

# Utjecaj nevoljnih kontrakcija dišnih mišića na moždanu oksigenaciju tijekom apneje u ronilaca na dah

---

**Uglešić, Lovro**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2012**

*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:171:398020>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-12**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET

Lovro Uglešić

UTJECAJ NEVOLJNIH KONTRAKCIJA DIŠNIH MIŠIĆA  
NA MOŽDANU OKSIGENACIJU TIJEKOM APNEJE  
U RONILACA NA DAH

Doktorska disertacija

Split, 2012.

*Ova doktorska disertacija sadrži rezultate znanstvenih istraživanja na Zavodu za integrativnu fiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, a izrađena je pod stručnim voditeljstvom prof. dr. sc. Željka Dujića.*

*Neizmjereno sam zahvalan svojem mentoru prof. dr. sc. Željku Dujiću, što mi je svojim znanjem i mudrošću, a osobito velikodušnošću omogućio ostvarenje ovog djela i bio istinski učitelj na znanstvenom i životnom putu.*

*Zahvaljujem se članovima Stručnog povjerenstva na trudu koji su uložili pri pregledavanju ove doktorske disertacije, te svim korisnim savjetima.*

*Zahvaljujem se dragim kolegama i ljudima dobre volje na nesebičnoj pomoći. Dragi Toni, Petra, Jakša, Jasenka, Benjamine i Josipe, hvala vam od srca! Veliko hvala Gordonu Cerjanu te svim ispitanicima.*

*Osobito se zahvaljujem mojim roditeljima, Nikici i Gordani, i bratu Danku, koji mi cijeli život pružaju ljubav i potporu, te ljubljenoj supruzi Lidiji, mom najvećem osloncu. Svi ste vi utkani u ovo djelo.*

*Naposlijetku, hvala Tebi, vječna Ljubavi!*

## 1. SADRŽAJ

1. SADRŽAJ.....	1
2. POPIS OZNAKA I KRATICA.....	2
3. UVOD.....	3
3.1. Ronjenje na dah.....	3
3.2. Ronilački odgovor.....	4
3.3. Spektroskopija infracrvenim svjetlom (NIRS).....	7
3.4. Fiziologija apneje.....	9
4. CILJEVI I HIPOTEZE .....	12
5. ISPITANICI I METODE.....	13
5.1. Ispitanici .....	13
5.2. Mjerenja.....	13
5.3. Eksperimentalni protokol .....	15
5.4. Statistički postupci .....	16
6. REZULTATI .....	18
7. RASPRAVA.....	25
7.1. Utjecaj IBM-a na moždanu oksigenaciju i moždani krvni volumen.....	25
7.2. Faze apneje i svojstva IBM-a.....	26
7.3. Kardiovaskularne promjene potaknute IBM-om.....	27
7.4. Osvrt na metodologiju .....	28
8. ZAKLJUČAK.....	31
9. SAŽETAK.....	32
10. SUMMARY.....	34
11. LITERATURA .....	36
12. ŽIVOTOPIS.....	49

## 2. POPIS OZNAKA I KRATICA

AP	arterijski tlak (engl. <i>arterial pressure</i> )
a.u.	arbitrarna jedinica (engl. <i>arbitrary unit</i> )
bdHb	moždani deoksigenirani hemoglobin (engl. <i>brain deoxyhemoglobin</i> )
bO <sub>2</sub> Hb	moždani oksigenirani hemoglobin (engl. <i>brain oxyhemoglobin</i> )
bTHb	moždani ukupni hemoglobin (engl. <i>brain total hemoglobin</i> )
CBF	moždani krvni protok (engl. <i>cerebral blood flow</i> )
CO	srčani minutni volumen (engl. <i>cardiac output</i> )
CO <sub>2</sub>	ugljični dioksid
DA	dinamička apneja
FVC	forsirani vitalni plućni kapacitet
HR	frekvencija srčanog rada (engl. <i>heart rate</i> )
IBM	nevoljne kontrakcije dišnih mišića (engl. <i>involuntary breathing movements</i> )
MAP	srednji arterijski tlak (engl. <i>mean arterial pressure</i> )
mdHb	mišićni deoksigenirani hemoglobin(engl. <i>muscle deoxyhemoglobin</i> )
mO <sub>2</sub> Hb	mišićni oksigenirani hemoglobin (engl. <i>muscle oxyhemoglobin</i> )
mTHb	mišićni ukupni hemoglobin (engl. <i>muscle total hemoglobin</i> )
NIRS	spektroskopija infracrvenim svjetlom (engl. <i>near infrared spectroscopy</i> )
O <sub>2</sub>	kisik
Pp	parcijalni tlak (engl. <i>partial pressure</i> )
SA	statička apneja
SaO <sub>2</sub>	zasićenost arterijske krvi kisikom
SV	udarni srčani volumen (engl. <i>stroke volume</i> )
SŽS	simpatički živčani sustav
TLC	ukupni plućni kapacitet (engl. <i>total lung capacity</i> )
TPR	ukupni periferni otpor (engl. <i>total peripheral resistance</i> )

### 3. UVOD

#### 3.1. Ronjenje na dah

Počeci ronjenja na dah sežu u daleku prošlost kad su naši pretci ulazili u vodu, prvenstveno, radi ribolova i skupljanja hrane. Ne znamo mnogo o tim početcima, ali je vrlo vjerojatno da su povezani s početkom ljudske civilizacije, osobito u naseobinama uz otvorene vodene površine. Do sada, najstariji arheološki nalaz koji možemo povezati s ronjenjem na dah potječe iz, približno, 5400 godina pr. Kr.. Radi se o skandinavskoj kulturi iz Kamenoga doba zvanoj Ertebølle, koja se je razvila na obalama današnje Danske i južne Švedske i prehranjivala se, prvenstveno, ribolovom i morskim plodovima<sup>1</sup>. Mnogo arheoloških nalaza postoji i na području nekadašnje Mezopotamije i staroga Egipta (npr. ukrasi od školjaka i bisera u piramidama), a potječu iz 4500 – 3200 god. pr. Kr.<sup>2,3</sup>. Vjerojatno najstariji kvalitetni (i nedvojbni) materijalni trag o ronjenju na dah je asirski reljef (prikaz asirskih ronilaca-ratnika) iz 885. god. pr. Kr., a rani i autentični zapis postoji u rukopisima grčkog povjesničara Herodota. Na Dalekomu Istoku (Japan i Koreja) je i dan danas živa tradicija, stara više od 2000 godina, Ama – žena koje rone na dah radi skupljanja biserja, hrane i spužava<sup>2,3</sup>.

U novije vrijeme ronjenje na dah je sve više rekreacijsko ili natjecateljsko sportsko zanimanje, a od 1949. godine je i službeno postalo međunarodnim sportom. Do danas, najveća dubina zarona u natjecanjima se povećala gotovo šest puta<sup>4</sup>. Želja za rekordima je nerijetko dovodila i do smrtnih slučajeva, stoga su 1991. godine propisana precizna pravila o natjecanjima i sigurnosti ronilaca.

Riječ „apneja“ dolazi od grčke riječi „a-pnoia“ (doslovni prijevod: „bez disanja“) te je, iako korijenski nema izravne veze s vodom, u novijoj sportskoj i znanstvenoj terminologiji postala sinonimom za ronjenje na dah. Ronioce na dah možemo definirati kao „zdrave“ ljude koji se učestalo, voljno izlažu višeminutnim prekidima disanja – apneji. Velika većina ronilaca prakticira ronjenje na dah u sklopu podvodnog ribolova (profesionalno ili rekreacijski), a manji dio kao natjecateljski sport ili u sklopu ostalih sportova koji uključuju apneju (npr. brzinsko ronjenje perajama, podvodni hokej, sinkronizirano plivanje). Posebnu skupinu ronilaca na dah tvore trenirani ronioци na dah, koji se bave isključivo apnejaškim natjecateljskim disciplinama, od kojih su najzastupljenije statička i dinamička apneja te razne vrste zarona u dubinu. U statičkoj apneji ronilac mirno pluta na površini, lica uronjenog u vodu, i nastoji što je duže moguće ne udahnuti. Pri dinamičkoj apneji ronilac, plivajući perajama, nastoji ne dišući preroniti maksimalnu moguću udaljenost.

Postoje raznovrsne discipline u kojima je cilj što dublje zaroniti, a razlikuju se po načinu na koji ronilac zaranja i izranja (zaveslajima svojih udova i/ili pomoću različitih pomagala). Primjerice, u disciplini FIM („Free imersion“) ronilac smije zaranjati i izranjati samo povlačeći se uz (fiksirani) konopac, u disciplini CWT („Constant weight“) rabeći samo peraje, dok u disciplini CNF („Constant weight without fins“) nisu dopuštena nikakva pomagala. U disciplini NLT („No limit“) ronilac zaranja pasivno, fiksiran za spravu koja ga spušta u dubinu, a smije izranjati pomoću balona ispunjenog zrakom ili rabeći odijelo ispunjeno zrakom. Napokon, u disciplini VWT („Variable weight“) ronilac zaranja pasivno, a smije izranjati samo zaveslajima udova te, ako želi, i povlačeći se uz konopac<sup>4</sup>.

Posljednjih desetljeća svjedočimo velikom porastu zanimanja opće populacije za sve oblike ronjenja, a vrhunski ronionci na dah, pomičući neprestance granice svojih rekorda, ostvaruju rezultate koji su do nedavno smatrani ljudskom tijelu nemogućima. Primjerice, sadašnji svjetski rekordi u statičkoj apneji (SA) iznose 11 min 35 s za muškarce (Stephane Mifsud, 2009.g.) i 8 min 23 s za žene (Natalia Molchanova, 2009.g.), u dinamičkoj apneji (DA) 273 m za muškarce (Goran Čolak, 2011.g.), odnosno, 225 m za žene (Natalia Molchanova, 2010.g.), te u disciplini „No limit“, u kojoj su zaroni najdublji, 214 m za muškarce (Herbert Nitsch, 2007.g.) i 160 m za žene (Tanya Streeter, 2002.g.)<sup>4</sup>. Vrhunski ronionci na dah su izloženi ekstremnoj hipoksiji/hiperkapniji tijekom izvođenja maksimalnih apneja. Po svršetku maksimalne apneje, PpO<sub>2</sub> u plućnim alveolama može iznositi 20 – 30 mmHg (2,5 – 4 kPa), uz zasićenost arterijske krvi kisikom (SaO<sub>2</sub>) od približno 50%<sup>5,6</sup>. Stoga je vrlo važno istražiti fiziološke mehanizme kojima se zaštićuje mozak u uvjetima iznimne hipoksije i hiperkapnije koje se javljaju pri ovim iznimno dugim apnejama, kao humanom modelu istraživanja hipoksije središnjega živčanog sustava.

### 3.2. Ronilački odgovor

U ljudi svako zadržavanje daha, posebice kad je praćeno uranjanjem lica ili cijelog tijela u hladnu vodu, potiče niz prilagodbenih kardiovaskularnih mehanizama koje zajedničkim imenom nazivamo „ronilačkim odgovorom“<sup>7</sup>, a uključuju usporenje srčane frekvencije (HR)<sup>8</sup>, smanjenje srčanog minutnog volumena (CO), konstrikciju perifernih krvnih žila, porast arterijskog krvnog tlaka<sup>9,10</sup> i kontrakciju slezene<sup>11</sup>. Zanimljivo je da se ovi mehanizmi pokreću prije nastanka značajnijih promjena koncentracije plinova u arterijskoj krvi, a uzrokuje ih simultana aktivacija simpatičkog (SŽS) i parasimpatičkog živčanog sustava<sup>12,13</sup>. „Ronilački odgovor“ dovodi do privremenog smanjenja primitka kisika u periferna tkiva, preraspodjele volumena i protoka krvi k vitalnim organima (mozak i srce;

„centralizacija krvotoka“), te usporavanja srčane frekvencije<sup>14;15</sup>. Time se smanjuju metaboličke potrebe organizma, u svrhu smanjivanja potrošnje zaliha O<sub>2</sub>, i veći dio zaliha O<sub>2</sub> se usmjeruje prema vitalnim organima, što omogućuje duže trajanje apneje.

Ronilački odgovor je prvotno otkriven u životinja (sisavaca) koje rone<sup>16;17</sup>, a vremenom je pokazano da postoji u svih kopnenih kralježnjaka. Morske medvjedice su vrhunski ronionci na dah, ali i posjeduju posebne anatomske i fiziološke osobine koje im to omogućuju. One mogu pod vodom ostati i do 20 minuta, pri čemu im se srčana frekvencija može sniziti i na samo 5 otkucaja u minuti<sup>18;19</sup>. U ljudi postoje velike individualne razlike u izraženosti ronilačkog odgovora, a one velikim dijelom ovise o dobi osobe, vrsti apneje, te o veličini ronilačkog iskustva osobe (practiciranju apneje), što je vjerojatno i najbitniji čimbenik. Primjerice, u novorođenčadi i dojenčadi (osobito dobi 4 – 12 mjeseci) je bradikardija, u sklopu ronilačkog odgovora, vrlo izražena i može imati bitnu ulogu u preživljavanju tijekom hipoksičnih epizoda tijekom porođaja<sup>20</sup>. Tijekom života, s rastućom dobi, ronilački odgovor polako slabi, ali je u ronilaca na dah redovito snažnije izražen u odnosu na ostalu populaciju<sup>21;22</sup>. Također, u usporedbi s ostalom populacijom, ronilački odgovor se u ronilaca na dah relativno sporije aktivira, kad se usporede ronionci na dah s kontrolnim ispitanicima pri jednakom trajanju apneje<sup>21</sup>. Nadalje, bitno je spomenuti da se ronilački odgovor pojavljuje u apneji pri kojoj osoba fizički miruje<sup>22;23</sup>, ali i u apneji tijekom koje tijelo obavlja određeni rad<sup>24;25</sup>. Štoviše, čini se da je ronilački odgovor relativno izraženiji pri fizičkoj aktivnosti<sup>26;27</sup>.

Koliko je ronilački odgovor važna fiziološka reakcija na apneju te koliko snažno može utjecati na „centralizaciju krvotoka“, odnosno, na očuvanje kisika za vitalne organe, osobito u ronilaca na dah, pokazuju nam i dodatne činjenice. Naime, zabilježeno je da je, u odnosu na mirovanje, porast simpatičke živčane aktivnosti tijekom apneje, koji dovodi i do periferne vazokonstrikcije, u općoj populaciji približno četverostruk, a u ronilaca na dah povećanje iznosi preko 20 puta te spada među najviše zabilježene poraste mišićne simpatičke aktivnosti opisane u literaturi<sup>28</sup>. Štoviše, Brešković i sur.<sup>29;30</sup> su pokazali da je veličina simpatičkog odgovora na podražaj hipoksijom određena i intenzitetom („dubinom“) te trajanjem hipoksije. Nadalje, tijekom apneje dolazi i do pojačanog djelovanja n. vagusa (parasimpatikusa), što dovodi do bradikardije, a taj refleks je toliko jak da je bradikardija prisutna čak i tijekom DA, te nadjačava „očekivanu“ pojavu tahikardije zbog tjelesnog rada<sup>8;27;31;32</sup>. Štoviše, rezultati nekoliko studija upućuju na to da je učinak očuvanja kisika u apneji gotovo proporcionalan nastalom stupnju bradikardije<sup>24;33;34</sup>.



Otkrića u nekoliko studija tijekom prošloga desetljeća dodatno osvjetljuju mehanizme za očuvanje kisika u sklopu ronilačkog odgovora. Naime, rezultati više studija upućuju na zaključak da je i kontrakcija slezene, nastala tijekom apneje, dio ronilačkog odgovora. Pokazano je da slezena kontrahira odmah po početku (u prvih 5 s) te pri kraju prve (u nizu) apneje, a nastaje uslijed pojačane aktivacije SŽS-a<sup>11;35-37</sup>. Slezena u ljudi sadrži ~ 250 – 300 ml gusto deponiranih eritrocita, a budući da je vrijednost slezenskog venskog hematokrita ~ 80%, pretpostavlja se da je približno 5 – 8% od ukupne količine eritrocita pohranjeno u slezeni<sup>38</sup>. Nadalje, Valić i sur.<sup>39</sup> su pokazali da se tijekom apneje razina zasićenosti kisikom u skeletnim mišićima počinje smanjivati prije nego što se počne smanjivati razina kisika u arterijskoj krvi<sup>21;39</sup>.

