

## Streszczenie

**Wstęp.** Odruchowa regulacja krążeniowo-oddechowa zapewnia podstawę prawidłowego funkcjonowania organizmu w zmiennych warunkach środowiska zewnętrznego. Chemoreceptory obwodowe (kłębki szyjne i kłębki aortalne), jako czujniki prężności O<sub>2</sub> i CO<sub>2</sub> we krwi tętniczej, stanowią zasadniczy element tej regulacji. Dane przedkliniczne wskazują na występowanie nadwrażliwości odruchu z chemoreceptorów obwodowych (CHP, ang. peripheral chemoreceptors,) u osób cierpiących na schorzenia o podłożu współczulnym takie jak: niewydolność serca (HF, ang. heart failure), nadciśnienie tętnicze, obturacyjny bezdech senny (OSA, ang. Obstructive sleep apnea), zespół metaboliczny, niewydolność nerek. Co więcej nadaktywność odruchu u pacjentów z HF została uznana, za istotny czynnik prognostyczny wskazujący na złe rokowanie. Poza tym testowane próby ablacji kłębków szyjnych przynoszą częściową normalizację objawów klinicznych u pacjentów z HF oraz lekoopornym nadciśnieniem tętniczym, pozwalając przypuszczać o znaczeniu CHP w patomechanizmie tych chorób. Nadwrażliwość odruchu z chemoreceptorów obwodowych wykazano w nieznacznym procencie również w badaniach na zdrowych populacjach (4%-10%) o niewielkich liczebnościach. Jednak jak dotąd nie poznano wartości prognostycznej podwyższonej chemowrażliwości u osób zdrowych.

Szereg przesłańek donosi o czynnikach mających potencjalne znaczenie modyfikujące chemowrażliwość, aczkolwiek wyniki przeprowadzonych eksperymentów są często rozbieżne, a ich związek z wielkością chemowrażliwości nie jest jasny. Wśród powszechnie ocenianych parametrów wyodrębniono i włączono do analizy łatwo dostępne i nie wymagające skomplikowanych procedur badawczych czynniki hemodynamiczne, antropometryczne, okołoporodowe oraz behawioralne. Uzyskanie markerów podwyższonej chemowrażliwości mogłoby przyczynić się do przewidywania wielkości odruchu i być może ułatwienia diagnostyki chorób z nią powiązanych pomijając kłopotliwą procedurę badania odpowiedzi wentylacyjnej z CHP. Próby stworzenia takiego modelu zostały podjęte w badaniach dotyczących grupy pacjentów z HF, natomiast jak dotąd nie testowano populacji osób zdrowych pod tym kątem.

**Cel badania.** 1. Ocena częstości występowania podwyższonej wrażliwości odruchu chemoreceptorów obwodowych (chemowrażliwości), odnoszonej do komponenty wentylacyjnej odruchu, w grupie osób zdrowych. 2. Ocena potencjalnych związków między poziomem chemowrażliwości a wybranymi czynnikami hemodynamicznymi, antropometrycznymi, okołoporodowymi oraz behawioralnymi, pochodzącymi z pomiarów nieinwazyjnych lub dokumentacji

medycznej, w grupie osób zdrowych. 3. Zaproponowanie modelu wieloczynnikowego wyjaśniającego zmienność chemowrażliwości w grupie osób zdrowych.

**Grupa badana.** Badanie obejmowało grupę 58 osób zdrowych w wieku powyżej 18 lat. Większość grupy badanej stanowili ochotnicy rekrutowani wśród studentów Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu. Ocenę parametrów hemodynamicznych przeprowadzono wśród 58 osób natomiast antropometrycznych, behawioralnych i okołoporodowych przeprowadzono wśród 47 osób (pozostałych 11 badanych zostało wykluczonych z analizy ze względu na niekompletne dane).

**Metody** Badanie obejmowało następujące czynności: 1. przeprowadzenie ankiety uwzględniającej dane dotyczące czynników antropometrycznych, behawioralnych i okołoporodowych. 2. Pomiar spoczynkowych wartości parametrów hemodynamicznych takich jak: częstość akcji serca (HR, ang. heart rate, uderzeń/min), ciśnienie tętnicze skurczowe (SBP, ang. systolic blood pressure, mmHg), ciśnienie tętnicze rozkurczowe (DBP, ang. diastolic blood pressure, mmHg), średnie ciśnienie tętnicze (MAP, ang. mean arterial pressure, mmHg), objętość wyrzutowa (ang. stroke volume, mL/skurcz) i opór obwodowy (SVR, ang. systemic vascular resistance,  $\text{dyn} \times \text{s}/\text{cm}^5$ ). 3. Badanie wrażliwości baroreceptorów metodą sekwencyjną 4. Badanie wrażliwości CHP metodą przejściowej hipoksji w warunkach swobodnego oddychania oraz w warunkach kontrolowanego oddychania.

