



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

mgr Dorota Adamiec

**OCENA WYBRANYCH CZYNNIKÓW WPŁYWAJĄ-
CYCH NA WRAŻLIWOŚĆ CHEMORECEPTORÓW
TĘTNICZYCH U OSÓB ZDROWYCH**

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Bartłomiej Paleczny

Wrocław, 2024

*Składam najserdeczniejsze podziękowania Promotorowi mojej pracy,
Panu dr hab. Bartłomiejowi Palecznemu,
za nieocenioną pomoc, życzliwość i zaangażowanie.*

*Pragnę również podziękować Pani Profesor Beacie Ponikowskiej,
Za pomoc, życzliwość i wsparcie.*

*Drogiemu mężowi, dzieciom: Zosi i Wojtkowi za wsparcie i cierpliwość...
Rodzicom za historię początku...
Przyjaciołom.....*

Badanym, dzięki którym powstała ta rozprawa.

Spis treści

I. Wykaz skrótów	4
II. Wstęp	7
A. Regulacja autonomiczna układu krążenia i układu oddechowego.....	7
B. Chemoreceptory obwodowe.....	8
1. Mechanizm stymulacji chemoreceptorów obwodowych.....	10
2. Odruch z chemoreceptorów obwodowych	11
C. Nadaktywność chemoreceptorów obwodowych.....	13
D. Wybór zmiennych – korelatów zwiększonej chemowrażliwości.....	16
E. Wrażliwość chemoreceptorów obwodowych w odniesieniu do wybranych czynników	17
1. Czynniki hemodynamiczne	18
a. Czynniki hemodynamiczne w oddychaniu swobodnym.....	18
b. Czynniki hemodynamiczne w kontrolowanym oddychaniu	23
2. Czynniki antropometryczne	23
3. Czynniki okołoporodowe	26
4. Czynniki behawioralne.....	34
III. Cele i założenia pracy	39
IV. Materiały i metody	40
A. Grupa badana	40
B. Schemat badania	40
1. Spoczynkowe parametry hemodynamiczne.....	42
2. Badanie wrażliwości baroreceptorów tętnicznych	43
3. Badanie wrażliwości chemoreceptorów obwodowych	44
a. Oddychanie swobodne.....	44
b. Kontrolowane oddychanie	45
C. Zasady podziału na podgrupy.....	48
D. Analiza statystyczna	49
V. Wyniki	51
A. Grupa badana	51
B. Nadaktywność chemoreceptorów obwodowych.....	54
C. Wrażliwość chemoreceptorów obwodowych w zależności od czułości baroreceptorów tętnicznych	55
D. Wrażliwość chemoreceptorów obwodowych w odniesieniu do wybranych czynników	57
1. Wrażliwość chemoreceptorów obwodowych w odniesieniu do parametrów hemodynamicznych.....	57
a. Spoczynkowe parametry hemodynamiczne	57

b.	Parametry hemodynamiczne w odpowiedzi na hipoksję.....	57
2.	Czynniki antropometryczne.....	62
3.	Czynniki behawioralne.....	63
4.	Czynniki okołoporodowe.....	64
E.	Uogólnione modele liniowe i nieliniowe.....	67
1.	Metoda najlepszych podzbiorów.....	67
2.	Uśrednianie najlepszych modeli.....	67
VI.	Dyskusja	70
VII.	Wnioski	92
VIII.	Streszczenie	93
IX.	Abstrakt.....	98
X.	Piśmiennictwo	102
XI.	Załączniki.....	120
A.	Opinia komisji bioetycznej.....	120
B.	Ankieta.....	122