Bitno je naglasiti da se velika većina naših spoznaja o ronilačkom odgovoru u ljudi temelji na istraživanjima u kojima se apneja izvodila na suhom, u laboratorijskim uvjetima. Stoga ne znamo sa sigurnošću koliki je intenzitet hemodinamičkih promjena tijekom apneje u vodi, odnosno, izlažu li se ronionci na dah, i značajna skupina zdravih i relativno mladih ljudi koji se bave sportovima koji uključuju dugotrajno voljno zadržavanje daha, većem zdravstvenom riziku nego što mislimo. Primjer takvih sportova su: sinkronizirano plivanje, plivanje, brzinsko ronjenje i plivanje perajama, podvodni hokej i, napokon, podvodni ribolov, koji je raširen po cijelom svijetu. Podatci o, primjerice, promjenama arterijskog tlaka u SA pod vodom su rijetki i kontroverzni. Naime, samo su se u 3 studije<sup>15;40;41</sup> proučavale promjene arterijskog tlaka u SA pod vodom, a zabilježeni rezultati variraju od umjerenog porasta<sup>40</sup> do ekstremno visokih vrijednosti (300/200 mmHg)<sup>15</sup>. Nadalje, o promjenama arterijskog tlaka u DA do nedavno uopće nije bilo podataka. Brešković i sur.<sup>42</sup> su prvi koji su, uz mjerenja u SA pod vodom, mjerili promjene arterijskog tlaka i tijekom DA pod vodom, a zabilježili su umjereni porast arterijskog tlaka u obje discipline, i to do razina sličnih onima koje su izmjerene pri apnejama u suhim uvjetima (porast srednjeg arterijskog tlaka ~ 25-45%). Nedvojbeno, potrebna su dodatna i opsežna istraživanja na ovom području, kojima bi se pouzdano utvrdilo postoji li pri apneji rizik za razvoj trajnih štetnih kardiovaskularnih posljedica.

Očuvanju oksigenacije mozga, kao najvažnijem cilju „centralizacije krvotoka“, pridonosi i povećanje moždanog krvnog protoka (CBF) tijekom apneje<sup>21</sup>. Iako prigodom dugih apneja dolazi do pada SaO<sub>2</sub> i do vrijednosti od približno 50%<sup>6</sup>, kompenzatorni porast CBF-a, potaknut moždanom vazodilatacijom, nastalom primarno zbog porasta razine ugljičnog dioksida u arterijskoj krvi (PpCO<sub>2</sub>)<sup>43;44</sup> te povećanjem aktivacije SŽS-a u sklopu ronilačkog odgovora<sup>28;45</sup>, mogao bi, potencijalno, smanjiti odnosno nadoknaditi učinak

smanjenja  $\text{SaO}_2$  te održati oksigenaciju moždanog tkiva zadovoljavajućom, produžujući trajanje maksimalne apneje. Palada i sur.<sup>21</sup> su, primjerice, zabilježili 106%-tno povećanje brzine protoka kroz srednju cerebralnu arteriju na kraju maksimalne SA u ronilaca na dah u odnosu na vrijednosti za vrijeme mirovanja, dodatno potvrđujući postojanje fenomena „centralizacije krvotoka“. Istraživanja su, također, pokazala da su moždane krvne žile, u odnosu na krvne žile u udovima, značajno osjetljivije na promjene  $\text{PpCO}_2$  te manje osjetljive na simpatičku stimulaciju<sup>46;47</sup>. Štoviše, fina ravnoteža između zadovoljavanja lokalnih metaboličkih potreba (posredovanih primarno vazodilatacijom) i simpatičke vazokonstrukcije, kojoj je primarni cilj regulacija arterijskog krvnog tlaka, osobito je izražena u moždanom tkivu<sup>48</sup>. Naime, Brassard i sur.<sup>48</sup> su, nakon jatrogenog davanja snažnog vazokonstriktora (alfa-adrenergički agonist; phenylephrine) ispitanicima, zabilježili da se moždana oksigenacija prolazno smanjila kad su ispitanici mirovali, ali da je, naprotiv, dok su ispitanici fizički vježbali (pedalirali) taj učinak, zbog povećanih metaboličkih potreba mozga, izostao, čak i unatoč sniženoj razini  $\text{PpCO}_2$ .

Unatoč znatnom porastu CBF-a i opskrbe mozga kisikom tijekom apneje<sup>21</sup>, ipak postupno dolazi do umjerenog smanjenja zasićenosti mozga kisikom, što, vjerojatno, postaje čimbenikom koji konačno ograničuje trajanje apneje. Štoviše, rezultati nekoliko studija upućuju na to da bi smanjenje moždane zasićenosti kisikom, a ne (samo) mišićni umor i nadilaženje kardiorespiratornih kapaciteta, moglo biti jedan od temeljnih čimbenika koji dovode i do prestanka tjelovježbe<sup>49;50</sup>.

### 3.3. Spektroskopija infracrvenim svjetlom (NIRS)

U usporedbi s ostalim organima, mozak odlikuje visoka perfuzija (protok krvi), brz metabolizam i velika potrošnja kisika (~ 25% ukupne potrošnje)<sup>51</sup>. Obzirom da mozak nema zalihe kisika, očito je da je neprekidna opskrba kisikom ključna za njegovo uredno funkcioniranje. Širok je spektar patoloških stanja koja, uslijed nesklada između moždane opskrbe i potrebe za kisikom (a ne nužno uslijed pada CBF-a), dovode do hipoksičnog/ishemičnog oštećenja moždanoga tkiva<sup>52</sup>. Iako tijekom novonastale moždane hipoksije postoji kritični vremenski period tijekom kojeg bi se moglo spriječiti ili barem smanjiti trajno neurološko oštećenje, on često prođe neopaženo jer još uvijek ne postoji standardna odnosno klinički široko prihvaćena metoda za otkrivanje moždane ishemije/hipoksije u stvarnom vremenu<sup>53</sup>. Mjerenje moždane oksigenacije, izravno ili neizravno, je široko prihvaćen način za procjenu ravnoteže između moždanih metaboličkih

zahtjeva i opskrbe, ali svaka dosadašnja mjerna metoda ima značajno ograničenje ili nedostatnosti.

Spektroskopija infracrvenim svjetlom (eng. *Near InfraRed Spectroscopy*; NIRS) je relativno nova, neinvazivna metoda za neprekidno mjerenje raspoložive količine kisika na razini mikrocirkulacije, kojom možemo pratiti tkivnu oksigenaciju i regionalni krvni volumen<sup>54</sup>. Posljednjih godina svjedočimo sve široj kliničkoj uporabi NIRS-a, kao metodi za monitoriranje moždane oksigenacije, hemodinamike i metabolizma<sup>55;56</sup>. To je osobito izraženo u kardiotorakalnoj medicini, gdje se u nekim centrima NIRS već rutinski primjenjuje tijekom zbrinjavanja i operiranja kritičnih bolesnika<sup>57;58</sup>. Regionalnu isporuku i potrošnju kisika u mozgu procjenjujemo mjereći NIRS-om promjene razina oksihemoglobina (bO<sub>2</sub>Hb) i deoksihemoglobina (bdHb), dok relativne promjene regionalnog krvnog volumena u mozgu procjenjujemo mjereći ukupni hemoglobin (bTHb)<sup>59;60</sup>. Promjena razine kisika, izmjerena NIRS-uređajem za vrijeme mirovanja, odražava promjenu razine protoka krvi kroz promatrano tkivo<sup>61</sup>. Zasićenost određenog tkiva kisikom (tkivna oksigenacija) ovisi o protoku krvi kroz promatrano tkivo, arterijskoj zasićenosti kisikom, tkivnom metabolizmu i udjelu arterijskog i venskog krvožilja u ukupnom regionalnom krvnom „bazenu“.

Zasićenost određenog tkiva kisikom, mjerena NIRS-uređajem, odražava prosječnu zasićenost kisikom uzduž sva tri postojeća krvožilna „bazena“ u tkivu (arterijski, kapilarni i venski)<sup>62-65</sup>. Budući da u moždanoj kori venska krv tvori 70 – 80% ukupne tkivne krvi, arterijska 15 – 20%, a kapilarna samo 5%<sup>66;67</sup>, očito je da vrijednost regionalne moždane zasićenosti kisikom dominantno određuje zasićenost venske krvi kisikom u promatranom području. Tu činjenicu potvrđuje niz studija<sup>68-70</sup> u kojima je pokazano da su oksimetrijske vrijednosti krvnih uzoraka iz unutrašnje jugularne vene konzistentne s oksimetrijskim vrijednostima moždanog tkiva izmjenjenima NIRS-om, što je dodatna potvrda o točnosti mjerenja NIRS-uređajem<sup>71</sup>. Stoga je, kako bismo dobro tumačili vrijednosti izmjerene NIRS-om, ključno zapamtiti da je njihova najvažnija korist u tomu što nam, budući da vrijednosti zasićenosti venske krvi kisikom odražavaju i arterio – vensku razliku u tkivu, daju uvid u kvalitetu ravnoteže između opskrbe tkiva kisikom i njegove potrošnje u tkivu<sup>72</sup>. Dakle, za razliku od pulsne oksimetrije, koja mjeri SaO<sub>2</sub>, NIRS daje uvid u adekvatnost opskrbe tkiva kisikom.

Visoka specifičnost i visoka osjetljivost NIRS-a moždanog tkiva u odraslih osoba su, između ostalog, potvrđene u raznovrsnim studijama tijekom kojih su ispitivane osobe (tijekom jatrogenih ili terapijskih postupaka) bile podvrgavane naglim promjenama moždanog krvnog protoka. Primjeri takvih studija su one u kojima se ispitanicima jatrogeno mijenjao

PpCO<sub>2</sub><sup>69;73-75</sup>, zatim studije u kojima su se promatrali pacijenti podvrgnuti karotidnoj endarterektomiji (CEA)<sup>76-79</sup>, te studije s pacijentima koji su pristupali operacijskom zahvatu postavljanja aortokoronarne prenosnice (CAB)<sup>80</sup>. Dobiveni rezultati su potvrđeni i u studijama na životinjskim modelima<sup>81;82</sup>.

U prošlom desetljeću NIRS se, u svim dobnim skupinama, najčešće primjenjivao za monitoriranje moždane oksigenacije i oksigenacije kralježnične moždine u kardijalnoj i vaskularnoj kirurgiji, a primjenjivan je i u abdominalnoj kirurgiji<sup>83</sup>, ortopediji<sup>84</sup>, neurokirurgiji<sup>85-87</sup>, anesteziologiji<sup>88</sup> te u pedijatrijskim jedinicama intenzivnog liječenja<sup>89</sup>. U kardijalnoj kirurgiji se najčešće primjenjivao tijekom CEA<sup>76;77;79;90;91</sup> i CAB<sup>80;92</sup>, te pri primjeni izvantjelesnog krvotoka<sup>92;93</sup>, a najviše je prihvaćen u kliničkim centrima u kojima se izvode visoko rizične operacije na srcu<sup>94</sup>. Štoviše, predloženo je da bi NIRS, zbog potencijalne koristi i nepostojanja uporabnoga rizika te relativno niske cijene, već sada trebao rutinski uporabljati za sve pacijente u kardijalnoj kirurgiji<sup>57;92</sup>.

Zadnjih se godina sve više ispituje vrijednost NIRS-a u procjenjivanju tkivne perfuzije ostalih tjelesnih organa – u odraslih i u djece<sup>95-98</sup>. NIRS je pokazao vrlo dobre rezultate (korelaciju s ostalim pokazateljima tkivne perfuzije) u postoperativnom procjenjivanju splanhične (abdominalne) perfuzije<sup>99</sup> te u procjenjivanju učinaka rehidracije u dehidrirane djece<sup>100</sup>, a uporaba perirealnog NIRS monitoriranja se je već učvrstila u dječjoj kardijalnoj kirurgiji kao pouzdan indikator za kvalitetu periferne perfuzije. Nadalje, izvrsni rezultati su postignuti u studijama u kojima se ispitivala vrijednost NIRS-a kao indikatora za potrebu za transfuzijom krvi u traumatoloških pacijenata<sup>101;102</sup>.

U svakom slučaju, brojne navedene kliničke studije su pokazale da NIRS, unatoč postojećim ograničenjima, može biti vrijedan element u diferencijalnoj dijagnostici, te značajna i jedinstvena pomoć pri praćenju i održavanju hemodinamike<sup>71</sup>. Nadalje, mogućnost da NIRS otkrije klinički tihe ili neprimjetne epizode moždane ishemije, koje se ne mogu uočiti praćenjem drugih fizioloških parametara (uključujući plinove u arterijskoj krvi i srednji arterijski tlak)<sup>100</sup>, a koje mogu dovesti do ozbiljnih oštećenja (organskih i funkcionalnih) pa čak i smrti, povlači da NIRS smijemo držati za važnoga čuvara moždane djelatnosti<sup>103</sup>.

### 3.4. Fiziologija apneje

Znanstveno istraživanje fizioloških promjena koje se javljaju pri ronjenju na dah, može se provesti tako da ronilac „izvodi“ apneju uronjen u vodu cijelim tijelom (submerzija), ili držeći samo glavu iznad vode (imerzija), ili u suhim, laboratorijskim uvjetima, sa ili bez uranjanja lica u hladnu vodu. Obzirom da istraživačke metode koje želimo primjeniti u ovoj

studiji nisu spojive s izvođenjem apneje u vodi, odlučili smo ciljane fiziološke mehanizme proučavati na modelu apneje u suhim, laboratorijskim uvjetima.

Maksimalna voljna apneja se sastoji od dvije faze; prva, „mirna faza“ (engl. *easy-going phase*), traje do tzv. fiziološke točke prijeloma, u kojoj je PpCO<sub>2</sub> u arterijskoj krvi dosegnuo razinu na kojoj počinje, uslijed stimulacije kemoreceptora, podraživati centar za disanje<sup>104</sup>, i druga, „borbena faza“ (engl. *struggle phase*), tijekom koje osoba osjeća rastući poriv za udahom i iskazuje nevoljne kontrakcije dišnih mišića (eng. *involuntary breathing movements*; IBM)<sup>105</sup>.

Dokazano je da je tolerancija na visoki PpCO<sub>2</sub> i niski PpO<sub>2</sub> mnogo niža tijekom apneje nego u stanju kad ispitanici udišu iste koncentracije navedenih plinova tijekom postupka ponavljanog udisanja plinova iz balona (eng. *rebreathing*), što pokazuje da se poticaj da se nastavi disanje sastoji od dvije komponente; kemijske (predominantno zbog porasta PpCO<sub>2</sub>) i mehaničke (stimulacija plućnih mehanoreceptora), koja je stimulirana mirovanjem prsnog koša u apneji, a izgleda da se aktivira u borbenoj fazi, zajedno s pojavom IBM-a<sup>106</sup>. Nadalje, pokazano je da IBM stvaraju negativni tlak u prsnoj šupljini, koji je znatno veći u apneji nego tijekom postupka ponovnog udisanja plinova<sup>107</sup>.

Andersson i Schagatay<sup>108</sup> su istraživali ulogu IBM-a tijekom prve i početnih 30 sekunda 2. faze apneje. Njihov zaključak je bio da IBM nemaju bitnog utjecaja na kardiovaskularni sustav, barem ne u promatranom razdoblju. Međutim, ovo je i očekivano jer je broj IBM-a izrazito nizak tijekom početka 2. faze apneje, te se njihova učestalost i intezitet pojačavaju prema kraju apneje, što su pokazali Whitelaw i sur.<sup>107</sup>. Zbog toga se njihovi rezultati ne mogu prihvatiti kao mjerodavni za cijelu 2. fazu apneje, osobito pri dugim apnejama.