Pobudzenie CHP metodą przejściowej hipoksji opiera się na podawaniu czystego azotu ( $\text{N}_2$ ) do wdychanego powietrza (od 3-7 podań) skutkującym krótkotrwałymi spadkami saturacji krwi ( $\text{SpO}_2$ ). Zależność pomiędzy wentylacją minutową (PChS-MV, ang. peripheral chemosensitivity- minute ventilation,  $\text{L}/\text{min}/\% \text{SpO}_2$ ), a  $\text{SpO}_2$  przed podaniem  $\text{N}_2$  oraz wielkością tych parametrów po podaniu  $\text{N}_2$  przedstawiona w postaci prostej regresji z danym kątem nachylenia stanowiącym miarę PChS-MV. Analogicznie wyznaczano miarę efektów sercowo-naczyniowych odruchu takich jak: reakcja częstości akcji serca (PChS-HR, ang. peripheral chemosensitivity- heart rate,  $\text{uderzeń}/\text{min}/\% \text{SpO}_2$ ), reakcja ciśnienia skurczowego krwi (PChS-SBP, ang. peripheral chemosensitivity- systolic blood pressure,  $\text{mmHg}/\% \text{SpO}_2$ ), reakcja ciśnienia rozkurczowego krwi (PChS-DBP, ang. peripheral chemosensitivity- diastolic blood pressure,  $\text{mmHg}/\% \text{SpO}_2$ ), reakcja oporu naczyniowego (PChS-SVR, ang. peripheral chemosensitivity- systemic vascular resistance,  $\text{dyn} \times \text{s}/\text{cm}^5/\% \text{SpO}_2$ ).

Kolejnym etapem badania było przeprowadzenie testu przejściowej hipoksji w warunkach kontrolowanego oddychania. Osoba badana została poproszona o świadome zsynchronizowanie objętości oddechowej ( $V_T$ , ang. tidal volume ) i częstości oddechów (BR, ang. breathing rate) ze wzorem oddechowym. Granice objętości oddechowej określono wizualnie na monitorze znajdującym się w polu widzenia osoby badanej, natomiast częstość oddechów została wyznaczona poprzez dźwięk metronomu. Wzór oddechowy został ustalony na podstawie średniej arytmetycznej uzyskanej w warunkach oddychania swobodnego.

**Wyniki.** W grupie osób zdrowych o wyższej (według mediany) chemowrażliwości zaobserwowano następujące rezultaty: A) W odniesieniu do czynników hemodynamicznych osoby z wyższą chemowrażliwością charakteryzowały się silniejszą reakcją spadku PChS-SVR w odpowiedzi na przejściową hipoksję w porównaniu do osób o niższej chemowrażliwości (odpowiednio:  $10,473 \pm (6,40)$ ;  $7,608 \pm (3,487)$ ;  $p = 0,040$ ) . B) W odniesieniu do czynników antropometrycznych nie otrzymano istotnych statystycznie zależności pomiędzy masą ciała, wysokością ciała, wiekiem, wskaźnikiem masy ciała (BMI ang. Body Mass Index), a chemowrażliwością. C) W odniesieniu do czynników okołoporodowych osoby urodzone poza terminem cechowały się niższym poziomem chemowrażliwości, niż osoby urodzone w terminie (odpowiednio:  $0,20 \pm (0,9)$ ;  $0,33 \pm (0,17)$ ;  $p = 0,046$ ). Poza tym przy porównaniu dwu grup zauważono, iż noworodki o niższej masie urodzeniowej ( $< 3000$  g) wykazywały istotnie niższy poziom chemowrażliwości, w przeciwieństwie do noworodków o wyższej masie urodzeniowej ( $\geq 3000 < 4000$  g);  $p = 0,026$ ) charakteryzujących się większą chemowrażliwością (odpowiednio:  $0,21 \pm (0,07)$ ;  $0,34 \pm (0,18)$ ). Wykazano również istotną statystycznie różnicę pomiędzy poziomem chemowrażliwości u osób, których matka podczas porodu nie otrzymała znieczulenia (niższa chemowrażliwość) , a osobami których matka podczas porodu otrzymała znieczulenie ogólne (wyższa chemowrażliwość) (odpowiednio:  $0,29 \pm (0,15)$ ;  $0,45 \pm (0,21)$ ;  $p = 0,026$ ). Grupę badanych w przypadku których, zastosowano u matki znieczulenie podoponowe, również cechowała istotnie niższa chemowrażliwość w porównaniu do osób, których matka otrzymała znieczulenie ogólne przy porodzie (odpowiednio:  $0,25 \pm 0,10$ ;  $0,45 \pm 0,21$ ;  $p = 0,038$ ) D) W odniesieniu do czynników behawioralnych nie wykazano istotnych statystycznie wyników w ocenie zależności pomiędzy chemowrażliwością, a paleniem papierosów oraz chemowrażliwością, a treningiem. E) w odniesieniu do wszystkich analizowanych parametrów, dzięki zastosowaniu metody statystycznej najlepszego podzbioru znaleziono zespół czynników, które oddziałując wspólnie wyjaśniają, aż 73% zmienności chemowrażliwości. W skład tego modelu weszły takie czynniki jak: PChs-HR, punktacja w skali Apgar, „narodziny w terminie lub poza

