao aritmetička sredina ± S.D. MAP, srednji arterijski tlak; HR, srčana frekvencija; SV, udarni obujam srca; CO, minutni obujam srca; TPR, ukupni periferni otpor.

†,  $P < 0.05$  u usporedbi s odgovarajućim vremenskim točkama za apneju nakon udisanja zraka

\*,  $P < 0.05$  u usporedbi s odgovarajućim početnim vrijednostima (ponovljenja mjerenja ANOVA, Bonferronijev test za post-hoc analizu).

Kako je hemodinamski odgovor sličan u trenutku pojave IBM-a i na kraju apneje, bez obzira na to koja se je smjesa plinova prethodno udisala, može se zaključiti da su prethodno opisani hemodinamski učinci IBM-a očuvani bez obzira na to koja je smjesa plinova udisana prije započinjanja apneje.<sup>7, 18</sup>

## 7. RASPRAVA

U ovoj studiji smo pokazali da različiti parcijalni tlakovi plinova u arterijskoj krvi (tj. PaO<sub>2</sub> i PaCO<sub>2</sub>) značajno utječu na nastup IBM-a tijekom zadržavanja daha. To znači da je „kemijski refleksi“ važan čimbenik u razvoju IBM-a tijekom maksimalne apneje. Javlja li se ta reakcija na razini središnjih ili perifernih kemoreceptora ili možda kemoreceptora u dijafragmi<sup>19</sup>, ne može se naslutiti iz ove studije. Međutim, dokazali smo da postoji interakcija između PaO<sub>2</sub> i PaCO<sub>2</sub> pri nastupu IBM-a. Ova interakcija uzrokuje nastup IBM-a na razinama PaO<sub>2</sub> i PaCO<sub>2</sub> koje su niže nego što bi se očekivalo za pojedinačnu razinu parcijalnih tlakova istih plinova.

Koristili smo nekoliko udisajnih plinskih smjesa kako bismo provjerili utjecaj plinova u arterijskoj krvi na nastup IBM-a tijekom zadržavanja daha, odnosno kako bismo utvrdili postojanje prosječnih vrijednosti PaO<sub>2</sub> i PaCO<sub>2</sub> koje se mogu smatrati pragom za njihov nastup. Tijekom svake apneje, u trenutku nastupa IBM-a (fiziološka točka prijeloma), pa čak i u trenutku prestanka apneje (konvencionalna točka prijeloma), samo je jedan arterijski plin (bilo O<sub>2</sub> ili CO<sub>2</sub>) dosežao razinu koja se može smatrati odgovornom za nastup IBM-a ili prestanak apneje. U isto vrijeme drugi je plin ostajao unutar fiziološkog raspona ili u području u kojem se njegov očiti utjecaj na kemoreceptorski prag ne može očekivati.

Prethodno udisanja zraka kao kontrolne smjese plinova predstavlja realnu situaciju koja postoji tijekom zadržavanja daha, pri kojoj hipoksemiju prati hiperkapnija. Međutim, zbog blage hiperventilacije prije prestanka disanja, početni je PaCO<sub>2</sub> snižen. Stoga PaCO<sub>2</sub> ostaje unutar normalnih vrijednosti čak i do kraja apneje, što sugerira da nedostatak O<sub>2</sub> može biti važan čimbenik za završetak ove vrste apneje. Nakon prethodnog udisanja hiperoksično-normokapnične smjese plinova, kritična razina CO<sub>2</sub> može pokrenuti IBM, iako je O<sub>2</sub> razina ostala iznad normalne. Slično je uočeno pri uporabi normookslično-hiperkapnične smjese, samo su promatrana vremena kraća. Pri uporabi hipoksično-normokapnične smjese, nedostatak kisika je udružen s normalnim PaCO<sub>2</sub> pri nastupu IBM-a.