Nedavno su Palada i sur.<sup>109</sup>, proučavajući hemodinamičke promjene tijekom apneje u suhim uvjetima u ronilaca na dah, dokazali da postoji utjecaj IBM-a na kardiovaskularni sustav. Navedeni utjecaj se iskazao time da su se u 2. fazi apneje smanjile ili poništile neke značajke ronilačkog odgovora; smanjeni venski priljev se oporavio na račun povećanja protoka u donjoj šupljoj veni, a to je dovelo do povećanja srčanog udarnog volumena (SV) i time i normalizacije CO-a<sup>109</sup>. Smanjenje venskog priljeva se uvijek javlja tijekom zadržavanja daha pri ukupnom kapacitetu pluća (TLC), a uzrokovano je povećanim tlakom u prsnoj šupljini, što je bilo pokazano u prethodnim studijama<sup>110;111</sup>. Dakle, pojava IBM-a u 2. fazi apneje se poklapala s primjećanim oporavkom hemodinamike, a zanimljivo je da se porast protoka kroz donju šuplju venu poklapao sa svakim pojedinačnim IBM-om, podupirući

tvrdnju kako je za oporavak venskog priljeva k srcu djelomično odgovorno smanjenje tlaka u prsnoj šupljini uzrokovano pojavom IBM-a.

#### 4. CILJEVI I HIPOTEZE

Proučavajući hemodinamičke promjene tijekom apneje u suhim uvjetima u ronilaca na dah, Palada i sur. su u svojem istraživanju dokazali da postoji utjecaj IBM-a na kardiovaskularni sustav. Međutim, za sada se još ne zna utječu li IBM i na moždanu oksigenaciju, odnosno, moždani krvni volumen, tj. imaju li zaštitno djelovanje na funkciju neurona, čime bi se ubrojili u čimbenike koji dovode do produženja trajanje apneje. Poznato je da su za održavanje moždane oksigenacije tijekom apneje najbitniji simpatički posredovana periferna vazokonstrikcija, koja je primarni pokretač centralizacije volumena, i moždana vazodilatacija, primarno posredovana porastom PpCO<sub>2</sub>. Temeljem svih navedenih činjenica pretpostavljamo da IBM doprinose održavanju moždane oksigenacije tijekom apneje.

Glavni cilj istraživanja jest testirati hipotezu da nevoljne kontrakcije dišnih mišića (IBM) doprinoseći, zajedno s perifernom vazokonstrikcijom i napredujućom hiperkapničkom moždanom vazodilatacijom, centralizaciji krvnoga volumena izravno doprinose i poboljšanju moždane oksigenacije, što omogućuje da se moždana oksigenacija, i tijekom dugih apneja, održi na zadovoljavajućoj razini.

Dodatni, sporedni, cilj istraživanja jest proučiti i kvantificirati svojstva IBM-a (trajanje, amplitudu i prosječnu frekvenciju izbijanja) u raznim dijelovima druge faze maksimalne voljne apneje.

Također, istraživanjem želimo poduprijeti ideju da se ronjenje na dah, odnosno, maksimalna voljna apneja u vrhunskih ronilaca na dah može uporabiti kao eksperimentalni, in vivo, model za proučavanje mehanizama preživljavanja moždane funkcije u uvjetima moždane hipoksije/hipoperfuzije.

## 5. ISPITANICI I METODE

### 5.1. Ispitanici

Ispitanici su bili profesionalni ronionci na dah, sudionici natjecateljskih disciplina u ronjenju na dah (primarno statičke i/ili dinamičke apneje). U istraživanje su uključeni ispitanici od 18 do 35 godina starosti, nepušači. Svi su ispitanici u trenutku testiranja bili zdravi, u anamnestičkim podacima nisu imali težih bolesti ili ozlijeda.

Do sada nisu objavljene studije u kojima se istražuje i kvantificira utjecaj IBM-a na opskrbu mozga krvlju tijekom apneje pri TLC. Zbog toga nam nije poznata varijabilnost odgovora moždane cirkulacije i saturacije moždanog tkiva tijekom apneje, a pomoću koje bismo mogli izračunati minimalan potreban broj ispitanika koji bi omogućio dokazivanje postavljene hipoteze. Stoga, te uzevši u obzir ograničeni broj dostupnih vrhunskih ronilaca na dah, u istraživanje smo uključili 11 ispitanika.

Od ukupnog broja ispitanika, osmero (8) ispitanika je završilo istraživanje tj. dalo rezultate na temelju kojih se mogla testirati postavljena hipoteza, odnosno, ostvariti svi ciljevi istraživanja. Preostalih troje ispitanika nije uključeno u analizu podataka zbog sljedećih razloga; u 1 ispitanika se tijekom apneje IBM nisu pojavili, a 2 ispitanika su isključena iz analize podataka zbog premalog broja IBM-a, odnosno, prekratke apneje. Naime, budući da smo proučavali svojstva IBM-a tijekom tri dijela borbene faze (početak, sredina i kraj; analizirajući tri uzastopna IBM-a u svakom dijelu), svaki ispitanik je morao (u zapisu) imati najmanje 13 – 15 IBM-a tijekom apneje da bismo njegove rezultate uključili u analizu podataka. Time je omogućena dovoljna vremenska razdvojenost dijelova borbene faze, potrebna za valjanu međusobnu usporedbu. Nadalje, budući da je broj IBM-a izrazito nizak tijekom početka borbene faze apneje, te se njihova učestalost i intenzitet pojačavaju prema kraju apneje<sup>107</sup>, navedeni kriterij (13 – 15 IBM-a) je bio potreban i da bi se omogućilo dovoljno dugo trajanje borbene faze, potrebno za valjanu procjenu utjecaja IBM-a na promatrane hemodinamičke i hemoglobinske parametre.

### 5.2. Mjerenja

*Antropometrija.* Svakom ispitaniku su izmjerene tjelesna visina i težina te je na osnovi dobivenih podataka izračunan indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*; BMI). Kaliperom su izmjerene debljine kožnih nabora na tri mjesta (nadlaktica, trbuh, natkoljenica) te je po Jackson – Pollockovoj formuli<sup>113</sup> izračunan indeks tjelesne masti (engl. *body fat index*; BFI).



*Spirometrija.* Ispitanici su prošli dinamičku spirometriju u stojećem položaju, sukladno preporukama Američkog torakalnog društva (engl. *American Thoracic Society*)<sup>114</sup>. U tu svrhu koristio se uređaj Quark PFT (Cosmed, Rim, Italija).

*Mjerenje zasićenosti hemoglobina kisikom u arterijskoj krvi.* Ovo mjerenje je obavljeno infracrvenim senzorom za pulsnu oksimetriju (Poet II, Criticare Systems, Waukesha, WI, SAD), postavljenim na prst ispitanika.

*Hemodinamički parametri.* Za kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka i bilježenje frekvencije srčanog rada rabio se je uređaj Finometer (Finapres Medical Systems, Arnhem, Nizozemska). Isti uređaj je, mjereći valna svojstva arterijskoga pulsa zabilježenog u manžeti postavljenoj na ispitanikov prst, kontinuirano bilježio promjene u vrijednosti srčanog udarnog volumena primjenom unaprijedene Wesselingove metode (Modelflow program)<sup>115</sup>. Srčani minutni volumen je izračunan kao umnožak srčanog udarnog volumena i frekvencije, a ukupni periferni otpor kao kvocijent srednjeg arterijskog tlaka i srčanog minutnog volumena.

*Snimanje nevoljnih pokreta prsnog koša (IBM).* Za vrijeme ispitivanja ispitanici su nosili oko prsnog koša, u razini ksifoidnog nastavka prsne kosti, pojas za bilježenje pokreta prsnog koša. Navedeni pojas je promjene zračnoga tlaka unutar samoga pojasa registrirao kao promjene u volumenu prsnoga koša. Nadalje, pojas je bio povezan na analogno-digitalni pretvarač (Prignitz Mikrosystemtechnik GmbH, Wittenberge, Njemačka). Uređaj je omogućivao kontinuirano snimanje IBM-a, te naknadnu detaljnu analizu njihovih svojstava.

*Mjerenje regionalne tkivne zasićenosti kisikom.* Zasićenost mozga i mišića kisikom se neprekidno mjerila tijekom ispitivanja pojedinog ispitanika metodom spektroskopije infracrvenim svjetlom, uporabom NIRS-uređaja (NIRO-200, Hamamatsu Photonics KK, Tokio, Japan). Jedan par optoda s uređaja se nalazio na koži lijeve strane čela (mjereći tkivnu zasićenost kisikom u kori frontalnog režnja mozga), a drugi par je bio pričvršćen preko troglavog mišića lista lijeve potkoljenice. Svaki par optoda se sastojao od optode (sonde) kroz koju se svjetlosni signal, prethodno stigavši svjetlosnim kabelom iz uređaja, odašiljao u tkivo i optode koja je primala signal te ga svjetlosnim kabelom prenosila do fotonskog primatelja unutar uređaja. Optode su bile međusobno razmaknute 4 cm i pričvršćene na kožu pomoću posebno dizajniranog kućišta kojim se omogućavao njihov jednaki i stalni razmak. Kućište je bilo pričvršćeno za kožu i prekriveno svjetlo-nepropusnom vrpcom kojom se je minimizirao gubitak infracrvenog svjetla s mjesta snimanja kao i upad neželjenog svjetla iz okoliša.

NIRS je tehnika koja se zasniva na načelima optičke spektrofotometrije, a polazi od činjenice da su biološki materijali (tkiva), uključujući i lubanju, relativno prozirni za početni dio infracrvenoga elektromagnetskog zračenja (spektra valnih duljina ( $\lambda$ ) 700 – 950 nm (2.5

μm)). U odraslih, infracrvena svjetlost ne može proći cijelim promjerom glave, stoga se odašiljajuća i prihvatna optoda postavljaju relativno blizu (4 – 5 cm) jedna drugoj, na istoj strani glave, uvažavajući činjenicu da fotoni, putujući kroz sferna tijela, ostvaruju eliptičnu putanju, pri čemu je dubina te putanje (dubina prodiranja u tkivo) proporcionalna razmaku optoda<sup>103</sup>. Ova metoda se naziva *refleksijska spektroskopija* i omogućuje proučavanje površinskog dijela moždane kore<sup>116</sup>. Unutar infracrvenoga područja, primarni molekularni absorbensi svjetla u tkivu su molekule koje sadrže atom kojeg metala (kromofori – nositelji boje); hemoglobin, bilirubin i citokrom c-oksidaža. Oksigenirani i deoksigenirani hemoglobin imaju karakterističan, i različit, apsorpcijski spektar u području infracrvene svjetlosti, i njihove relativne tkivne koncentracije te tkivna zasićenost kisikom, mogu se izračunati iz podataka o njihovoj relativnoj apsorpciji infracrvene svjetlosti<sup>116</sup>.

Ukratko, NIRS-uređaj mjeri razliku intenziteta infracrvene svjetlosti (različitih i specifičnih valnih duljina) poslana iz uređaja u tkivo i svjetlosti koja je, prošavši kroz tkivo, optičkim sustavom pristigla natrag u uređaj, te iz opažene razlike u intenzitetu, pomoću Beer – Lambertovog zakona<sup>103</sup>, modificiranoga naprednim matematičkim modelima (koji u račun uključuju i dio svjetlosti što se gubi zbog fotonskog raspršenja u tkivu), tumači vrijednosti oksigeniranog i deoksigeniranog hemoglobina u promatranom tkivu te tkivnu zasićenost kisikom<sup>103</sup>.

Razine oksigeniranoga hemoglobina (HbO<sub>2</sub>), deoksigeniranoga hemoglobina (dHb) i ukupnoga hemoglobina (THb) neprekidno su se snimale pri brzini uzorkovanja od 6 Hz. Ovi parametri su se iskazivali u relativnim vrijednostima – od nule, kao promjene s obzirom na vrijednosti tijekom mirovanja (prije apneje).

*Mjerenje fizioloških parametara.* Signali iz svih uređaja su se slali na analogno-digitalni pretvarač (Powerlab/16SP, ADInstruments, Castle Hill, Australija) i pohranjivali u osobno računalo. Podatci su uzorkovani frekvencijom od 1 kHz pomoću računalnog programa Chart (ADInstruments, verzija 5.5.6.7) te naknadno analizirani.

### 5.3. Eksperimentalni protokol

Istraživanje je provedeno na Zavodu za integrativnu fiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Svi eksperimentalni postupci su izvedeni u skladu s Helsinškom deklaracijom i dopustilo ih je fakultetsko Etičko povjerenstvo za biomedicinska istraživanja. Ispitanike se je upozorilo da ne konzumiraju kofeinske proizvode, ni alkohol, a ni ostale stimulanse – najmanje 12 sati, te hranu – najmanje 4 sata prije testiranja u laboratoriju.

Po dolasku u laboratorij ispitanicima su se pojasnili svi postupci u istraživanju. Nakon potpisivanja obrasca o informiranom pristanku te uzimanja antropometrijskih podataka, ispitanici su prošli dinamičku spirometriju u stojećem položaju. Ispitanici su zatim praznili mokraćni mjehur, a onda su zauzimali ležeći položaj opremljeni potrebnim mjernim uređajima. Ispitanici su u ležećem položaju najprije mirovali 30 minuta kako bi se osigurala stabilizacija kardiovaskularnih parametara. Zatim se pristupilo testiranju, tijekom kojeg su se bilježile vrijednosti promatranih fizioloških parametara. Svi promatrani fiziološki parametri su se počeli bilježiti 15 min prije apneje, i nastavili su se bilježiti tijekom cijele apneje te 10 minuta poslije apneje, a ispitanik je kroz cijelo to vrijeme ležao na leđima. Tijekom testiranja svaki ispitanik je izveo točno jednu maksimalnu voljnu apneju u suhim uvjetima. Ispitanike se uputilo da se ne hiperventiliraju prije apneje.

#### 5.4. Statistički postupci

*Kvantifikacija IBM svojstva.* Bilježena su tri IBM svojstva i kvantificirana na sljedeći način: 1) prosječna frekvencija izbijanja – izračunana je iz ukupnog trajanja triju IBM-a u nizu, u promatranom vremenskom razdoblju, te izražena kao ukupan broj izbijanja u 1 minuti; 2) trajanje pojedinog izbijanja – izračunano je pomoću bazne širine IBM-krivulje (u sekundama); 3) amplituda pojedinog izbijanja – izvedena je iz visine IBM-krivulje i izražena u arbitrarnim jedinicama (a.u.).

Nadalje, mjereni su i vremenski razmaci između početka pojedinog IBM-a i pratećih, vršnih vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka (MAP), odnosno, vršnih vrijednosti moždanog ukupnog hemoglobina ( $\Delta bTHb$ ). Navedeni vremenski razmaci su mjereni za tri uzastopna IBM-a, tijekom početnog, srednjeg i završnog dijela borbene faze, te uprosječeni. Početak pojedinog IBM-a je definiran kao početak „savijanja“ krivulje, u zapisu respiratornog pojasa, prema dolje.

Svi podatci su se analizirali u 6 točaka protokola: 1) tijekom perioda mirovanja, 30 – 60 sekunda prije početka apneje; 2) tijekom zadnjih 15 sekunda mirne faze apneje; 3) na početku borbene faze apneje; 4) u sredini borbene faze; 5) na kraju borbene faze; 6) tijekom jednogminutog perioda oporavljanja poslije apneje.

Svi izračunani podatci su prikazani kao aritmetičke sredine s pripadajućim standardnim devijacijama (SD). Uspoređivanje promjena varijabla s obzirom na njihove kontrolne vrijednosti je najprije testirano neparametrijskom Friedmanovom analizom varijance. Zatim, u slučaju značajnosti, primijenjen je Wilcoxonov test kao *post hoc* test. Nadalje, primjenom Mann-Whitney U-testa uspoređeni su vremenski razmaci (latencije) od

početka pojedinog IBM-a do pratećih vršnih vrijednosti MAP-a, odnosno, do vršnih vrijednosti  $\Delta bTHb$ . Statistička analiza svih podataka je provedena primjenom računalne aplikacije Statistica (verzija 7.0; Statsoft Inc., Tulsa, OK, SAD).

## 6. REZULTATI

Antropometrijski i demografski podatci svih osam ispitanika koji su prošli studiju te vrijednosti njihovih plućnih funkcija prikazani su u Tablici 1. Sve izmjerene vrijednosti plućnih funkcija su bile unutar referentnih vrijednosti.

**Tablica 1.** Antropometrijski i demografski podatci te vrijednosti plućnih funkcija u ronilaca na dah (N=8 ispitanika).