terminem”, „znieczulenie matki przy porodzie”. Bazując na uzyskanym modelu kreuje się obraz osoby o wysokiej chemowrażliwości charakteryzującej się: wysokim wzrostem HR w odpowiedzi na przejściową hipoksję, urodzeniem w terminie z niską punktacją w skali Apgar oraz znieczuleniem ogólnym zastosowanym u matki tej osoby. Wśród predyktorów optymalnego modelu najsilniejszy okazał się PChs-HR ( $\beta = 0,67$ ) (predyktor dodatni) oraz w drugiej kolejności „narodziny poza terminem” (predyktor ujemny).

### **Wnioski.**

1. Potwierdzono występowanie podwyższonej chemowrażliwości, definiowanej jako odpowiedź wentylacyjna w teście przejściowej hipoksji przekraczająca wartość progową powszechnie przyjmowaną w literaturze, tj. 0,7 L/min/SpO<sub>2</sub>%, w populacji relatywnie młodych (90% badanych w zakresie 20-22 lat), zdrowych osób. Częstość występowania podwyższonej chemowrażliwości odnotowana w niniejszym badaniu mieści się w zakresie, jaki sugerują wyniki wcześniejszych, nielicznych badań prowadzonych w populacjach bardziej zróżnicowanych pod względem wieku.
2. Zidentyfikowano następujące czynniki jako związane z wyższą chemowrażliwością u osób zdrowych:
  - a. większy spadek oporu naczyniowego w odpowiedzi na hipoksję,
  - b. urodzenie w terminie (w porównaniu z urodzeniem poza terminem),
  - c. normalna lub wysoka masa urodzeniowa (w porównaniu z masą poniżej 3000 g),
  - d. znieczulenie ogólne matki podczas porodu (w porównaniu z brakiem znieczulenia lub znieczuleniem podoponowym).
3. Model wieloczynnikowy (metoda najlepszych podzbiorów, model uśredniony) obejmujący następujące czynniki: zmiana oporu naczyniowego w teście przejściowej hipoksji, zmiana częstości akcji serca w teście przejściowej hipoksji, liczba punktów w skali Apgar, narodziny poza terminem, oraz znieczulenie podoponowe lub ogólne matki podczas porodu wyjaśnia około 70% zmienności chemowrażliwości w badanej populacji.

W niniejszej rozprawie doktorskiej po raz pierwszy została przeanalizowana częstość występowania podwyższonej chemowrażliwości w relatywnie dużej populacji osób zdrowych. Wcześniejsze badania obejmowały stosunkowo nieliczne populacje. Ponadto jest to jedna z

niewielu analiz stosujących warunki kontrolowanego oddychania do wykluczenia wpływu odpowiedzi wentylacyjnej z chemoreceptorów obwodowych na parametry hemodynamiczne. Również ocena związku wybranych czynników z podwyższoną chemowrażliwością, a przez to próba wyznaczenia predyktorów wysokiej chemowrażliwości nie została wcześniej przeprowadzona w populacji zdrowej. Uzyskane rezultaty wnoszą wkład w obecną wiedzę na temat fizjologii odruchu z chemoreceptorów obwodowych i być może staną się punktem wyjścia dla dalszych eksperymentów, ostatecznie znajdując zastosowanie w praktyce klinicznej.