Uočili smo jaku korelaciju između pojedinih razina PaCO<sub>2</sub> u trenutku nastupa IBM-a, u apnejama kojima je prethodilo udisanje hiperoksičnih i hiperkapničnih plinskih mješavina. To ukazuje na moguće postojanje zasebnog praga za PaCO<sub>2</sub>, koji prosječno iznosi 6.5±0.5 kPa, što odgovara vrijednostima koje su uočene i u ranijim studijama. Naime, u Agostonijevoj

studiji iz 1963. godine<sup>2</sup>, izračunati PaCO<sub>2</sub> u moždanom deblu u trenutku nastupa IBM-a, nakon što su ispitanici prethodno udisali zrak i održavali apneju na 80% svog forsiranog vitalnog kapaciteta (engl. forced vital capacity, FVC), bio je 6.3±0.1 kPa (47.1±0.9 mmHg), a u studiji Lina i suradnika iz 1974. godine<sup>13</sup>, IBM-i su se javljali pri vrijednostima PaCO<sub>2</sub> od 6.1±0.1 kPa (45.8±0.9 mmHg), i to tijekom apneja na razini TLC.

Nismo uočili značajniju korelaciju između vrijednosti PaO<sub>2</sub> i nastupa IBM-a tijekom apneja kojima je prethodilo udisanje zraka i hipoksične mješavine plinova. To pokazuje da ne postoji zasebni prag PaO<sub>2</sub> na kojem se počinju javljati IBM-i. Sličan su nalaz zabilježili Lin i suradnici u prije spomenutoj studiji.<sup>13</sup> Ni oni nisu mogli naći dosljedan PaO<sub>2</sub> prag za IBM-e, niti su zamijetili da vrijednosti PaO<sub>2</sub> imaju bilo kakav utjecaj na prag PaCO<sub>2</sub>. S druge strane, mi smo našli očitu interakciju između tih dvaju parametara, kako pri nastanku IBM-a, tako i pri prekidanju apneje. Čini se da je krivulja praga nastanka IBM-a i prekida apneje za raspon vrijednosti PaCO<sub>2</sub> (5,1-7,2 kPa) i PaO<sub>2</sub> (7,2-66,5 kPa) definirana eksponencijalnom krivuljom koja doseže plato pri vrijednosti PaO<sub>2</sub> > 18 kPa (135 mmHg). Slično zapažanje je imao Agostoni u prije spomenutoj studiji<sup>2</sup> iz 1963. godine, no ono se je baziralo na podatcima koji se dobiveni od samo jednog ispitanika. Lin i suradnici, koji su također istraživali utjecaj različitih vrijednosti PaO<sub>2</sub> na vrijednost PaCO<sub>2</sub> u trenutku nastupa IBM-a, nisu uspjeli dokazati njihovu međuovisnost.<sup>13</sup> Razlog je vjerojatno taj što su u ovoj studiji, na početku zadržavanja daha, početne vrijednosti PaO<sub>2</sub> bile su iznad 20 kPa (150 mmHg). Na osnovi saznanja dobivenih našom studijom, potencijalni se utjecaj razine PaO<sub>2</sub> na prijelomnu vrijednost PaCO<sub>2</sub> na tako visokim razinama čini neznakačan.

Mišljenje da su nastup IBM-a i završetak apneje određeni međudjelovanjem PaO<sub>2</sub> i PaCO<sub>2</sub>, uz vjerojatni sekundarni učinak nekih dodatnih čimbenika, ne iznenađuje. Uočena modulorna uloga PaO<sub>2</sub> na vrijednost PaCO<sub>2</sub> u našoj studiji,<sup>5</sup> vezana za nastup IBM-a, u skladu je s nedavnim radom koji sugerira da karotidni kemoreceptori i ostali za disanje vezani aferentni podražaji mogu utjecati na integrativna/kemosenzitivna područja u SŽS. U konačnici se mijenjaju ulazne informacije koje dolaze u središnje kontrolne centre disanja i tako olakšava nadzor nad voljnom kontrolom respiracijskih mišića tijekom zadržavanja daha.<sup>22</sup>

Štoviše, akutna stimulacija perifernih kemoreceptora ispod određene razine hipoksije, unatoč održavanju normalne razine PaCO<sub>2</sub>, rezultira ekponencijalnim porastom ventilacije.<sup>4, 26</sup> Za ovu O<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub> interakciju je poznato da potječe iz karotidnih tjelašaca,<sup>9,12</sup> te ju je moguće



umanjiti inhibitorima karboanhidraze poput acetozolamida.<sup>25</sup> Mi smo uočili istu O<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub> interakciju tijekom maksimalnog zadržavanja daha.