	Aritmetička sr.±S.D.	Raspon
Dob (godine)	28±4	22-33
Visina (cm)	184±7	170-190
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25±2	22-28
BFI (% tjelesna mast/kg)	18±11	5-36
FEV <sub>1</sub> (% predviđenog)	115±13	92-131
FVC (% predviđenog)	131±15	112-154
FEV <sub>1</sub> /FVC (% predviđenog)	90±9	74-100

BMI – indeks tjelesne mase; BFI – indeks tjelesne masti; FEV<sub>1</sub> – forsirani ekspiracijski volumen u 1. sekundi; FVC – forsirani vitalni kapacitet.

Prosječno trajanje apneje u svih osam ispitanika koji su prošli studiju je bilo 240±51 sekunda (raspon 183 – 312 s). Borbena faza, tijekom koje se i pojavljuju IBM, je u prosjeku zauzimala 47.0±14.1% od ukupnog trajanja apneje (raspon 30 – 67%). Tijekom te faze opaženo je, u prosjeku, 27.1±8.1 IBM-a po ispitaniku. Maksimalni zabilježeni apsolutni broj IBM-a tijekom pojedine apneje je bio 38.

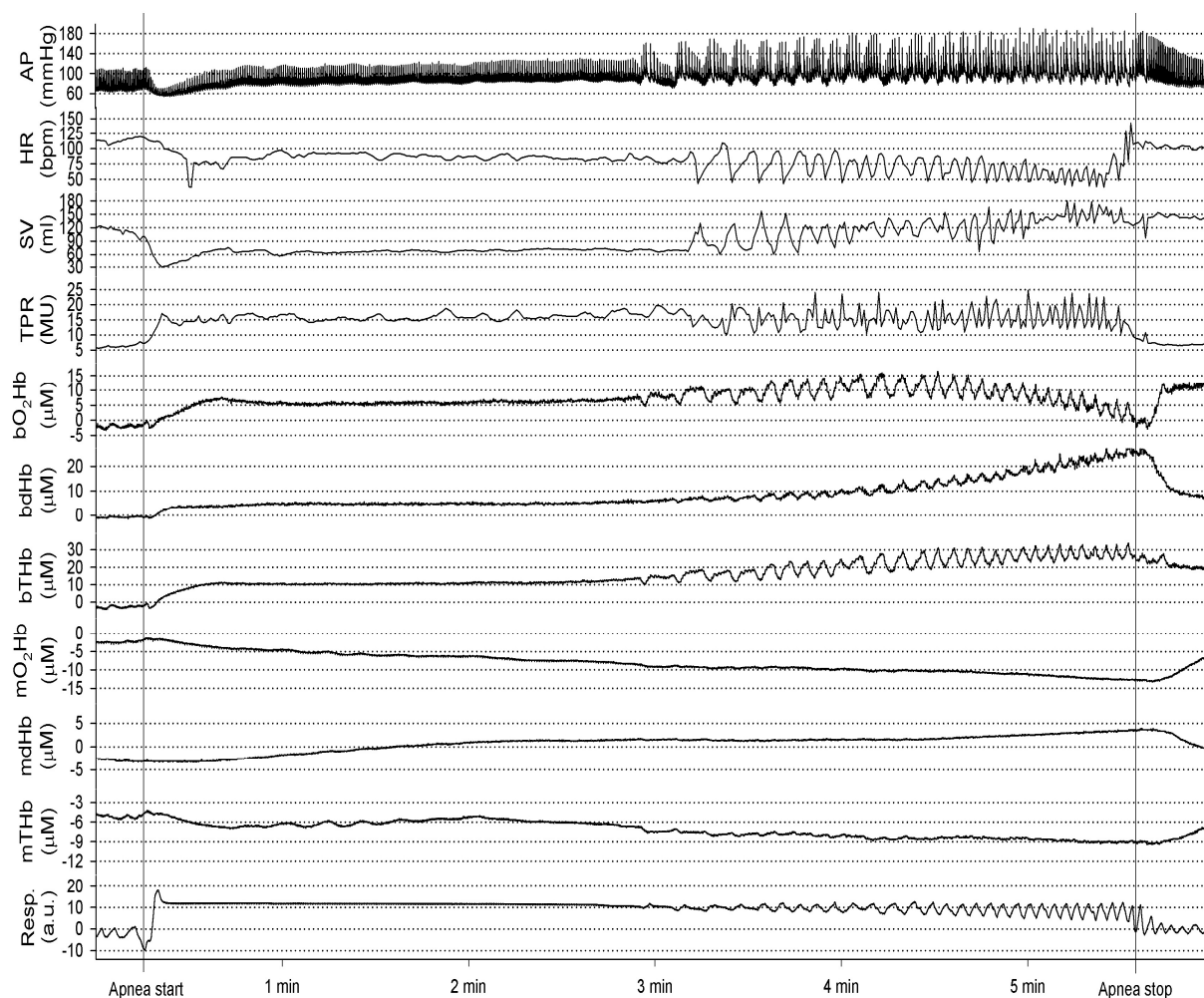
**Tablica 2.** Svojstva IBM-a tijekom tri dijela borbene faze apneje.

	Borbena faza		
	Početak	Sredina	Kraj
Trajanje IBM-a (s)	3.9±1.8	3.6±1.0	2.6±0.8*
Amplituda IBM-a (a.u.)	101.9±8.9	100.0±4.1	99.7±5.7
Frekvencija IBM-a (min <sup>-1</sup> )	10.7±3.7	13.7±4.6*	19.9±7.1*

Vrijednosti su aritmetičke sredine ± standardne devijacije (S.D.) vrijednosti svih ispitanika koji su prošli studiju; zvjezdica (\*) označuje statistički značajnu (P<0.05) promjenu u odnosu na vrijednost iz prethodnog dijela borbene faze.

Analiza i kvantifikacija IBM-svojtava je prikazana u Tablici 2. Tijekom borbene faze, trajanje pojedinog IBM-a se značajno smanjilo, dok se frekvencija izbijanja postupno povećavala, i na kraju apneje, u odnosu na početak borbene faze, se gotovo udvostručila. Amplituda IBM-a se nije značajno mijenjala i imala je skoro konstantnu vrijednost tijekom cijele apneje.

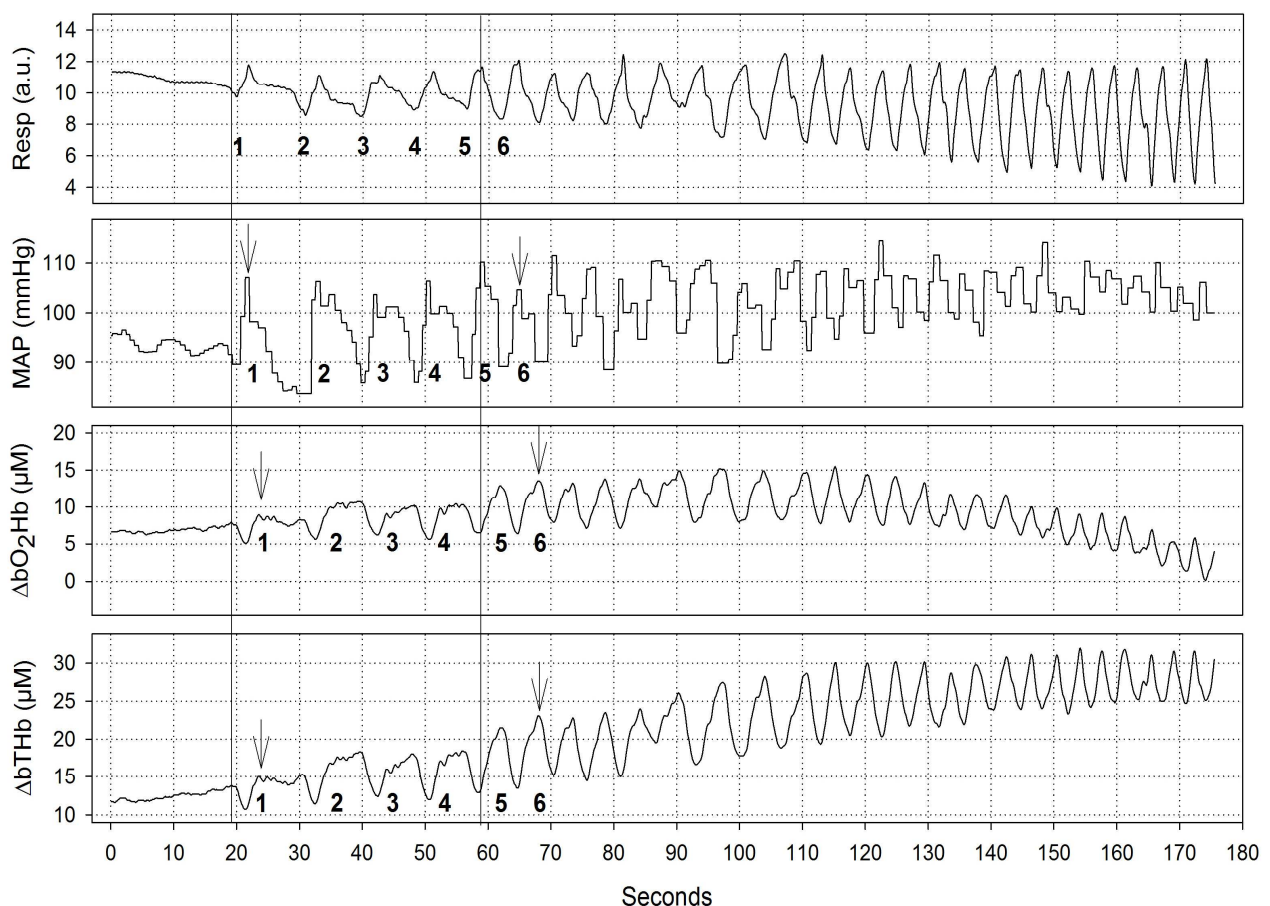
Na Slici 1. su prikazane promjene vrijednosti promatranih hemoglobinskih parametara u mozgu i mišiću te vrijednosti hemodinamičkih parametara tijekom apneje u 1 ispitanika.



**Slika 1.** Individualni odgovor promatranih hemodinamičkih i hemoglobinskih parametara tijekom apneje u ispitanika No.1. AP – arterijski tlak; HR – srčana frekvencija ( $\text{min}^{-1}$ ); SV – udarni volumen; TPR – ukupni periferni otpor; bO<sub>2</sub>Hb – moždani oksigenirani hemoglobin; bdHb – moždani deoksigenirani hemoglobin; bTHb – ukupni moždani hemoglobin; mO<sub>2</sub>Hb – oksigenirani hemoglobin u mišiću potkoljenice; mdHb – deoksigenirani hemoglobin u mišiću potkoljenice; mTHb – ukupni hemoglobin u mišiću potkoljenice; Resp – pokreti prsnog koša, zabilježeni respiratornim pojasom. Vrijednosti hemoglobinskih parametara su relativne; prikazane su u mikromolima ( $\mu\text{M}$ ), pri čemu nulta vrijednost predstavlja koncentraciju parametra u mirovanju, prije apneje.

Analizom pojedinačnih odgovora tijekom apneje u svih ispitanika koji su prošli studiju pokazano je da kolebanja krivulje u zapisu respiratornog pojasa, nastala većinom zbog kontrakcija ošita (u sklopu IBM-a), prethode kolebanjima vrijednosti MAP-a, HR-a i SV-a. Štoviše, kolebanja vrijednosti moždanoga hemoglobina su, također, imala isti obrazac pojavljivanja kao i kolebanja IBM-a, dok to, naprotiv, nije primjećeno u mjerenjima hemoglobinskih parametara u troglavom mišiću potkoljenice.

Na Slici 2. su zabilježene promjene moždanoga hemoglobina ( $bO_2Hb$  i  $bTHb$ ) i MAP-a, te vremenska pravilnost pojavljivanja njihovih vršnih vrijednosti u odnosu na pojavljivanje pojedinog IBM-a.



**Slika 2.** Promjene vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka i moždanog hemoglobina tijekom borbene faze apneje u ispitanika No.1. Resp – pokreti prsnog koša, zabilježeni respiratornim pojansom; MAP – srednji arterijski tlak;  $\Delta bO_2Hb$  – promjena koncentracije moždanog oksigeniranog hemoglobina;  $\Delta bTHb$  – promjena koncentracije ukupnog moždanog hemoglobina. Okomite linije predstavljaju početak 1. i 6. IBM-a (početak „savijanja“ krivulje prema dolje označuje početak pojedinog IBM-a). Strelice označuju vršne vrijednosti u zapisima MAP-a,  $\Delta bO_2Hb$  i  $\Delta bTHb$ , koje prate određeni (1. i 6.) IBM (označeni okomitim linijama). Brojevi (1 – 6) označavaju niz IBM-a i pripadajuća kolebanja MAP-a,  $\Delta bO_2Hb$  i  $\Delta bTHb$ .

Analizom vremenskog razmaka između početka pojavljivanja pojedinog IBM-a i pratećih porasta MAP-a i razina moždanoga hemoglobina (bO<sub>2</sub>Hb i bTHb) do vršnih vrijednosti, pokazano je da se prvo pojavljuje IBM, za njim slijedi porast MAP-a, a onda porast razine moždanoga hemoglobina (Slika 2., Tablica 3.).

Nadalje, iz podataka u Tablici 3. je vidljivo da nije bilo značajnih promjena promatranih vremenskih razmaka tijekom različitih dijelova borbene faze apneje.

**Tablica 3.** Vremenski razmak između početka pojedinog IBM-a i pratećeg porasta srednjega arterijskog tlaka, odnosno, porasta ukupnoga moždanog hemoglobina do vršnih vrijednosti, tijekom tri dijela borbene faze.

	Vrijeme do vršnog MAP (s)	Vrijeme do vršnog $\Delta$ bTHb (s)	P
Početak	2.3 (1.6 – 3.0)	4.1 (3.4 – 4.8)	0.009
Sredina	2.8 (1.7 – 3.8)	5.3 (3.9 – 6.7)	0.041
Kraj	2.3 (1.6 – 3.0)	4.3 (3.4 – 5.2)	0.017

Vrijednosti su aritmetičke sredine  $\pm$ 95%-tni intervali pouzdanosti. MAP – srednji arterijski tlak;  $\Delta$ bTHb – promjena koncentracije ukupnoga moždanog hemoglobina. Prikazane su i izračunane P vrijednosti statističkih usporedaba između dva promatrana parametra tijekom tri dijela borbene faze.

Vrijednosti hemodinamičkih parametara i SaO<sub>2</sub>, mjerene tijekom cijeloga protokola, su sustavno prikazane u Tablici 4. Tijekom zadržavanja daha, SaO<sub>2</sub> se u prosjeku snizio do 81.5 $\pm$ 12.7%. Srednji arterijski tlak se kontinuirano povećavao tijekom cijele apneje, s izrazitim porastom tijekom borbene faze. Srčani udarni volumen se pri kraju mirne faze smanjio na ~ 64% od svoje početne vrijednosti (vrijednosti izmjerene u razdoblju mirovanja prije apneje), ali se tijekom borbene faze počeo normalizirati, te je na kraju apneje dosegao ~ 90% od svoje bazične vrijednosti. Srčana frekvencija se nije značajno mijenjala sve do srednjeg dijela borbene faze, a onda se počela postupno snižavati prema kraju apneje. Unatoč padu HR-a tijekom borbene faze, paralelni porast SV-a je prouzročio da MAP, nakon pada na početku apneje, ostane konstantnim tijekom cijele apneje, stabilizirajući se na ~ 70% od bazične vrijednosti. Vrijednost TPR-a je brzo rasla odmah po početku apneje, skoro se udvostručila već tijekom mirne faze i na toj je razini ostala sve do kraja apneje.