## Summary

**Introduction.** Reflex cardiopulmonary regulation provides the basis for the proper functioning of the organism under varying external environmental conditions. Peripheral chemoreceptors (carotid and aortic bodies), as sensors of O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> partial pressure in arterial blood, are an essential part of this regulation. Preclinical data indicate the occurrence of peripheral chemoreceptor (CHP) hypersensitivity in patients with sympathetic disorders such as heart failure (HF), hypertension, obstructive sleep apnoea (OSA), metabolic syndrome and renal failure. Moreover, reflex hyperactivity in patients with HF has been identified as a significant predictor of poor prognosis. In addition, tested trials of glomerular ablation result in partial normalisation of clinical symptoms in patients with HF and drug-resistant hypertension, allowing us to assume the importance of CHP in the pathomechanism of these diseases. Hypersensitivity of the peripheral chemoreceptor reflex has also been demonstrated in a small percentage of studies in healthy populations (4%-10%) with small numbers. However, the prognostic value of increased chemosensitivity in healthy individuals is so far unknown.

A number of indications report factors of potential importance in modifying chemosensitivity, although the results of experiments conducted are often discrepant and their relationship to the magnitude of chemosensitivity is not clear. Among the parameters commonly assessed, haemodynamic, anthropometric, perinatal and behavioural factors were extracted and included in the analysis, which are easily accessible and do not require complex testing procedures. Obtaining markers of increased chemosensitivity could contribute to predicting the magnitude of the reflex and perhaps facilitate the diagnosis of associated diseases by bypassing the cumbersome procedure of testing the ventilatory response with CHP. Attempts to create such a model have been made in studies involving a group of patients with HF, while no healthy population has been tested for this purpose to date.

**Aim of the study.** 1. To assess the prevalence of increased peripheral chemoreflex sensitivity (chemosensitivity), related to the ventilatory component of the reflex, in a group of healthy subjects. 2. To evaluate potential associations between chemosensitivity levels and selected haemodynamic, anthropometric, peripheral and behavioral factors, derived from non-invasive measurements or medical records, in a group of healthy subjects. 3. propose a multivariate model to explain the variability of chemosensitivity in a group of healthy subjects.

**Study group.** The study comprised a group of 58 healthy subjects aged over 18 years. The majority of the study group consisted of volunteers recruited from among the students of the Medical University of Piastów Śląskich in Wrocław. Haemodynamic parameters were assessed among 58 subjects, while anthropometric, behavioural and perinatal parameters were carried out among 47 subjects (the remaining 11 subjects were excluded from the analysis due to incomplete data).

**Methods.** The study included the following: 1. administration of a questionnaire including data on anthropometric, behavioural and perinatal factors. 2. measurement of resting values of haemodynamic parameters such as heart rate (HR, beats/min), systolic blood pressure (SBP, mmHg), diastolic blood pressure (DBP, mmHg) mean arterial pressure (MAP, mmHg), stroke volume (mL/systolic) and systemic vascular resistance (SVR,  $\text{dyn}\times\text{s}/\text{cm}^5$ ). 3. baroreceptor sensitivity testing by sequential method 4. CHP sensitivity testing by transient hypoxia under free breathing and controlled breathing conditions.

The stimulation of CHP by transient hypoxia is based on the administration of pure nitrogen ( $\text{N}_2$ ) to the inspired air (from 3-7 administrations) resulting in short-term drops in blood saturation ( $\text{SpO}_2$ ). The relationship between peripheral chemosensitivity- minute ventilation (PChS  $\text{MV}, \text{L}/\text{min}/\% \text{SpO}_2$ ) and  $\text{SpO}_2$  before  $\text{N}_2$  administration and the magnitude of these parameters after  $\text{N}_2$  administration presented as a simple regression with a given slope angle representing a measure of PChS-MV. Similarly, a measure of the cardiovascular effects of the reflex, such as the heart rate response (PChS-HR, peripheral chemosensitivity-heart rate,  $\text{beats}/\text{min}/\% \text{SpO}_2$ ), the systolic blood pressure response (PChS-SBP, peripheral chemosensitivity- systolic blood pressure,  $\text{beats}/\text{min}/\% \text{SpO}_2$ ), diastolic blood pressure response (PChS-DBP, peripheral chemosensitivity-diastolic blood pressure,  $\text{mmHg}/\% \text{SpO}_2$ ), vascular resistance response (PChS-SVR, peripheral chemosensitivity-systemic vascular resistance,  $\text{dyn}\times\text{s}/\text{cm}^5 /\% \text{SpO}_2$ ).