Prethodno udisanje različitih plinskih mješavina u ovoj studiji rezultiralo je značajnim smanjenjem (apsolutnog i relativnog) trajanja mirne faze. Konkretno, prethodno udisanje hiperkapnične i hipoksične smjese plinova smanjilo je trajanje mirne faze kod nekih pojedinaca i do 10 sekundi. Ovo zapažanje ukazuje da vrijednosti PaO<sub>2</sub> i PaCO<sub>2</sub> mogu biti glavne odrednice trajanja mirne faze i nastupa IBM-a, dok su pretpostavljeni utjecaji proprioceptivne aktivnosti iz dijafragme (prisutnost bilo kakvih toničkih kontrakcija dijafragme ili odsutnost ritmičkih dijafragmalnih kontrakcija) ili umora dijafragme možda nevažni, barem tijekom tako kratkih vremenskih intervala.<sup>19</sup>

Na kraju treba kazati da u našoj studiji postoji nekoliko potencijalnih ograničenja.

Prvo, precizno određivanje nastupa IBM-a je bilo presudno za dobivanje uzoraka krvi upravo u fiziološkoj točki prijeloma. Respiracijski pojas korišten u ovoj studiji vrlo je osjetljiva naprava, sposobna otkriti male promjene promjera prsišta ili trbuha. Koristili smo isti pojas u prethodnom istraživanju<sup>7</sup> kako bismo kvantificirali IBM-e koji se javljaju u apneji tijekom trajanja faze borbe. Međutim, prethodne su studije, koje su koristile elektromiografiju (EMG) dijafragme tijekom proučavanja zadržavanja daha<sup>2,27</sup>, pokazale da se na početku faze borbe pojavljuje EMG aktivnost dijafragme koju prate mali pokreti prsnog koša koji su gotovo neprimjetni. Dakle, postoji mogućnost da je naše određivanje vremena pojave IBM-a kasnilo za pravim početkom kontrakcija respiracijskih mišića. Osim toga, bez EMG analize je teško razlučiti pokrete prsnog koša izazvane gutanjem (koji se često javljaju tijekom spavanja) od pravih IBM-a. Unatoč navedenom, odlučili smo se koristiti respiracijski pojas jer je snimanje dijafragmalne EMG aktivnosti jedino realno onda kada se koriste elektrode uvedene do dijafragme kroz jednjak ili kroz kožu. Naime, smatrali smo da bi uvođenje ovih elektroda uz korištenje arterijske kanile bilo previše invazivno za naše ispitanike, odnosno da bi psihosocijalni utjecaj na mjerene pragove bio prevelik. Uostalom, dosljednost naših rezultata glede trenutka nastupa IBM-a govori u prilog priličnoj preciznosti.

Drugo, nismo provjeravali utjecaj dodatnih čimbenika na fiziološku točku pijeloma, kao npr. obujma pluća. Međutim, Agostoni u svojoj studiji iz 1963. godine<sup>2</sup> nije našao utjecaj nekih drugih neuralnih čimbenika na nastup IBM-a.

Treće, nakon analize podataka dobivenih u ovoj studiji, čini se da su koncentracije CO<sub>2</sub> u hiperkapničnoj smjesi i O<sub>2</sub> u hipoksičnoj smjesi bile postavljene sasvim blizu prosječnoj fiziološkoj točki prijeloma. Korištenjem nekih manje radikalnih plinskih smjesa u budućim istraživanjima mogle bi se izbjeći male nepravilnosti u regresijskoj krivulji za nastupe IBM-a na arterijskom PO<sub>2</sub> - PCO<sub>2</sub> dijagramu dobivenom u ovoj studiji.

Četvrto, protokol je u ovoj studiji zahtijevao od ispitanika da održe osam apneja ukupno. Uvjereni smo da su naše metodološke mjere opreza bile dovoljne da se minimiziraju mogući utjecaji umora respiracijskih mišića, učenja učinaka i psiholoških čimbenika koji su mogli nastati kao posljedica ponavljanja relativno velikog broja apneja. Naime, ovo istraživanje je uključivalo dva ponavljana zadržavanja daha za istu plinsku smjesu. Ispitanici nisu znali koju smjesu udišu prije apneje, tj. redoslijed primjene pojedinih smjesa bio je randomiziran. Na kraju, nije bilo značajnijih razlika u hemodinamskim pokazateljima tijekom apneja kojima su prethodila udisanja različitih smjesa plinova.