**Tablica 4.** Hemodinamički parametri i zasićenost arterijske krvi kisikom prije, tijekom i poslije apneje.

	Bazična vrijednost	Kraj mirne faze	Početak faze borbe	Sredina faze borbe	Kraj apneje	Razdoblje oporavka
SaO <sub>2</sub> (%)	98.4±0.9	97.6±2.1*	97.0±2.4*	93.4±3.8*†	81.5±12.7*†	97.8±1.7
MAP(mmHg)	100.6±22.4	117.3±41.3*	121.8±41.7*†	134.3±53.5*†	140.9±54.7*†	106.4±28.8*
SBP(mmHg)	132.2±14.2	154.2±14.9*	162.5±18.7*†	183.2±23.1*†	194.0±27.2*†	139.5±15.3*
DBP(mmHg)	84.8±7.6	98.8±10.4*	101.4±11.5*†	109.8±12.7*†	114.3±13.9*†	89.8±11.2*
HR (min <sup>-1</sup> )	75.1±7.1	79.7±14.0	74.6±9.6†	70.0±11.5†	65.3±13.6†	78.4±7.4
SV (ml)	97.4±22.1	62.7±22.9*	71.9±23.4*	80.1±21.4*	87.2±32.7†	111.7±23.3*
CO (l/min)	7.3±1.9	5.0±2.0*	5.4±2.0*	5.7±1.9*	5.6±2.0*	8.8±2.1*
TPR (a.u.)	14.9±6.0	29.4±24.0*	28.6±23.7*	29.3±25.0*	31.4±26.1*	13.0±5.9*

Vrijednosti su aritmetičke sredine ± standardne devijacije (S.D.) vrijednosti svih ispitanika koji su prošli istraživanje; zvjezdica (\*) označuje statistički značajnu ( $P < 0.05$ ) promjenu vrijednosti parametra tijekom apneje ili razdoblja oporavka nakon apneje u odnosu na bazičnu vrijednost; križić (†) označuje statistički značajnu ( $P < 0.05$ ) promjenu vrijednosti parametra tijekom različitih dijelova faze borbe u odnosu na kraj mirne faze. SaO<sub>2</sub> – zasićenost arterijske krvi kisikom; MAP – srednji arterijski tlak; SBP – sistolički krvni tlak; DBP – dijastolički krvni tlak; HR – srčana frekvencija; SV – srčani udarni volumen; CO – srčani minutni volumen; TPR – ukupni periferni otpor.

Pokazano je da je razina bO<sub>2</sub>Hb rasla tijekom većeg dijela apneje, dok je razina bdHb kontinuirano rasla tijekom cijele apneje (Slika 1. i Tablica 5.). Pad koncentracije bO<sub>2</sub>Hb je nastupio u zadnjem dijelu borbene faze. Tijekom apneje je, također, rasla i koncentracija bTHb, posebno u završnom dijelu borbene faze. Naime, više od 60% od ukupnog porasta bTHb se zbilo u drugoj polovici borbene faze, kao posljedica i pokazatelj porasta moždanog krvnog volumena.

Tijekom apneje, koncentracija oksigeniranog hemoglobina u mišiću potkoljenice ( $\text{mO}_2\text{Hb}$ ) se kontinuirano snižavala, i to u sličnom obujmu u kojem je koncentracija mišićnog deoksigeniranog hemoglobina ( $\text{mdHb}$ ) rasla (obratna proporcionalnost) zbog čega se koncentracija ukupnog hemoglobina ( $\text{mTHb}$ ) u mišiću potkoljenice tijekom apneje nije značajnije mijenjala (Tablica 5.).

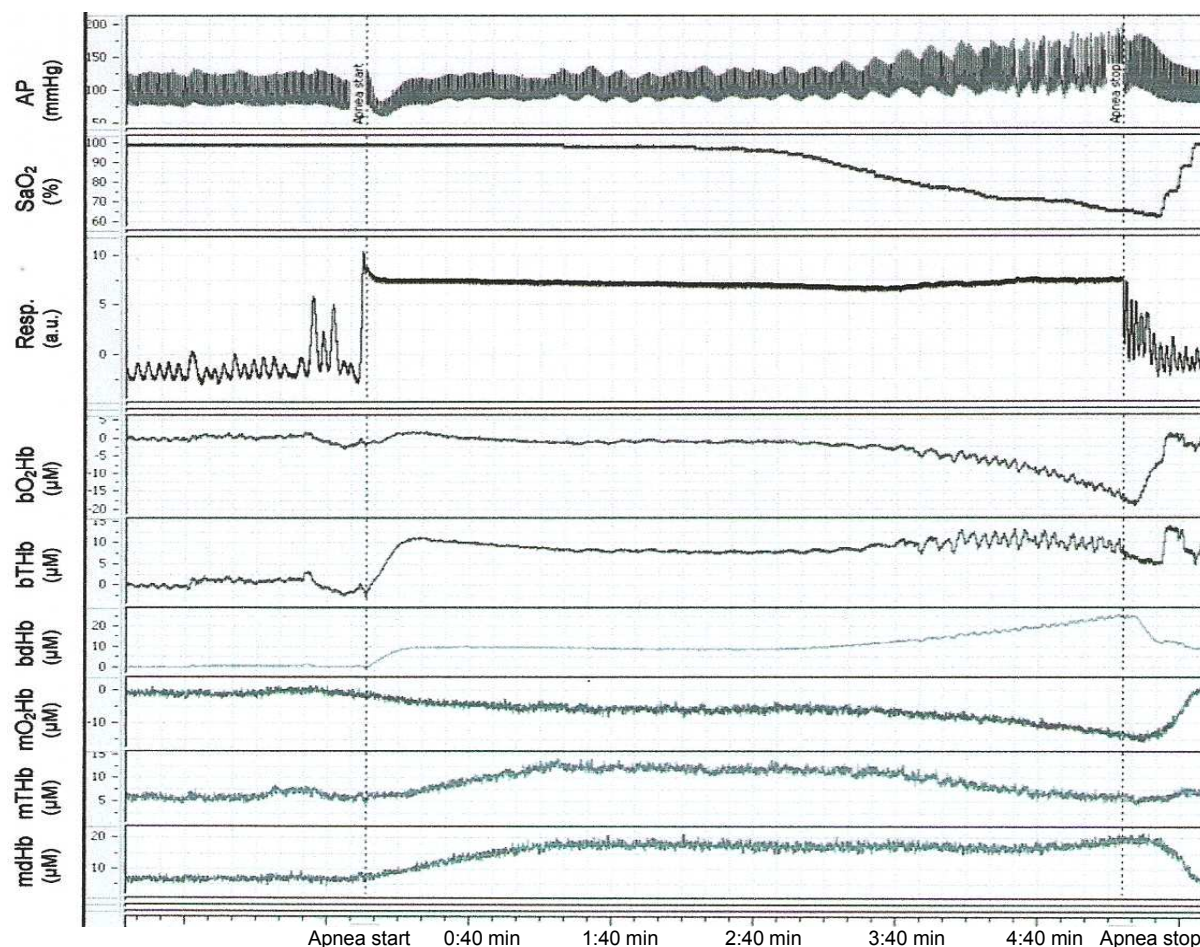
**Tablica 5.** Promjene koncentracija tkivnog hemoglobina, izmjerene NIRS-uređajem.

	Bazična vrijednost	Kraj mirne faze	Početak faze borbe	Sredina faze borbe	Kraj apneje	Razdoblje oporavka
<b>GLAVA</b>						
$\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ ( $\mu\text{M}$ )	0	3.7±3.4*	4.4±4.2*	7.2±5.0*	3.9±6.3	11.2±5.8*
$\Delta\text{dHb}$ ( $\mu\text{M}$ )	0	3.7±2.3*	4.2±2.2*†	7.6±4.0*†	16.5±12.2*†	2.8±2.1*
$\Delta\text{THb}$ ( $\mu\text{M}$ )	0	7.4±4.7*	8.6±5.2*	14.8±8.0*†	20.4±10.5*†	13.3±7.0*
<b>NOGA</b>						
$\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ ( $\mu\text{M}$ )	0	-5.5±4.1*	-6.1±4.3*	-6.5±5.2*	-8.6±6.1*	0.2±4.8
$\Delta\text{dHb}$ ( $\mu\text{M}$ )	0	5.4±4.2*	6.0±4.9*	6.4±5.0*	8.2±5.7*	0.7±2.4
$\Delta\text{THb}$ ( $\mu\text{M}$ )	0	-0.1±4.8	0.0±5.2	-0.1±5.0	-0.4±5.2	0.9±4.6

Vrijednosti su aritmetičke sredine  $\pm$  standardne devijacije (S.D.) vrijednosti svih ispitanika koji su prošli istraživanje; zvjezdica (\*) označuje statistički značajnu ( $P < 0.05$ ) promjenu vrijednosti parametra tijekom apneje ili razdoblja oporavka nakon apneje u odnosu na bazičnu vrijednost; križić (†) označuje statistički značajnu ( $P < 0.05$ ) promjenu vrijednosti parametra tijekom različitih dijelova faze borbe u odnosu na kraj mirne faze.  $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$  – promjena koncentracije oksigeniranog hemoglobina;  $\Delta\text{dHb}$  – promjena koncentracije deoksigeniranog hemoglobina;  $\Delta\text{THb}$  – promjena koncentracije ukupnog hemoglobina.

Na Slici 3. su prikazane promjene vrijednosti promatranih hemoglobinskih parametara u mozgu i mišiću, te promjene arterijskog tlaka i  $\text{SaO}_2$  tijekom apneje ispitanika kod kojeg se IBM nisu pojavili (odnosno nisu bili vidljivi u zapisu respiratornog pojasa). Na slici se može uočiti kako u ovog ispitanika, za razliku od svih ispitanika u kojih je zabilježena pojava IBM-a, nije došlo do (očekivanog) porasta  $\text{bO}_2\text{Hb}$  tijekom borbene faze. Također, tijekom borbene faze, u odnosu na mirnu fazu apneje, nije bilo značajnog porasta razine  $\text{bTHb}$ , što upućuje na

pretpostavku da, zbog izostanka IBM-a, nije bilo porasta (regionalnog) moždanog krvnog volumena tijekom borbene faze apneje (koji bi posljedično doveo do porasta bTHb).



**Slika 3.** Individualni odgovor promatranih hemoglobinskih i hemodinamičkih parametara tijekom apneje ispitanika kod kojeg u zapisu respiratornog pojasa nisu bili vidljivi IBM (originalni zapis iz laboratorijskog osobnog računala, snimljen tijekom eksperimentalnog protokola). AP – arterijski tlak;  $\text{SaO}_2$  – zasićenost arterijske krvi kisikom; Resp – pokreti prsnog koša, zabilježeni respiratornim pojaskom;  $\text{bO}_2\text{Hb}$  – koncentracija moždanog oksigeniranog hemoglobina;  $\text{bdHb}$  – koncentracija moždanog deoksigeniranog hemoglobina;  $\text{bTHb}$  – koncentracija ukupnog moždanog hemoglobina;  $\text{mO}_2\text{Hb}$  – koncentracija oksigeniranog hemoglobina u mišiću potkoljenice;  $\text{mdHb}$  – koncentracija deoksigeniranog hemoglobina u mišiću potkoljenice;  $\text{mTHb}$  – koncentracija ukupnog hemoglobina u mišiću potkoljenice. Vrijednosti hemoglobinskih parametara su relativne; prikazane su u mikromolima ( $\mu\text{M}$ ), pri čemu nulta vrijednost predstavlja koncentraciju hemoglobinskog parametra u mirovanju, prije apneje.

## 7. RASPRAVA

U ovoj studiji je po prvi put pokazano da, tijekom borbene faze maksimalne voljne apneje u suhim uvjetima, pojavu IBM-a prate simultana periodična kolebanja razine bO<sub>2</sub>Hb. Štoviše, kolebanja moždane oksigenacije su se pojavljivala usporedno s kolebanjima MAP-a, HR-a i SV-a, navodeći na zaključak da IBM mogu utjecati na centralnu hemodinamiku oporavljajući vrijednost CO-a. Po tomu slijedi da IBM, zajedno s perifernom vazokonstrikcijom, kao primarnim uzrokom centralizacije krvnog volumena, i napredujućom hiperkapničnom moždanom vazodilatacijom, vjerojatno, doprinose održavanju moždane oksigenacije na zadovoljavajućoj razini tijekom borbene faze, čime se produžuje maksimalno trajanje apneje.

Relativno veliki postotak elitnih ronilaca na dah doživi tijekom svoje karijere gubitak svijesti, skoro isključivo uzrokovan ekstremnom hipoksijom<sup>117</sup>. Stoga je očito da je natjecateljsko ronjenje na dah povezano s dubokom moždanom hipoksijom, a u nekim slučajevima i moždanom hipoperfuzijom. Obzirom da ova stanja predstavljaju jedinstveni izazov organizmu u očuvanju moždane djelatnosti, ronjenje na dah može poslužiti kao in vivo model za proučavanje mehanizama preživljavanja moždane djelatnosti u ovakvim uvjetima, te pomoći i u razumijevanju nastanka (pre)sinkope u ljudi<sup>112</sup>.

### 7.1. Utjecaj IBM-a na moždanu oksigenaciju i moždani krvni volumen

U studiji smo proučavali utjecaj IBM-a na moždanu oksigenaciju tijekom borbene faze apneje. Moždana tkivna oksigenacija ovisi o razini krvnog protoka, zasićenosti arterijske krvi kisikom, moždanom metabolizmu i raspodjeli krvi između arterija i vena, a pratili smo ju kontinuirano NIRS-uređajem. U našoj prethodnoj studiji smo bili otkrili da se tijekom apneje oksigenacija skeletnih mišića počinje snižavati prije moždane oksigenacije<sup>21;39</sup>. To opažanje je potvrđeno i u ovoj studiji, podupirući hipotezu o centralizaciji krvnoga volumena, k mozgu i srcu, u ovim uvjetima.

Dinamička moždana autoregulacija je fiziološki (zaštitni) mehanizam koji održava moždani krvni protok relativno konstantnim unatoč promjenama MAP-a u rasponu od 60 – 150 mmHg<sup>118</sup>. Međutim, nedavno je priroda ovog mehanizma postala upitnom jer su u nekoliko studija zabilježena spontana kolebanja CBF-a koja su pratila simultane promjene MAP-a<sup>119-121</sup>. Temeljem podataka iz ove studije, vidljivo je da su oscilacije moždane oksigenacije i krvnoga volumena usporedno pratile IBM-om potaknute oscilacije MAP-a, ukazujući na nepotpunu moždanu autoregulaciju u ovakvim uvjetima. Analizom vremenske

povezanosti ovih parametara, otkrili smo da se prvo pojavljuje IBM, zatim ga prati porast MAP-a, pa onda promjena koncentracije moždanoga hemoglobina (Slika 2., Tablica 3.), što upućuje na uzročnu povezanost ovih triju parametara.

Najizraženiji porast bTHb se zbio tijekom borbene faze (~ 60% od ukupnog porasta opaženog tijekom apneje), što nije razmjerno prosječnom trajanju ove faze (~ 45% od ukupnog trajanja apneje). Obzirom da IBM daju pečat borbenoj fazi, smije se zaključiti da su oni odgovorni za dodatni porast moždanoga krvnog volumena, opažen tijekom ovoga razdoblja. Štoviše, zamijećuje se značajan porast koncentracije bO<sub>2</sub>Hb sve do srednjeg dijela borbene faze, koji, vjerojatno, doprinosi produljenju ukupnoga trajanja apneje. Stoga, vrlo je vjerojatno da su IBM fiziološki (kompenzacijski) mehanizam koji, uz centralizaciju krvotoka (uzrokovanu masivnom simpatičkom aktivacijom<sup>28;45</sup>), i hiperkapničnu moždanu vazodilataciju<sup>43;44</sup>, dovodi do porasta moždanoga krvnog volumena te doprinosi održavanju moždane oksigenacije – na zadovoljavajućoj razini – tijekom borbene faze apneje<sup>112</sup>. Naposljetku, malo prije kraja apneje, unatoč kompenzacijskim mehanizmima, pojavljuje se očiti pad koncentracije bO<sub>2</sub>Hb, vjerojatno, zbog prevladavajuće desaturacije moždanoga tkiva kisikom. Pad zasićenosti mozga kisikom, zajedno s izrazitom hiperkapnijom, konačno određuje kraj zadržavanja daha.