The next stage of the study was a transient hypoxia test under controlled breathing conditions. The subject was asked to consciously synchronise tidal volume ( $V_T$ , tidal volume) and respiratory rate (BR, breathing rate) with the breathing pattern. Tidal volume limits were determined visually on a monitor in the subject's field of view, while respiratory rate was determined by the sound of a metronome. The breathing pattern was determined from the arithmetic mean obtained under free-breathing conditions.

**Results.** In the group of healthy subjects with higher (according to the median) chemosensitivity, the following results were observed: (A) With respect to haemodynamic factors, subjects with higher chemosensitivity had a stronger SVR decrease response to transient hypoxia compared to subjects with lower chemosensitivity (respectively:  $10,473 \pm (6,40)$ ;  $7,608 \pm (3,487)$ ;  $p = 0,040$ ). (B) With regard to anthropometric factors, no statistically significant correlations were obtained between body weight, height, age, body mass index (BMI) and chemosensitivity. (C) With regard to perinatal factors, subjects born out-of-term had lower levels of chemosensitivity than those born on time (respectively:  $0,20 \pm (0,9)$ ;  $0,33 \pm (0,17)$ ;  $p = 0,046$ ). Besides, when comparing the two groups, it was noted that neonates with lower birth weight ( $< 3000$  g) showed significantly lower levels of chemosensitivity, in contrast to neonates with higher birth weight ( $\geq 3000 < 4000$  g;  $p = 0.026$ ) having higher chemosensitivity (respectively:  $0,21 \pm (0,07)$ ;  $0,34 \pm (0,18)$ ). There were also statistically significant differences between the level of chemosensitivity in those whose mother did not receive anaesthesia during labour (lower chemosensitivity), and those whose mother received general anaesthesia during labour (higher chemosensitivity) (respectively:  $0,29 \pm (0,15)$ ;  $0,45 \pm (0,21)$ ;  $p = 0,026$ ). The group of subjects, whose mother received subdural anesthesia, also had significantly lower chemosensitivity compared to those whose mother received general anesthesia at birth ( $0.25 \pm 0.10$ ;  $0.45 \pm 0.21$ , respectively;  $p = 0.038$ ). (D) With regard to behavioural factors, no statistically significant results were found when assessing the relationship between chemosensitivity and smoking and chemosensitivity and training. (E) With regard to all analysed parameters, by applying the best subset statistical method, a set of factors was found, which interacting together explain up to 73% of the variation in chemosensitivity. This model included factors such as PChs-HR, Apgar score, "on-time or off-time birth", "maternal anaesthesia at birth". Based on the model obtained, a picture is created of a person with high chemosensitivity characterised by: a high increase in HR in response to transient hypoxia, birth at term with low Apgar score and general anaesthesia administered to the person's mother. Among the predictors of the optimal model, PChs-HR was found to be the strongest ( $\beta = 0.67$ ) (positive predictor) and, secondarily, 'birth out of term' (negative predictor).

### **Conclusions:**

1. The prevalence of elevated chemosensitivity, defined as a ventilatory response in the transient hypoxia test exceeding the threshold value commonly accepted in the literature, i.e. 0.7



L/min/SpO<sub>2</sub>%, was confirmed in a population of relatively young (90% of subjects in the range of 20-22 years), healthy individuals. The prevalence of elevated chemosensitivity noted in the present study is within the range suggested by the results of the few previous studies conducted in more age-diverse populations.

2. The following factors were identified as being associated with higher chemosensitivity in healthy subjects:
  - a. greater decrease in vascular resistance in response to hypoxia,
  - b. on-time birth (compared to off-time birth),
  - c. normal or high birth weight (versus less than 3,000 g),
  - d. maternal general anesthesia during labor (versus no anesthesia or subdural anesthesia).
3. A multivariate model (best subsets method, averaged model) including the following factors: change in vascular resistance in the transient hypoxia test, change in heart rate in the transient hypoxia test, Apgar score, out-of-term birth, and maternal subdural or general anesthesia during delivery explains about 70% of the variation in chemosensitivity in the study population.

In this dissertation, the prevalence of elevated chemosensitivity in a relatively large population of healthy individuals was analyzed for the first time. Previous studies have included relatively small populations. In addition, this is one of the few analyses using controlled breathing conditions to exclude the effect of ventilatory response from peripheral chemoreceptors on hemodynamic parameters. Also, evaluation of the association of selected factors with increased chemosensitivity, and thus an attempt to determine predictors of high chemosensitivity, has not previously been conducted in a healthy population. The obtained results contribute to the current knowledge of the physiology of the reflex from peripheral chemoreceptors and perhaps become a starting point for further experiments, eventually finding application in clinical practice.