## **8. ZAKLJUČAK**

U zaključku ove studije se pokazalo da ne postoji pojedinačni prag  $\text{PaO}_2$  i  $\text{PaCO}_2$  za nastup IBM-a ili završetak apneje. Umjesto toga kemoreceptorski prag, čini se, ovisi o interakciji između  $\text{PaO}_2$  i  $\text{PaCO}_2$  (uz mogućnost da određenu ulogu imaju i neki drugi čimbenici koji nisu praćeni u trenutnoj studiji, primjerice plućni obujmovi, umor respiracijskih mišića i sl.). Modulacijski učinak  $\text{PaO}_2$  na razinu  $\text{PaCO}_2$  na kojoj se javlja IBM postaje značajan onda kada  $\text{PaO}_2$  padne ispod oko 18 kPa (135 mm Hg). Iznad te kritične razine  $\text{PaO}_2$ , IBM se javlja na relativno konstantnoj vrijednosti  $\text{PaCO}_2$  od oko 6,5 kPa (49 mm Hg).

Kako bi razumjeli mehanizme koji pokreću IBM tijekom maksimalne apneje, buduće bi studije trebale identificirati moguće dodatne čimbenike koji mogu olakšati ili odgoditi nastup IBM-a, te odrediti njihov relativni utjecaj na nastup fiziološke točke prijeloma.

## 9. SAŽETAK

Potreba za disanjem tijekom zadržavanja daha rezultira nastankom nevoljnih dišnih pokreta. Ovom se studijom željelo utvrditi pokreću li IBM-e kritične razine hiperkapnije i/ili hipksije tijekom maksimalne apneje. Zbog toga su određivani plinovi u arterijskoj krvi tijekom maksimalnog voljnog zadržavanja daha. Jedanaest zdravih ispitanika zadržavalo je dah nakon što su prethodno udisali zrak, hiperoksično-normokapničnu, hipoksično-normokapničnu i normooksično-hipekapničnu mješavinu plinova. Prethodno udisanje plinskih mješavina olakšalo je nastup IBM-a, skraćujući vrijeme njihova nastupa za oko 46% (hiperoksični uvjeti), odnosno za oko 80% (hipoksični uvjeti) u usporedbi s prethodnim udisanjem zraka. Zamijećena jaka korelacija ( $r=0.83$ ,  $p=0.002$ ) između parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida ( $\text{PaCO}_2$ ) i trenutka nastupa IBM-a, a nakon prethodnog udisanja hiperoksične i hiperkapnične plinske mješavine, govori u prilog postojanja mogućeg  $\text{PaCO}_2$  praga za nastup IBM-a, koji iznosi oko  $6.5 \pm 0.5$  kPa. Prag za parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi ( $\text{PaO}_2$ ) pri kojem nastupa IBM nije se mogao odrediti. Međutim, zamijetili smo da je nastup IBM-a, tijekom maksimalne apneje, barem djelomice ovisan o međudodnosu  $\text{PaO}_2$  i  $\text{PaCO}_2$ .

Prema tome, ova studija ukazuje na složen odnos između  $\text{O}_2$  i  $\text{CO}_2$  u arterijskoj krvi i fiziološkog odgovora na maksimalno zadržavanje daha.

## 10. SUMMARY

The growing urge to breathe that occurs during breath-holding results in development of involuntary breathing movements (IBMs). The present study determined whether IBMs are initiated at critical levels of hypercapnia and/or hypoxia during maximal apnoea. Arterial blood gasses at the onset of IBM were monitored during maximal voluntary breath-holds. Eleven healthy men performed breath holds after breathing air, hyperoxic–normocapnia, hypoxic–normocapnia, and normoxic–hypercapnia. Prebreathing of the gas mixtures facilitated the IBM onset, reducing the time-to-onset for ~46% (hyperoxic condition) and for ~80% (hypoxic condition) compared to the normoxic air breathing time. A strong correlation ( $R = 0.83$ ,  $P = 0.002$ ) between arterial partial pressure of CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) at IBM onset after pre-breathing hyperoxic and hypercapnic gas mixtures was observed, suggesting the existence of a possible IBM PaCO<sub>2</sub> threshold level of  $\sim 6.5 \pm 0.5$  kPa. No clear “threshold” was observed for partial pressure of arterial O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>). However, we observed that IBM onset was influenced, in part, by an interaction between PaO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub> levels during maximal apnoea.