U manjeg dijela ljudi se tijekom apneje IBM nikada ne pojavljuju, i, za sada, ne znamo razlog tomu. Zanimljiv je podatak da sadašnji svjetski rekorder u zaronu u dubinu na dah (Herbert Nitsch; disciplina „No Limit“ – 214 m)<sup>4</sup>, i ujedno, uz nedavno preminulog Patricka Musimu (bivšega svjetskog rekordera – 209 m; preminuo na treningu), jedina osoba koja je zaronila dublje od 200 m, tijekom apneje, također, nema IBM. Obzirom da on postiže vrhunske rezultate i u disciplinama statičke i dinamičke apneje, očito je da u ostvarivanju vrlo dugih apneja uloga IBM-a nije presudna. Nadalje, moguće je da osim IBM-a postoje i drugi, za sada nepoznati, (su)čimbenici koji, uz perifernu vazokonstrikciju i moždanu vazodilataciju, doprinose produženju maksimalnoga trajanja apneje u uvjetima iznimne hipoksije/hiperkapnije. Svakako su nužna daljnja istraživanja za rasvjetljenje i bolje razumijevanje te zanimljive teme.

## 7.2. Faze apneje i svojstva IBM-a

Ovo je prva studija u kojoj su se analizirala svojstva IBM-a u vrhunskih ronilaca na dah tijekom maksimalnih voljnih apneja u suhim uvjetima, trajanja ~ 4 minute. Naime, prethodno su Whitelaw i sur.<sup>107</sup> proučavali IBM u osoba koje ne prakticiraju ronjenje na dah, odnosno, u osoba koje tek umjereno treniraju ronjenje na dah, tijekom apneja koje su trajale

približno (tek) 1 minutu. Autori te studije su izvjestili da je u zapisu dijafragmalne elektromiografije tijekom mirne faze apneje bila prisutna mala, odnosno, nikakva mišićna aktivnost, a zatim su se, tijekom borbene faze, IBM pojavljivali sve češće i intenzivnije, sve do svršetka apneje<sup>107</sup>. Sličan obrazac primjećujemo i u sadašnjoj studiji; frekvencija izbijanja IBM-a je, prosječno, narasla od 10.4 min<sup>-1</sup> u početnom dijelu borbene faze do 19.5 min<sup>-1</sup> u završnom dijelu, uz skraćenje trajanja IBM-a, u istom razdoblju, za ~ 32%. Zanimljivo je da se prosječna IBM aktivnost (procijenjena iz površine ispod IBM-krivulje) nije mijenjala tijekom borbene faze.

Do nedavno se mislilo da su IBM samo neugodan osjet koji u ronilaca tijekom apneje ubrzava i pojačava potrebu za udahom, odnosno, prekidom apneje te da ne utječu bitno na hemodinamiku<sup>107,108</sup>. Nadalje, dugo se mislilo da se IBM pojavljuju zbog stimulacije centralnih kemoreceptora i respiratornih neurona povišenom razinom PpCO<sub>2</sub>, odnosno, sniženom razinom PpO<sub>2</sub>, čime se potiču kontrakcije udisajnih mišića<sup>122</sup>. Ipak, rezultati novijih studija su pokazali da zadržavanje daha *per se* potiče, za sada nepoznatim mehanizmom, dodatno podraživanje središnjih respiracijskih neurona, što dovodi do učestalijeg pojavljivanja IBM-a<sup>107</sup>.

U studiji smo zamijetili velike inter-individualne razlike u trajanju, odnosno, udjelu borbene faze u ukupnom trajanju apneje (raspon 28 – 68% od ukupnog trajanja apneje), ali to nije utjecalo na maksimalno trajanje apneje. Velika inter-individualna varijabilnost u načinu postizanja vremenski vrlo dugih apneja je, vjerojatno, jedan od razloga nastanka uočenih razlika.

### 7.3. Kardiovaskularne promjene potaknute IBM-om

Očekivano, opažene kardiovaskularne promjene su bile svojstvene maksimalnoj voljnoj apneji u suhim uvjetima (Slika 1.). Odmah na početku apneje je, zbog naglog porasta intratorakalnog tlaka i posljedičnog smanjenja povrata venske krvi, a time i SV-a te CO-a, bio primjetan pad arterijskog tlaka, što je već pokazano i u drugim studijama<sup>110;111</sup>, a svojstveno je zadržavanju daha pri TLC-u.

Heusser i sur.<sup>28</sup> su u vrhunskih ronilaca na dah izmjerili povećanje mišićne simpatičke živčane aktivnosti od preko 20 puta (u odnosu na bazično stanje) tijekom maksimalne voljne apneje u suhim uvjetima. Ipak, u drugoj polovini apneje, ovaj porast simpatičke aktivnosti više nije bio praćen dotadašnjim usporednim porastom TPR-a. Zaista, u ovoj studiji je bilo vidljivo da tijekom borbene faze nije bilo dodatnog rasta TPR-a. Vrlo vjerojatno se je, u tomu razdoblju, simpatički posredovanoj vazokonstrukciji suprotstavljao izravan vazodilatacijski

učinak hipoksije<sup>123</sup> i/ili hiperkapnije<sup>124</sup>, koje u ronilaca na dah nerijetko dostižu ekstremne vrijednosti. Stoga, opaženi je postupni porast arterijskog tlaka tijekom apneje, nakon početnog pada, najvjerojatnije posljedica djelomičnog oporavka CO-a (vjerojatno uslijed IBM-om potaknutog povećanja venskog priljeva)<sup>109</sup> potpomognutoga povišenom razinom TPR-a, što je posljedica velikog povećanja simpatičke živčane aktivnosti. Činjenica da su se kolebanja arterijskog tlaka pojavila ubrzo nakon pojave IBM-a, te prestala po svršetku apneje, dodatno podupire mogućnost postojanja navedenog (fiziološkog) mehanizma (Slika 1.).

Tijekom apneje u suhim uvjetima HR može ostati nepromijenjen ili se može sniziti, kao dio ronilačkog odgovora. U studiji smo zabilježili snižavanje HR-a tijekom apneje, što je također doprinijelo smanjenju CO-a. Stoga je moguće da parasimpatički utjecaj na srce, unatoč izrazitom porastu aktivnosti SŽS-a, nadjačuje simpatički utjecaj u ovakvim uvjetima, ili, pak, da aktivnost simpatičkih eferentnih vlakana može biti različito izražena u različitim tkivima.

#### 7.4. Osvrt na metodologiju

Uključivanje dodatne skupine ispitanika, ronilaca s paralizom dišnih mišića, bi dodatno potvrdilo uzročnu povezanost između IBM-a i poboljšanja moždane perfuzije. Ipak, zbog etičkih norma i tehničkih poteškoća, to nismo mogli ostvariti. Nadalje, apneja bi u tim uvjetima, vjerojatno, izazvala drugačije fiziološke odgovore u usporedbi s onima za apneje u „normalnim“ uvjetima.

U istraživanje smo uključili 11 ispitanika, a 8 ih je prošlo cijelo istraživanje. Nekoliko je razloga zašto rezultati trojice (3) ispitanika nisu uključeni u analizu podataka; u 1 ispitanika se tijekom apneje IBM nisu pojavili, a 2 ispitanika su imala premali broj IBM-a (< 13 – 15 IBM-a), odnosno, prekratku apneju da bismo njihove rezultate uvrstili u analizu podataka. Uvjetovanjem minimalnog potrebnog broja IBM-a omogućena je dovoljna vremenska razdvojenost dijelova borbene faze, potrebna za valjanu međusobnu usporedbu. Nadalje, budući da je broj IBM-a izrazito nizak tijekom početka borbene faze, te se njihova učestalost i intenzitet pojačavaju prema kraju apneje<sup>107</sup>, navedeni kriterij (13 – 15 IBM-a) je bio potreban i da bi se omogućilo dovoljno dugo trajanje borbene faze, potrebno za valjanu procjenu utjecaja IBM-a na kardiovaskularni sustav, odnosno, promatrane hemodinamičke i hemoglobinske parametre. Naime, Andersson i Schagatay<sup>108</sup> su, proučavajući samo prvih 30 sekunda borbene faze, ishitreno zaključili da IBM nemaju nikakvog bitnog utjecaja na kardiovaskularni sustav.

Poznato je da se elitni ronionci na dah, radi ostvarenja vrhunskih rezultata, podvrgavaju specifičnoj psihološkoj pripremi, odnosno, različitim tehnikama mentalnog opuštanja prije apneje. Sigurno je da su laboratorijski uvjeti, tj. opremljenost raznovrstnim mjernim uređajima (nerijetko i invazivnim), za razliku od prirodnih ili uvjeta na koje su ronionci naviknuti, mnogim ispitanicima uzrok dodatnoga psihičkog opterećenja koje dovodi do manjeg, a u nekih ronilaca i do znatnog skraćivanja maksimalne voljne apneje. To je i mogući uzrok prekratke apneje, odnosno, nedovoljnog broja IBM-a u 2 ovdje spomenuta ispitanika.

Ograničenje koje je zajedničko većini metoda za monitoriranje kardiovaskularnih parametara tijekom apneje, poput CO-a, jest da ne omogućuju kontinuiranu procjenu kardiovaskularnih promjena nakon svakog srčanog otkucaja. Neprekidno neinvazivno praćenje promjena vrijednosti SV-a je moguće ostvariti ultrazvukom, impedancijskom kardiografijom i metodom za analizu svojstava arterijskog pulsog vala. Glavno ograničenje pri uporabi ultrazvuka su poteškoće u pronalaženju odgovarajućega kuta za snimanje zbog plućne hiperinflacije koja nastaje nakon maksimalnog udaha ( $\geq 85\%$  FVC-a), dok bi u impedancijskoj kardiografiji, zbog pojave IBM-a, problem stvarali artefakti zbog pomicanja. Stoga smo promjene SV-a kontinuirano procjenjivali primjenom Modelflow-metode koja analizira svojstva arterijskog pulsog vala, zabilježenog u manžeti postavljenoj na ispitanikov prst, te ih ekstrapolira na uvjete u aorti<sup>115</sup>. Međutim, i ova metoda ima ograničenja. Naime, model pretpostavlja uredno aortno ušće i konstantni transmuralni aortni tlak, a on se, zbog maksimalne plućne hiperinflacije, ipak može mijenjati. Tijekom maksimalnih voljnih apneja, plućni volumen je neznatno manji od TLC-a, ali tijekom apneje ostaje gotovo nepromijenjen. Ipak, van Lieshout i sur.<sup>125</sup> su pokazali vrlo reproducibilna kontinuirana neinvazivna mjerenja SV-a Modelflow metodom i ultrazvukom, u pacijenata s paroksizmalnim kolebanjima SV-a tijekom srčanih aritmija. I u nekoliko nedavnih studija u kojima su, između ostalog, proučavane hemodinamičke promjene tijekom apneje u vrhunskih ronilaca na dah, relativne promjene SV-a su se procjenjivale ovom metodom<sup>21;45;109</sup>.

Palada i sur.<sup>109</sup> su, radi proučavanja IBM-a, u svojoj studiji uporabili respiracijski pojas koji je omogućavao pouzdano bilježenje respiratornih pokreta, ali ne i detaljnu analizu svojstava pojedinog IBM-a, poput trajanja, amplitude i površine ispod krivulje pojavljivanja. To je u ovoj studiji značajno poboljšano uporabom pneumatskoga respiratornog pojasa, koji omogućuje i detaljnu analizu IBM-svojstava.

Postoje dvije metode što omogućuju neprekidno praćenje CBF-a. Prva je transkranijiski Doppler, koji prati promjene brzine srednje cerebralne arterije, a druga NIRS. U ovoj studiji smo odlučili relativne promjene CBF-a mjeriti NIRS-om jer je u nekoliko studija



pokazano da promjene moždane oksigenacije procijenjene NIRS-om dobro koreliraju s promjenama CBF-a<sup>60;126;127</sup>.

Mjerenje moždane oksigenacije, izravno ili neizravno, je široko prihvaćen način za procjenu ravnoteže između moždanih metaboličkih zahtjeva i opskrbe, ali svaka dosadašnja mjerna metoda ima značajno ograničenje. Najbitnija ograničenja su: invazivnost (pozitron-emisijska tomografija (PET), jugularna venska oksimetrija (JVO)), izlaganje pacijenta zračenju (PET), nemogućnost neprekidnog monitoriranja (PET, MRI), niska osjetljivost u otkrivanju globalne i/ili lokalne moždane hipoksije (JVO, razina laktata u krvi), skupi uređaji (PET, MRI), nemogućnost primjene na sve ljude (transkranijski Doppler), zahtjevno tumačenje podataka (EEG), nepokretnost uređaja (PET)<sup>128</sup>.

Iako je kvalitetno monitoriranje moždane oksigenacije ključna točka i svih anestezioloških postupaka, mozak je i dalje organ koji se u kliničkoj anesteziologiji najmanje monitorira<sup>103</sup>. Rabeći NIRS-uređaj u kliničkoj praksi, prvenstveno, radi praćenja relativnih, a ne apsolutnih izmjerenih vrijednosti te slijedeći intervencijske algoritme kojima je cilj čuvanje vrijednosti moždane saturacije blizu individualnih bazičnih vrijednosti, učinkovito se minimaliziraju potencijalne pogreške pri tumačenju izmjerenih vrijednosti, nastale zbog intra- i interindividualnih bioloških varijacija<sup>80;103</sup>. Ipak, zbog svojih ograničenja NIRS još uvijek nije standardna i općeprihvaćena metoda za monitoriranje moždane oksigenacije. No, zbog brzine njegova tehničkog usavršavanja, kojim se eliminiraju brojna ograničenja i sumnje, te zbog prednosti koje ima u odnosu na ostala dijagnostička sredstva, stručnjaci vjeruju da bi u budućnosti takvim mogao postati. Iznimka jest klinička neonatologija, u kojoj NIRS već 25 godina, odnosno, od samih svojih početaka, značajno doprinosi u rasvjetljavanju moždane patofiziološke problematike<sup>129</sup>.

## 8. ZAKLJUČAK

U ovoj studiji je po prvi put pokazano da IBM mogu povećati moždanu oksigenaciju tijekom borbene faze maksimalne voljne apneje u suhim uvjetima. To je posljedica njihovoga pozitivnog utjecaja na centralnu hemodinamiku preko djelomična oporavka srčanog udarnog i minutnog volumena. Ovaj učinak IBM-a na moždanu oksigenaciju može, zajedno s perifernom vazokonstrikcijom (koja je primarni pokretač centralizacije krvnog volumena) i napredujućom hiperkapničnom moždanom vazodilatacijom, biti sučimbenik za produženje maksimalnog trajanja apneje u osoba izloženih iznimnim razinama hipoksije/hiperkapnije. Nedvojbeno, potrebna su dodatna istraživanja da bi se razlučilo koliki je relativni doprinos svakoga od navedenih čimbenika.

## 9. SAŽETAK

Relativno veliki postotak vrhunskih ronilaca na dah tijekom svoje karijere (na treningu ili natjecanju) izgubi svijest. To je skoro isključivo uzrokovano ekstremnom hipoksijom. Budući da je natjecateljsko ronjenje na dah povezano s dubokom moždanom hipoksijom, a u nekim slučajevima i moždanom hipoperfuzijom, vrlo je važno istražiti fiziološke mehanizme kojima se zaštićuje mozak u okolnostima iznimne hipoksije i hiperkapnije koje se javljaju pri ovakvim iznimno dugim apnejama. Maksimalna voljna apneja se sastoji od dvije faze; prva, „mirna faza“ (engl. *easy-going phase*), traje do tzv. fiziološke točke prijeloma, u kojoj je PpCO<sub>2</sub> u arterijskoj krvi dosegnuo razinu na kojoj počinje, zbog stimulacije kemoreceptora, podraživati centar za disanje, i druga, „borbena faza“ (engl. *struggle phase*), tijekom koje osoba osjeća rastući poriv za udahom i iskazuje nevoljne kontrakcije dišnih mišića (IBM). Nedavno je dokazano da IBM doprinose oporavljanju hemodinamike. Međutim, još se ne zna utječu li IBM i na moždanu oksigenaciju, odnosno, moždani krvni volumen, tj. imaju li zaštitno djelovanje na funkciju neurona, čime bi se uvrstili u čimbenike koji dovode do produljenja trajanja apneje.