This study demonstrated the complex interaction between arterial blood-gases and the physiological response to maximal breath holding.

## 11. LITERATURA

1. Abdala AP, Rybak IA, Smith JC, Zoccal DB, Machado BH, St-John WM, Paton JF. Multiple Pontomedullary Mechanisms of Respiratory Rhythmogenesis. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;168:19–25.
2. Agostoni E, 1963. Diaphragm activity during breath holding: factors related to its onset. *J Appl Physiol* 1963;18:30–6.
3. AIDA (Association Internationale pour le Développement de l'Apnée) [Internetska stranica]. 2012 [citirano 15 studenog 2012]; Dostupno na: URL:[www.aidainternational.org](http://www.aidainternational.org)
4. Berkenbosch A, DeGoede J, Ward DS, Olievier CN, VanHartevelt J. Dynamic response of the peripheral chemoreflex loop to changes in end-tidal O<sub>2</sub>. *J Appl Physiol* 1991;71:1123–8.
5. Breskovic T, Lojpur M, Zubin Maslov P, Cross TJ, Kraljevic J, Ljubkovic M, Marinovic J, Ivancev V, Johnson BD, Dujic Z. The influence of varying inspired fractions of O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> on the development of involuntary breathing movements during maximal apnoea. *Respir Physiol Neurobiol* 2012;181:228– 233
6. Chernov M, Putnam RW, Leiter JC. A computer model of mammalian central CO<sub>2</sub> chemoreception. *Adv Exp Med Biol* 2008;605: 301–5.
7. Dujic Z, Uglesic L, Breskovic T, Valic Z, Heusser K, Marinovic J, Ljubkovic M, Palada I. Involuntary breathing movements improve cerebral oxygenation during apnea struggle phase in elite divers. *J Appl Physiol* 2009;107:1840–6.
8. Engelbrecht C. History of Freediving and Apnea, [Internetska stranica]. Siječanj 2009 [citirano 15 studenog 2012]; Dostupno na: URL: [www.aidainternational.org/freediving/history](http://www.aidainternational.org/freediving/history)
9. Fitzgerald RS, Dehghani GA. Neural responses of the cat carotid and aortic bodies to hypercapnia and hypoxia. *J Appl Physiol* 1982;52:596–601.
10. Đogaš Z. Regulacija disanja. U: Guyton AC, Hall JE, ur. Medicinska fiziologija.12. izdanje. Zagreb, Medicinska naklada; 2011, 505-14.
11. Hong SK, Rahn H. The diving women of Korea and Japan. *Sci Am* 1967;216:34–43.
12. Lahiri S, DeLaney RG. Stimulus interaction in the responses of carotid body chemoreceptor single afferent fibers. *Respir Physiol* 1975;24:249–66.
13. Lin YC, Lally DA, Moore TO, Hong SK. Physiological and conventional breath-hold breaking points. *J Appl Physiol* 1974;37:291–6.

14. Lübke H, Terberger T. Ertebölle – new evidence on the Ertebölle Culture on Rügen and neighbouring areas. *Greifswalder Geographische Arbeiten* 2002;27:47-53.
15. McCrimmon DR, Monnier A, Hayashi F, Zuperku EJ. Pattern formation and rhythm generation in the ventral respiratory group. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2000;27:126-31.
16. Miller MR et al. Standardisation of spirometry. ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
17. Nattie E, Li A. Central chemoreception is a complex system function that involves multiple brain stem sites. *J Appl Physiol* 2009;106:1464–6.
18. Palada I, Bakovic D, Valic Z, Obad A, Ivancev V, Eterovic D, Shoemaker JK, Dujic Z. Restoration of hemodynamics in apnea struggle phase in association with involuntary breathing movements. *Respir Physiol Neurobiol* 2008;161:174–81.
19. Parkes MJ. Breath-holding and its breakpoint. *Exp Physiol* 2006;91:1–15.
20. Rybak IA, Abdala AP, Markin SN, Paton JF, Smith JC. Spatial organization and state-dependent mechanisms for respiratory rhythm and pattern generation. *Progress in Brain Research* 2007;165: 201–20.
21. Smith J, Ellenberger H, Ballanyi K, Richter D, Feldman J. Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science* 1991;254:726–9.
22. Smith CA, Forster HV, Blain GM, Dempsey JA. An interdependent model of central/peripheral chemoreception: evidence and implications for ventilatory control. *Respir Physiol Neurobiol* 2010;173:288–97.
23. Smith JC, Abdala APL, Rybak IA, Paton JFR. Structural and Functional Architecture of Respiratory Networks in the Mammalian Brainstem. *Phil. Trans. R. Soc.B* 2009; 364: 2577-87.
24. Somers LH. History of diving: selected events. 1997 [citirano 15. Studenog 2012]; Dostupno na: URL:[www.oseh.umich.edu/articles/history.pdf](http://www.oseh.umich.edu/articles/history.pdf)
25. Teppema LJ, Dahan A, Olievier CN. Low-dose acetazolamide reduces CO<sub>2</sub>-O<sub>2</sub> stimulus interaction within the peripheral chemoreceptors in the anaesthetised cat. *J Physiol* 2001;537:221–9.
26. Teppema LJ, Dahan A. The ventilatory response to hypoxia in mammals: mechanisms measurement, and analysis. *Physiol Rev* 2010;90:675–754.
27. Whitelaw WA, McBride B, Amar J, Corbet K. Respiratory neuromuscular output during breath holding. *J Appl Physiol* 1981;50:435–43.

## 13. ŽIVOTOPIS

### Osnovni podatci i kretanje u struci

Rođen sam 12. lipnja 1958. godine u Metkoviću, gdje sam završio osnovnu i srednju školu (gimnaziju).

Medicinski sam fakultet završio u Sarajevu 1985., a pripravnički staž odradio u KB Split 1987. – 1988. godine. Iste sam godine položio stručni ispit za doktora medicine.

Nakon toga sam radio u ambulantom Opće medicine u Splitu i Pločama do 1991. godine, kada postajem načelnik Saniteta HV pri Zapovjedništvu za Južni Jadran.

1992. godine dolazim u tadašnju Bolnicu Hrvatske ratne mornarice, gdje radim kao liječnik sekundarac, a ujedno sam član mobilnih kirurških timova KB Split na ratištima u RH i izvan nje.

Specijalizaciju iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja završavam u KB Split i KBC Rebro – Zagreb, u razdoblju od 1994. do 1998. godine.

Polazim Stručni poslijediplomski studij iz anesteziologije i reanimatologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, u razdoblju od 1998. do 1999. godine, te Poslijediplomski znanstveni studij iz kliničke medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu u razdoblju od 2003. do 2005. godine.

Radim kao kardioanesteziolog u KBC Split na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje u Jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika.

Oženjen sam, imam dva odrasla sina (18 i 20 godina).

### Iskustvo rada u nastavi

- Voditelj nastave iz Prve pomoći na Medicinskom fakulteta u Splitu (2007. – 2010.)
- Vanjski suradnik na Katedri za medicinu u izvanrednim uvjetima
- Vanjski suradnik na Katedri za kirurgiju
- Asistent na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje od 2011. godine
- Instruktor na Tečajevima oživljavanja HLK od 2002. – 2012. godine
- Instruktor na tečajevima Fundamental Critical Care Support tečajevima Society of Critical Care Medicine (USA)