Cilj ove doktorske disertacije jest testirati hipotezu da IBM, zajedno sa simpatički posredovanom perifernom vazokonstrikcijom i napredujućom hiperkapničkom moždanom vazodilatacijom, doprinose poboljšanju moždane oksigenacije, čime ju se uspijeva, i tijekom dugih apneja, održati na zadovoljavajućoj razini. Dodatni je cilj proučiti i kvantificirati IBM svojstva (trajanje, amplitudu i prosječnu frekvenciju izbijanja) u raznim dijelovima druge faze (borbene faze) maksimalne voljne apneje u suhim uvjetima.

U tu svrhu, ispitali smo promjene centralne hemodinamike, zasićenost arterijske krvi kisikom, promjene regionalnoga moždanog i mišićnog oksihemoglobina, deoksihemoglobina i ukupnoga hemoglobina, te svojstva IBM-a tijekom maksimalne voljne apneje u suhim uvjetima u jedanaest (11) vrhunskih ronilaca na dah.

Rezultati su pokazali da se, u usporedbi s početnim dijelom borbene faze, prosječna frekvencija izbijanja IBM-a povećala (približno 100%), a trajanje pojedinog IBM-a smanjilo (~ 30%), dok se amplituda nije značajno mijenjala. U svih je ispitanika bio vidljiv stalan porast moždanoga deoksihemoglobina (bdHb) i moždanoga ukupnog hemoglobina (bTHb) tijekom cijele borbene faze, dok se vrijednost moždanoga oksihemoglobina (bO<sub>2</sub>Hb) mijenjala dvojako; rasla je od početka do sredine borbene faze, te postupno padala pri kraju apneje. Tijekom borbene faze, srednji arterijski tlak (MAP) je rastao iako se ukupni periferni otpor nije povećavao, što upućuje na to da se nije mijenjala periferna vazokonstrikcija i

podrazumijeva da su IBM pozitivno utjecali na oporavak srčanoga minutnog volumena (primarno, oporavljanjem srčanoga udarnog volumena). Kratke i iznenadne poraste MAP-a, potaknute IBM-om, su pratila slična kolebanja  $bO_2Hb$ . Ovi rezultati upućuju na zaključak da su porast moždanoga krvnog volumena, a time i moždane oksigenacije, tijekom borbene faze apneje u suhim uvjetima, najvjerojatnije uzrokovali IBM, te periferna vazokonstrikcija i hiperkapnijom potaknuta moždana vazodilatacija.

## 10. SUMMARY

Relatively large percentage of elite breath-hold divers experience loss of consciousness (during training or competition) throughout their career. The loss of consciousness is almost always a result of extreme hypoxia. Since competitive free-diving is associated with profound hypoxia of the brain tissue, and in some cases with cerebral hypoperfusion, it is very important to investigate physiological mechanisms which protect brain in these conditions which are found in extremely long breath-holds. Maximal voluntary apnea is divided into two phases; the initial or easy-going phase, that lasts until the physiological breaking point, when the accumulated carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) stimulates the respiratory drive, and the struggle phase, during which the subject feels a growing urge to breathe and shows progressive involuntary breathing movements (IBM). Recently it was shown that IBM are involved in restoration of hemodynamics. However, it is still unknown whether the IBM influence the cerebral oxygenation, i.e. do they have a protective effect on neuronal function, which would incorporate them in group of factors that are helping to prolong the maximal apneic time.

The aim of this doctoral dissertation is to test the hypothesis that IBM, together with peripheral vasoconstriction and progressive hypercapnia, have a beneficial influence on the brain oxygenation, and therefore may help to maintain it, even during long breath-holds. An additional aim is to study and to quantify the IBM characteristics (duration, amplitude and average frequency) during different parts of the struggle phase of maximal voluntary breath-hold in dry conditions.

The central hemodynamics, arterial oxygen saturation, muscular and brain regional oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin and total hemoglobin changes and IBM characteristics were monitored during maximal breath-hold in dry conditions in eleven (11) elite divers.

The results showed that, compared to the beginning of the struggle phase, the average frequency of IBM increased (by approximately 100%) and their duration decreased (~ 30%) towards the end of the struggle phase, whereas the amplitude was unchanged. In all subjects a consistent increase in brain deoxyhemoglobin (bdHb) and brain total hemoglobin (bTHb) was also found during whole struggle phase, whereas brain oxyhemoglobin (bO<sub>2</sub>Hb) changed biphasically; it initially increased until the middle of the struggle phase, with the subsequent relative decline at the end of the breath-hold. Mean arterial pressure (MAP) was elevated during the struggle phase although there was no further rise in the peripheral resistance, suggesting unchanged peripheral vasoconstriction and implying the beneficial influence of the

IBM on the cardiac output recovery (primarily by restoration of the stroke volume). The IBM-induced short lasting sudden increases in MAP were followed by similar oscillations in bO<sub>2</sub>Hb. These results suggest that an increase in the cerebral blood volume and therefore in the brain oxygenation, observed during the struggle phase of maximal voluntary apnea in dry conditions, is most likely caused by the IBM at the time of the hypercapnia-induced cerebral vasodilatation and peripheral vasoconstriction.

## 11. LITERATURA

1. Lübke H, Terberger T. Ertebølle – new evidence on the Ertebølle Culture on Rügen and neighbouring areas. *Greifswalder Geographische Arbeiten* 2002;27:47-53.
2. Bachrach AJ. A short history of man in the sea. U: Bennett PB, Elliott DS, ur. *The physiology and medicine of diving*. London: WB Saunders; 1982. str.1-14.
3. Dugan J. *Man explores the sea*. London: Hamis Hariton; 1956.
4. Apnea diving world records. [http:// www.aida-international.org](http://www.aida-international.org); 2011.
5. Lindholm P, Lundgren CE. Alveolar gas composition before and after maximal breath-holds in competitive divers. *Undersea Hyperb Med* 2006;33:463-7.
6. Overgaard K, Friis S, Pedersen RB, Lykkeboe G. Influence of lung volume, glossopharyngeal inhalation and P(ET) O<sub>2</sub> and P(ET) CO<sub>2</sub> on apnea performance in trained breath-hold divers. *Eur J Appl Physiol* 2006;97:158-64.
7. Gooden BA. Mechanism of the human diving response. *Integr Physiol Behav Sci* 1994;29:6-16.
8. Asmussen E, Kristiansson NG. The „diving bradycardia“ in exercising man. *Acta Physiol Scand* 1968;73:527-35.
9. Leuenberger UA, Hardy JC, Herr MD, Gray KS, Sinoway LI. Hypoxia augments apnea-induced peripheral vasoconstriction in humans. *J Appl Physiol* 2001;90:1516-22.
10. Elsner R, Gooden BA, Robinson SM. Arterial blood gas changes and the diving response in man. *Aust J Exp Bio Med Sci* 1971;49:435-44.
11. Bakovic D, Valic Z, Eterovic D, Vukovic I, Obad A, Marinovic-Terzic I, i sur. Spleen volume and blood flow response to repeated breath-hold apneas. *J Appl Physiol* 2003;95:1460-6.
12. Fagius J, Sundlof G. The diving response in man: effects on sympathetic activity in muscle and skin nerve fascicles. *J Physiol* 1986;377:429-43.

13. Finley JP, Bonet JF, Waxman MB. Autonomic pathways responsible for bradycardia on facial immersion. *J Appl Physiol* 1979;47:1218-22.
14. Ferretti G, Costa M, Ferrigno M, Grassi B, Marconi C, Lundgren CE, i sur. Alveolar gas composition and exchange during deep breath-hold diving and dry breath holds in elite divers. *J Appl Physiol* 1991;70:794-802.
15. Ferrigno M, Ferretti G, Ellis A, Warkander D, Costa M, Cerretelli P, i sur. Cardiovascular changes during deep breath-hold dives in a pressure chamber. *J Appl Physiol* 1997;83:1282-90.
16. Bert PL. *Sur la Physiologie Comparee de la Respiration*. Paris: Bailliere; 1870.
17. Irving L, Solandt OM, Solandt DY. The respiratory metabolism of the seal and its adjustment to diving. *J Cell Comp Physiol* 1935;7:137-51.
18. Butler PJ, Jones DR. The comparative physiology of diving in vertebrates. *Adv Comp Physiol Biochem* 1982;8:179-364.
19. Butler PJ, Jones DR. Physiology of diving of birds and mammals. *Physiol Rev* 1997;77:837-99.
20. Goksor E, Rosengren L, Wennergren G. Bradycardic response during submersion in infant swimming. *Acta Paediatr* 2002;91:307-12.
21. Palada I, Obad A, Bakovic D, Valic Z, Ivancev V, Dujic Z. Cerebral and peripheral hemodynamics and oxygenation during maximal dry breath-holds. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;157:374-81.
22. Schagatay E, Andersson J. Diving response and apneic time in humans. *Undersea Hyperbaric Med* 1998;25:13-9.
23. Arnold RW. Extremes in human breath hold, facial immersion bradycardia. *Undersea Biomed Res* 1985;12:183-90.
24. Lindholm P. Severe hypoxemia during apnea in humans: influence of cardiovascular responses (Thesis). Stockholm, Sweden: Karolinska Institutet, 2002.



25. Lindholm P, Nordh J, Linnarsson D. Role of hypoxemia for the cardiovascular responses to apnea during exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:1227-35.
26. Butler PJ, Woakes AJ. Heart rate in humans during underwater swimming with and without breath-hold. *Respir Physiol* 1987;69:387-99.
27. Stromme SB, Kerem D, Elsnér R. Diving bradycardia during rest and exercise and its relation to physical fitness. *J Appl Physiol* 1970;28:614-21.
28. Heusser K, Dzamonja G, Tank J, Palada I, Valic Z, Bakovic D, i sur. Cardiovascular regulation during apnea in elite divers. *Hypertension* 2009;53:719-24.
29. Breskovic T, Valic Z, Lipp A, Heusser K, Ivancev V, Tank J, i sur. Peripheral chemoreflex regulation of sympathetic vasomotor tone in apnea divers. *Clin Auton Res* 2010;20:57-63.
30. Breskovic T, Ivancev V, Banic I, Jordan J, Dujic Z. Peripheral chemoreflex sensitivity and sympathetic nerve activity are normal in apnea divers during training season. *Auton Neurosci* 2010;154:42-7.
31. Bergman SA, Campbell JK, Wildenthal K. Diving reflex in man – its relation to isometric and dynamic exercise. *J Appl Physiol* 1972;33:27-31.
32. Smeland EB, Owe JO, Andersen HT. Modification of the diving bradycardia by hypoxia or exercise. *Respir Physiol* 1984;56:245-51.
33. Andersson JP, Liner MH, Runow E, Scahagatay EK. Diving response and arterial oxygen saturation during apnea and exercise in breath-hold divers. *J Appl Physiol* 2002;93:882-6.
34. Wein J, Andersson JP, Erdeus J. Cardiac and ventilatory responses to apneic exercise. *Eur J Appl Physiol* 2007;100:637-44.
35. Schagatay E, Andersson JP, Hallen M, Palsson B. Selected contribution: role of spleen emptying in prolonging apneas in humans. *J Appl Physiol* 2001;90(4):1623-9.

36. Palada I, Eterovic D, Obad A, Bakovic D, Valic Z, Ivancev V, i sur. Spleen and cardiovascular function during short apneas in divers. *J Appl Physiol* 2007;103:1958-63.
37. Bakovic D, Eterovic D, Saratlija-Novakovic Z, Palada I, Valic Z, Bilopavlovic N, i sur. Effect of human splenic contraction on variation in circulating blood cell counts. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005;32:944-51.
38. Koga T. Correlation between sectional area of the spleen by ultrasonic tomography and actual volume of the removed spleen. *J Clin Ultrasound* 1979;7:119-20.
39. Valic Z, Palada I, Bakovic D, Valic M, Mardesic-Brakus S, Dujic Z. Muscle oxygen supply during cold face immersion in breath-hold divers and controls. *Aviat Space Environ Med* 2006;77:1224-9.
40. Sieber A, L'Abbate A, Passera M, Garbella E, Benassi A, Bedini R. Underwater study of arterial blood pressure in breath-hold divers. *J Appl Physiol* 2009;107:1526-31.
41. Perini R, Gheza A, Moia C, Sponsiello N, Ferretti G. Cardiovascular time courses during prolonged immersed static apnoea. *Eur J Appl Physiol* 2010;110:277-83.
42. Breskovic T, Uglesic L, Zubin P, Kuch B, Kraljevic J, Zanchi J, i sur. Cardiovascular changes during underwater static and dynamic breath-hold dives in trained divers. *J Appl Physiol*. 2011;111:673-8.
43. Przybylowski T, Bangash MF, Reichmuth K, Morgan BJ, Skatrud JB, Dempsey JA. Mechanisms of the cerebrovascular response to apnoea in humans. *J Physiol* 2003;548:323-32.
44. Ito H, Kanno I, Ibaraki M, Hatazawa J, Miura S. Changes in human cerebral blood flow and cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23:665-70.
45. Dujic Z, Ivancev V, Heusser K, Dzamonja G, Palada I, Valic Z, I sur. Central chemoreflex sensitivity and sympathetic neural outflow in elite breath-hold divers. *J Appl Physiol* 2008;104:205-11.

46. Vantanajal JS, Ashmead JC, Anderson TJ, Hepple RT, Poulin MJ. Differential sensitivities of cerebral and brachial blood flow to hypercapnia in humans. *J Appl Physiol* 2007;102:87-93.
47. Ainslie PN, Barach A, Murrell C, Hamlin M, Hellemans J, Ogoh S. Alterations in cerebral autoregulation and cerebral blood flow velocity during acute hypoxia: rest and exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:976-83.
48. Brassard P, Seifert T, Wissenberg M, Jensen PM, Hansen CK, Secher NH. Phenylephrine decreases frontal lobe oxygenation at rest but not during moderately intense exercise. *J Appl Physiol* 2010;108:1472-8.
49. Kayser B. Exercise starts and ends in the cerebral. *Eur J Appl Physiol* 2003;90:411-9.
50. Imray CHE, Myers SD, Pattinson KTS, Bradwell AR, Chan CW, Harris S, et al. Effect of exercise on cerebral perfusion in humans at high altitude. *J Appl Physiol* 2005;99:699-706.
51. Udomphorn Y, Armstead W, Vavilala M. Cerebral blood flow and autoregulation after pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Neurol* 2008;38:225-34.
52. Smith M. Shedding light on the adult brain: a review of the clinical applications of near-infrared spectroscopy. *Phil Trans R Soc* 2011;369:4452-69.
53. Tisdall M, Smith M. Multimodal monitoring in traumatic brain injury: current status and future directions. *Br J Anaesth* 2007;99:61-7.
54. Piantadosi CA, Duhaylongsod FG. Near infrared spectroscopy: in situ studies of skeletal and cardiac muscle. *Adv Exp Med Biol* 1994;361:157-61.
55. Obrig H, Villringer A. Beyond the visible – imaging the human brain with light. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:1–18.
56. Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol* 2004;29:463–87.
57. Tweddell J, Ghanayem NS, Hoffman GM. NIRS is ‘standard of care’ for postoperative management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2010;13:44–50.

58. Hirsch JC, Charpie, JR, Ohye RG, Gurney JG. Near infrared spectroscopy (NIRS) should not be standard of care for postoperative management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2010;13:51–4.
59. Brazy JE. Near-infrared spectroscopy. *Clin Perinatol* 1991;18:519-34.
60. Elwell CE, Cope M, Edwards AD, Wyatt JS, Delpy DT, Reynolds EO. Quantification of adult cerebral hemodynamics by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 1994;77:2753-60.
61. Fadel PJ, Keller DM, Watanabe H, Raven PB, Thomas GD. Noninvasive assessment of sympathetic vasoconstriction in human and rodent skeletal muscle using near-infrared spectroscopy and Doppler ultrasound. *J Appl Physiol* 2004;96:1323-30.
62. Al-Rawi P, Kirkpatrick P. Tissue oxygen index: thresholds for cerebral ischemia using near-infrared spectroscopy. *Stroke* 2006;37:2720–5.
63. Edmonds Jr HL, Ganzel BL, Austin EH. Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;82:147–66.
64. Hunt K, Tachtsidis I, Bleasdale-Barr K, Elwell C, Mathias C, Smith M. Changes in cerebral oxygenation and haemodynamics during postural blood pressure changes in patients with autonomic failure. *Physiol Meas* 2006;27:777–85.
65. Wong FY, Leung TS, Austin T, Wilkinson M, Meek JH, Wyatt JS, i sur. Impaired autoregulation in preterm infants identified by using spatially resolved spectroscopy. *Pediatrics* 2008;121:604–11.
66. McCormick PW, Stewart M, Goetting MG, Balakrishnan G. Regional cerebrovascular oxygen saturation measured by optical spectroscopy in humans. *Stroke* 1991;22:596-602.
67. Ohmae E, Ouchi Y, Oda M, Suzuki T, Nobesawa S, Kanno T, i sur. Cerebral hemodynamics evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy: correlation with simultaneous positron emission tomography measurements. *Neuroimage* 2006;29:697-705.

68. Abdul-Khaliq H, Troitzsch D, Berger F, Lange PE. Comparison of regional transcranial oximetry with NIRS and jugular venous bulb oxygen saturation. *Biomed Tech (Berl)* 2000;45:328–32.
69. Kim MB, Ward DS, Cartwright CR, Kolano J, Chelebowski S, Henson LC. Estimation of jugular venous O<sub>2</sub> saturation from cerebral oximetry or arterial O<sub>2</sub> saturation during isocapnic hypoxia. *J Clin Monit* 2000;16:191–9.
70. Nagdyman N, Ewert P, Peters B, Miera O, Fleck T, Berger F. Comparison of different NIRS cerebral oxygenation indices with central venous and jugular oxygenation saturation in children. *Paediatr Anaesth* 2008;18:160–6.
71. Booth EA, Dukatz C, Ausman J, Wider M. Cerebral and somatic venous oximetry in adults and infants. *Surg Neurol Int.* 2010;1:75–80.
72. Owczarek M, Kaźmirczuk R, Sadaj-Owczarek K, Kusza K. Regional cerebral oximetry. *Anestezjol Intens Ter* 2010;42:97-9.
73. Lee JK, Kibler KK, Benni PB, Easley RB, Czosnyka M, Smielewski P, i sur. Cerebrovascular reactivity measured by near-infrared spectroscopy. *Stroke* 2009;40:1820-6.
74. Colier WN, van Haaren NJ, Oeseburg B. A comparative study of two near IR spectrophotometers for the assessment of cerebral haemodynamics. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995;107:101-5.
75. Kirkpatrick PJ. Use of near-infrared spectroscopy in the adult. *Phil Trans R Soc* 1997;352:701-5.
76. Al-Rawi P, Smielewski P, Kirkpatrick PJ. Evaluation of a near-infrared spectrometer (NIRO 300) for the detection of intracranial oxygenation changes in the adult head. *Stroke* 2001;32:2492-500.
77. Mille T, Tachimiri ME, Klersy C, Ticozzelli G, Bellinzona G, Blangetti I, i sur. Near infrared spectroscopy monitoring during carotid endarterectomy: which threshold value is critical? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:646–50.

78. Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, Taeger K, Metz C. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure and somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology* 2007;107:563–9.
79. Yamamoto K, Miyata T, Nagawa H. Good correlation between cerebral oxygenation measured using near infrared spectroscopy and stump pressure during carotid clamping. *Int Angiol* 2007;26:262-5.
80. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, i sur. Monitoring brain oxygen saturation during coronary artery bypass surgery: A randomized, prospective study. *Anesth Analg* 2007;104:51–8.
81. Wider MD. Hemodynamic management and regional hemoglobin oxygen saturation of the brain, kidney and gut. *J Perinatol Neonatol* 2009;22:57–60.
82. Hou X, Ding H, Teng Y, Shou C, Tang X, Li S, i sur. Research on the relationship between brain anoxia at different regional oxygen saturations and brain damage using NIRS. *Physiol Meas* 2007;28:1251–65.
83. Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, Proietti R, Tufano R, Montanini S. Monitoring cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing general abdominal surgery: A prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol* 2006;24:59–65.
84. Fischer G, Torillo T, Weiner M, Rosenblatt M. The use of cerebral oximetry as a monitor of the adequacy of cerebral perfusion in patient undergoing shoulder surgery in the beach chair position. *Pain Pract* 2009;9:304-7.
85. Calderon-Arnulphi M, Alaraj A, Amin-Hanjani S, Mantulin WW, Polzonetti CM, Gratton E. Detection of cerebral ischemia in neurovascular surgery using quantitative frequency-domain near-infrared spectroscopy. *J Neurosurg* 2007;106:283-90.
86. Dunham CM, Sosnowski C, Porter JM, Siegal J, Kohli C. Correlation of noninvasive cerebral oximetry with cerebral perfusion in the severe head injured patient: a pilot study. *J Trauma* 2002;52:40-6.

87. Bhatia R, Hampton T, Malde S, Kandala NB, Muammar M, Deasy N, i sur. The application of near-infrared oxymetry to cerebral monitoring during aneurysm embolisation: a comparison with intraprocedural angiography. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19:97-104.
88. Lee Y, Lee S, In J, Chung SH, Yon JH. Prediction of plasma hemoglobin concentration by near-infrared spectroscopy. *J Korean Med Sci* 2008;23:674-7.
89. Phelps HM, Mahle WT, Kim D, Simsic JM, Kirshbom PM, Kanter KR. Postoperative cerebral oxygenation in hypoplastic left heart syndrome after the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1490-4.
90. Pugliese F, Ruberto F, Tosi A, Martelli S, Bruno K, Summonti D, i sur. Regional cerebral saturation versus transcranial Doppler during carotid endarterectomy under regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:643-7.
91. Giustiniano E, Alfano A, Battistini GM, Gavazzeni V, Spoto MR, Cancellieri F. Cerebral oximetry during carotid clamping: is blood pressure raising necessary? *J Cardiovasc Med* 2010;11:522-8.
92. Vohra H, Modi A, Ohri S. Does use of intra-operative cerebral regional oxygen saturation monitoring during cardiac surgery lead to improved clinical outcomes? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:318-22.
93. Fedorow C, Grocott H. Cerebral monitoring to optimize outcomes after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:89-94.
94. Murkin J. NIRS: a standard of care for CPB vs. an evolving standard for selective cerebral perfusion? *J Extra Corpor Technol* 2009;41:11-14.
95. Benaron DA, Parachikov IH, Cheong WF, Friedland S, Rubinsky BE, Otten DM, i sur. Design of a visible-light spectroscopy clinical tissue oximeter. *J Biomed Opt* 2005;10:44005.
96. Lai N, Saidel GM, Iorio M, Cabrera ME. Non-invasive estimation of metabolic flux and blood flow in working muscle: effect of blood-tissue distribution. *Adv Exp Med Biol* 2009;645:155-60.

97. Wang L, Yoshikawa T, Hara T, Nakao H, Suzuki T, Fujimoto S. Which common NIRS variable reflects muscle estimated lactate threshold most closely? *Appl Physiol Nutr Metab* 2006;31:612-20.
98. van den Brand JG, Verleisdonk EJ, van der Werken C. Near infra-red spectroscopy in the diagnosis of chronic exertional compartment syndrome. *Am J Sports Med* 2004;32:452-6.
99. Kaufman J, Almodovar MC, Zuk J, Friesen RH. Correlation of abdominal site near-infrared spectroscopy with gastric tonometry in infants following surgery for congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:62-8.
100. Hanson SJ, Berens RJ, Havens PL, Kim MK, Hoffman GM. Effect of volume resuscitation on regional perfusion in dehydrated pediatric patients as measured by two-site near-infrared spectroscopy. *Pediatr Emerg Care* 2009;25:150-3.
101. Smith J, Bricker S, Putnam B. Tissue oxygen saturation predicts the need for early blood transfusion in trauma patients. *Am Surg* 2008;74:1006-11.
102. Cohn SM, Nathens AB, Moore FA, Rhee P, Puyana JC, Moore EE, et al. Tissue oxygen saturation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation. *J Trauma* 2007;62:44-55.
103. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth* 2009;103:3-13.
104. Lin YC. Breath-hold diving in terrestrial mammals. *Exerc Sport Sci Rev* 1982;10:270-307.
105. Dejours P. Hazards of hypoxia during diving. U: Rahn H, ur. *Physiology of breath-hold diving and the Ama of Japan papers*. Washington: National Academy of Sciences-National Research Council; 1965. str.183-93.
106. Kobayasi S, Sasaki C. Breaking point of breath holding and tolerance time in rebreathing. *Jpn J Physiol* 1967;17:43-56.

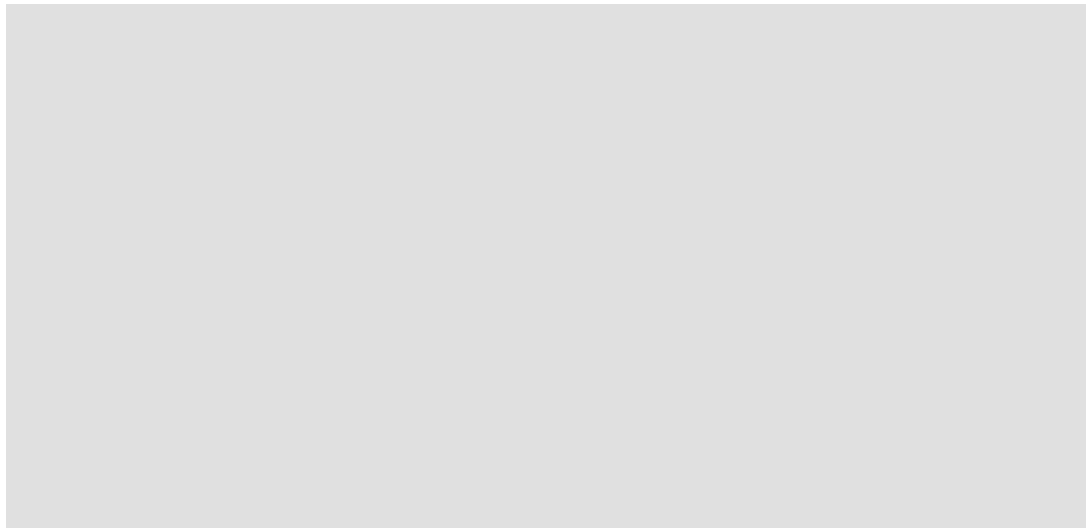


107. Whitelaw WA, McBride B, Amar J, Corbet K. Respiratory neuromuscular output during breath holding. *J Appl Physiol* 1981;50:435-43.
108. Andersson J, Schagatay E. Effects of lung volume and involuntary breathing movements on the human diving response. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998;77:19-24.
109. Palada I, Bakovic D, Valic Z, Obad A, Ivancev V, Eterovic D, et al. Restoration of hemodynamics in apnea struggle phase in association with involuntary breathing movements. *Respir Physiol Neurobiol* 2008;161:174-81.
110. Ferrigno M, Hickey DD, Liner MH, Lundgren CE. Cardiac performance in humans during breath holding. *J Appl Physiol* 1986;60:1871-7.
111. Paulev PE, Honda Y, Sakakibara Y, Morikawa T, Tanaka Y, Nakamura W. Brady- and tachycardia in light of the Valsalva and the Mueller maneuver (apnea). *Jpn J Physiol* 1988;38:507-17.
112. Dujic Z, Breskovic T, Ljubkovic M. Breath hold diving: In vivo model of the brain survival response in man? *Med Hypotheses* 2011;76:737-40.
113. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr* 1978;40:497-504.
114. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
115. Jellema WT, Wesseling KH, Groeneveld AB, Stoutenbeek CP, Thijs LG, van Lieshout JJ. Continuous cardiac output in septic shock by simulating a model of the aortic input impedance: a comparison with bolus injection thermodilution. *Anesthesiology* 1999;90:1317-28.
116. Highton D, Elwell C, Smith M. Noninvasive cerebral oximetry: is there light at the end of the tunnel? *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:576-81.

117. Dzamonja G, Tank J, Heusser K, Palada I, Valic Z, Bakovic D, et al. Glossopharyngeal insufflation induces cardioinhibitory syncope in apnea divers. *Clin Auton Res* 2010;20:381-4.
118. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990;2:161-92.
119. Ainslie PN, Barach A, Murrell C, Hamlin M, Hellemans J, Ogoh S. Alterations in cerebral autoregulation and cerebral blood flow velocity during acute hypoxia: rest and exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:976-83.
120. Panerai RB, Dawson SL, Eames PJ, Potter JF. Cerebral blood flow velocity response to induced and spontaneous sudden changes in arterial blood pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:2162-74.
121. Zhang R, Zuckerman JH, Levine BD. Spontaneous fluctuations in cerebral blood flow: insights from extended-duration recordings in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:1848-55.
122. Godfrey S, Campbell EJ. The control of breath holding. *Respir Physiol* 1968;5:385-400.
123. Lahana A, Costantopoulos S, Nakos G. The local component of the acute cardiovascular response to simulated apneas in brain-dead humans. *Chest* 2005;128:634-9.
124. Simmons GH, Minson CT, Cracowski JL, Halliwill JR. Systemic hypoxia causes cutaneous vasodilation in healthy humans. *J Appl Physiol* 2007;103:608-15.
125. van Lieshout JJ, Toska K, van Lieshout EJ, Eriksen M, Walloe L, Wesseling KH. Beat-to-beat noninvasive stroke volume from arterial pressure and Doppler ultrasound. *Eur J Appl Physiol* 2003;90:131-7.
126. Terborg C, Gora F, Weiller C, Rother J. Reduced vasomotor reactivity in cerebral microangiopathy: a study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography. *Stroke* 2000;31:924-9.

127. Bucher HU, Edwards AD, Lipp AE, Duc G. Comparison between near infrared spectroscopy and <sup>133</sup>Xenon clearance for estimation of cerebral blood flow in critically ill preterm infants. *Pediatr Res* 1993;33:56-60.
128. Smith M. Perioperative uses of transcranial perfusion monitoring. *Neurosurg Clin North Am* 2008;19:489-502.
129. Soul JS, du Plessis AJ. New technologies in pediatric neurology. Near-infrared spectroscopy. *Semin Pediatr Neurol* 1999;6:101–10.

## 12. ŽIVOTOPIS



### NAOBRAZBA

- 2005. – 2008. – poslijediplomski doktorski studij „Temeljne i kliničke medicinske znanosti“ pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu
- 13. 06. 2007. – položen stručni ispit za Doktora medicine
- 1997. – 2005. – Medicinski fakultet u Splitu; smjer Doktor medicine
- 1993. – 1997. – Prirodoslovno-matematička gimnazija (III. gimnazija), Split
- 1985. – 1993. – Osnovna škola (Sisak, Hrvatska Kostajnica, Split)

### RADNO ISKUSTVO

- 2012. – danas – specijalizant psihijatrije pri KBC-Split
- 2007. – 2012. – liječnik, djelatnik Zavoda za Hitnu medicinu SDŽ
- 2005. – 2006. – Pripravnički staž za doktora medicine pri KBC-Split

### ISKUSTVO RADA U NASTAVI

- 1998. – 2002. – Demonstrator pri katedri „Građa i razvoj ljudskog tijela II“
- 1998. – 2000. – Demonstrator pri katedri „Građa i razvoj ljudskog tijela I“

### STRUČNA USAVRŠAVANJA

- 2011. – danas – Instruktor naprednih mjera održavanja života Europskog resuscitacijskog udruženja (ALS Provider Course – ERC)
- 2011. – Tečaj održavanja dišnog puta i mehaničke ventilacije u izvanbolničkim uvjetima, Begovo Razdolje

### ČLANSTVA U UDRUGAMA

- 2010. – Hrvatsko društvo za reanimatologiju (CRORC)
- 2010. – Hrvatski liječnički zbor (HLZ)
- 2007. – Hrvatska liječnička komora (HLK)

### OBJAVLJENE PUBLIKACIJE

1. Breskovic T, Uglesic L, Zubin P, Kuch B, Kraljevic J, Zanchi J, Ljubkovic M, Sieber A, Dujic Z. Cardiovascular changes during underwater static and dynamic breath-hold dives in trained divers. *J Appl Physiol.* 2011;111:673-8.
2. 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.
3. Mulić R, Uglesic L, Klismanić Z, Ropac D, Smoljanović M, Mratinović-Mikulandra J, Aleraj B, Lucev O. Epidemiologic characteristic of hepatitis B in the Splitsko-Dalmatinska County. *Lijec Vjesn.* 2006;128:65-71.