- Redovni predavač na (godišnjim) tečajevima trajne edukacije I. kategorije Katedre za kirurgiju Medicinskog fakulteta u Splitu (Tečaj uporabe samošivača u abdominalnoj kirurgiji, Tečaj laparoskopske kirurgije trbuha, Tečaj videotorakoskopske kirurgije)
- Pozvani predavač HLZ podružnice Šibenik (OB Šibenik, listopad 2004.): Teški akutni pankreatitis – dijagnostika i liječenja
- Pozvani predavač na 7. kongresu Hrvatskog društva za digestivnu kirurgiju (Opatija, svibanj 2007.) : Enteralna i parenteralna prehrana u ozljedama abdomena
- Pozvani predavač na 7. Hrvatskom kongresu plastične, rekonstruktivne i estetske kirurgije s međunarodnim sudjelovanjem (Split, listopad 2008.): BURNS - Recent progres in Nutritional support
- Pozvani predavač na stručnom simpoziju Sanofi-aventisa (KBC Split, ožujak 2009.): Tromboprofilaksa kirurških bolesnika: kada, kako i koliko dugo
- Pozvani predavač na 8. Hrvatskom kongresu plastične, rekonstrukcijske i estetske kirurgije s međunarodnim sudjelovanjem (Dubrovnik, listopad 2010.): Metabolic response in burn patients and alimentionation
- Pozvani predavač na Godišnjem simpoziju Hrvatskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu HLZ (Marija Bistrica, studeni 2010.): Enteralna prehrana u JIL-u
- Suvoditelj tečaja Organizacija opeklinke skrbi u RH i suvremeno liječenje opeklini (Split, lipanj 2009.)
- Član organizacijskog odbora Simpozija intenzivne medicine na Brijunima 2009. - 2012. godine, autor tekstova u suplementima dva simpozija: Liječnički vjesnik, Supplement 3, 2009. i Supplement 2, 2010.
- Voditelj Tečaja primjene Freka-Trelumine, PEG-a i PEJ-a u kliničkoj prehrani, Split 2009.
- Suvoditelj Radionice Freka Pexact, PEG, Easelin, Veterinarski fakultet Zagreb, Zagreb, 23.9.2011.

### **Stručna usavršavanja**

- 1996. - Rush-Presbyterian-St.Luke's Medical Center ACLS Course
- 1997. - Tečaj iz hemodinamike, KB Dubrava, Zagreb
- 1997.-1999. - Poslijediplomsko usavršavanje iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja prema smjernicama F.E.E-A.- e

- 2003. - 2007. - Usavršavanje iz Kardiokirurške anestezije i intenzivnog liječenja u KB Dubrava, Zagreb
- 2003. - Usavršavanje iz novorođenačke reanimatologije (Neonatal Resuscitation Program American Academy of Pediatrics and AHA)
- 2003. - Usavršavanje iz reanimatologije ( Lipanj 2003. - ERC ALS Provider Course, Listopad 2003. – ERC ALS Instructor Course)
- 2004. - Usavršavanje iz intenzivne medicine - Instruktorski tečaj iz Fundamental Critical Care Support Course Society of Critical Care Medicine (SAD)
- 2004. - Usavršavanje iz ATLS - Emergency Trauma Care Cours, The Penn State University Center for International Emergency Medicine
- 2007. - Usavršavanje predavača u okviru INTEL-M Project – Integrated Learning in Medicine (Intel-M „Train the Trainee Seminar“)
- 2008. - Usavršavanje iz ehokardiografije, EACTA Echo'08
- 2009. - 2011. - Usavršavanje iz područja Kliničke prehrane ( tečajevi The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)

### Objavljene publikacije

#### Važniji radovi (CC)

1. Rakic M, Popovic D, Rakic M, Druzijanic N, Lojpur M, Hall B, Wililiams B, Sprung J. Comparasion of On-demend vs Planned Relaparotomy for Treatment of Severe Intra-abdominal Infections. CMJ 2005;46(6): 957-63.
2. Palada I, Eterovic D, Obad A, Bakovic D, Valic Z, Ivancev V, Lojpur M, Shoemaker K J, Dujic Z. Spleen and cardiovascular function during short apneas in divers. J Appl Physiol 2007;103:1958-63.
3. Breskovic T, Lojpur M, Zubin Maslov P, Cross TJ, Kraljevic J, Ljubkovic M, Marinovic J, Ivancev V, Johnson BD, Dujic Z. The influence of varying inspired fractions of O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> on the development of involuntary breathing movements during maximal apnoea. Respir Physiol Neurobiol 2012;181:228–33.

#### Drugi radovi

1. Karanović N, Husedžinović I, Nikić N, Carev M, Đogaš Z, Kardum G, Bradić N, Desnica M, Lojpur M, Jerčić A, Ujević A. The difference between BIS guided vs. BIS unguided anesthesia in off pump coronary artery bypass grafting surgery. Eur J

Anaesthesiol 2007; 24 (Suppl 39): 17.

- Carev M, Bulat C, Karanović N, Lojpur M, Jerčić A, Nenadić D, Marović Z, Husedžinović I, Letica D. Combined Usage of Inhaled and Intravenous Milrinon in Pulmonary Hypertension after Heart Valve Surgery. Coll Antropol 2009;34:1113 –7.

#### Radovi na kongresima

- Karanović N, Lojpur M, Kušćević D, Carev M. Učestalost glavobolja nakon spinalne anestezije u odnosu na 6-satno i 24-satno postanestezijsko mirovanje. Zbornik radova 2. anesteziološkog kongresa – Opatija 1998.
- Rakić Mleden, Rakić Mislav, Popović Drago, Družijanić Nikica, Lojpur Mihajlo. Principi liječenja IAH – ACS u sepsi. Zbornik radova 7. kongresa Hrvatskog društva za digestivnu kirurgiju s međunarodnim sudjelovanjem – Opatija 2007.
- Lojpur M. IAH i ACS u teškom akutnom pankreatitisu. Liječnički vjesnik 2009;Suppl 3:10-3.
- Lojpur M. Procjena ozbiljnosti akutnog pankreatitisa pomoću prognostičkih pokazatelja i Alanta klasifikacije. Liječnički vjesnik 2009;Suppl 3:32-4.
- Lojpur M. Patofiziologija opekline bolesti i nutritivne potrebe. Liječnički vjesnik 2010; Suppl 2:17-21.
- Roje Z, Roje Ž, Lojpur M, Meštrović J. Update management of pediatric burns – Fluid resuscitation, metabolic care, infection control and surgical treatment of the burns wound. *Pediatrics Croatica* 2010, Vol. 54 Suppl 1: 10-7.
- Lojpur M. Izvanbolnički postupak u liječenju opekline. Zbornik radova 8. Hrvatskog kongresa plastične, rekonstrukcijske i estetske kirurgije s međunarodnim sudjelovanjem – Dubrovnik 2010:22-8.
- Lojpur M. Patofiziologija opekline i opeklinski šok. Zbornik radova 8. Hrvatskog kongresa plastične, rekonstrukcijske i estetske kirurgije s međunarodnim sudjelovanjem – Dubrovnik 2010:61-70.
- Lojpur M. Intenzivno liječenje opečenih. Zbornik radova 8. Hrvatskog kongresa plastične, rekonstrukcijske i estetske kirurgije s međunarodnim sudjelovanjem – Dubrovnik 2010:83-9.
- Maras-Šimunić M, Roglić J, Lojpur M, Šimunić M, Družijanić N : Korelacija MSCT nalaza i kliničkog tijeka akutnog pankreatitisa. 5. Kongres Hrvatskog društva radiologa sa međunarodnim sudjelovanjem, Opatija 2010.

**Udžbenici, zbornici**

- Koautor udžbenika *Anesteziologija, intenzivno liječenje i reanimatologija*, A.Bačić i suradnici - Split: Chrono, 2007.
- Autor 10 poglavlja u zbornicima tečajeva F.E.E.A. –e (Poslijediplomsko usavršavanje iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja)
- Koautor udžbenika *Odabrana poglavlja iz kardiologije i reanimatologije za praktičare dentalne medicine*, Hrvatska stomatološka komora, Zagreb, 2009.
- Koautor Nacionalnih smjernica za organizaciju i suvremeno liječenje opeklina, Sekcija za opekline Hrvatskog društva za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju HLZ, Dubrovnik, 2010.

**Članstvo u udrugama**

- Hrvatski liječnički zbor
- Hrvatska liječnička komora
- Hrvatsko društvo za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
- Hrvatsko društvo za intenzivnu medicinu
- European Society of Anesthesiologists

**Zahvale**

- Zahvalnica hrvatske bolnice u Novoj Bili, BiH.
- Zahvalnica HLZ-a za sudjelovanje u Domovinskom ratu
- Zahvalnica HLZ za zasluge u radu Zbora, unaprjeđenju medicinske struke te za zdravstvenu i humanitarnu djelatnost od 28.veljače 2009. godine