I. Wykaz skrótów

AB – ang. aortic bodies, kłębki aortalne

AIC – ang. Akaike information criterion, kryterium informacyjne Akaike

Apgar L – ang. Apgar – linear, zależność liniowa

ATP – ang. adenosine triphosphate, adenozyotrójfosforan

BMI – ang. body mass index, indeks masy ciała

BP – ang. blood pressure, ciśnienie krwi

BR – ang. breathing rate, częstość oddechów

BR – ang. breathing rate, rytm oddechowy

BRS-Seq – ang. baroreflex sensitivity – sequence method, metoda sekwencyjna

CB – ang. carotid body, kłębki szyjne

CHP – ang. peripheral chemoreceptors, chemoreceptory obwodowe

CI-Min/Max – ang. confidence interval, granice przedziału ufności

CO – ang. cardiac output, pojemność minutowa

Df – ang. degrees of freedom, liczba stopni swobody

FBM – ang. fetal breathing movements, ruchy oddechowe płodu

GLZ – ang. generalized linear model, uogólnione modele liniowe

H – wartość testu Kruskala-Wallisa

HF – ang. heart failure, niewydolność serca

HR – ang. heart rate, częstość akcji serca

HVR – ang. hypoxic ventilatory response, odpowiedź wentylacyjna na hipoksję

IUGR – ang. intrauterine growth restriction, ograniczenie wzrostu wewnątrzmacicznego

KLF2 – ang. Krüppel-like Factor 2, czynnik transkrypcyjny podobny do Krüppela 2

M – ang. mean, średnia arytmetyczna,

MAC – ang. minimal alveolar concentration, minimalne stężenie pęcherzykowe

MAP – ang. mean arterial pressure, średnie ciśnienie tętnicze

Me – ang. median, mediana

MSNA – ang. muscle sympathetic nerve activity, aktywność współczulna skierowana do naczyń mięśni szkieletowych

MV – ang. minute ventilation, wentylacja minutowa

N – ang. numbers, liczebność grupy,

nAChR – ang. nicotinic acetylcholine receptors, nikotynowe receptory cholinergiczne

OSA – ang. obstructive sleep apnea, obturacyjny bezdech senny

p – poziom istotności

PChS-HR – ang. heart rate response to transient hypoxia, częstość akcji serca w odpowiedzi na przejściową hipoksję

PChS-MAP – ang. mean arterial blood pressure response to transient hypoxia, średnie ciśnienie tętnicze w odpowiedzi na przejściową hipoksję

PChS-SBP – ang. systolic blood pressure response to transient hypoxia, ciśnienie tętnicze skurczowe w odpowiedzi na przejściową hipoksję

PChS-SVR – ang. systemic vascular resistance response to transient hypoxia, opór obwodowy w odpowiedzi na przejściową hipoksję

PI – ang. pulse interval, zmiany długości odstępu R-R

RSNA – ang. renal sympathetic nerve activity, nerkowa aktywność nerwów współczulnych

RVI – ang. relative variable importance, względna ważność predyktorów

SD – ang. standard deviation, odchylenie standardowe

SIDS – ang. sudden infant death syndrome, zespół nagłej śmierci niemowląt

SNA – ang. sympathetic nerve activity, aktywność nerwów współczulnych

SV – ang. stroke volume, objętość wyrzutowa

SVR – ang. systemic vascular resistance, obwodowy opór naczyniowy

V_T – ang. tidal volume, objętość oddechowa

weight – waga AIC

WHR – ang. waist-to-height ratio, stosunek obwodu talii do obwodu bioder

Z – statystyka testowa

II. Wstęp

A. Regulacja autonomiczna układu krążenia i układu oddechowego

Układ autonomiczny pełni nadrzędną funkcję w regulacji pracy narządów wewnętrznych organizmu. Współdziałając z układem endokrynnym, pozwala na zachowanie parametrów fizjologicznych na odpowiednim poziomie, dostosowanym do aktualnych potrzeb ustroju, zapewniając utrzymanie homeostazy (Karemaker, 2017; Konturek i Brzozowski, 2019; McCorry, 2007; Traczyk i Trzebski, 2016).

Podstawowymi mechanizmami działania układu autonomicznego są reakcje oparte na łukach odruchowych, będących drogami impulsacji nerwowej biegnącej od receptora, poprzez drogę dośrodkową (afferentną), ośrodki nerwowe, drogę odśrodkową (eferentną), do efektorów. Receptory dające początek odruchom krążeniowym i oddechowym, zlokalizowane w naczyniach, sercu, płucach i oskrzelach oraz poza układem krążenia i oddychania, różnicujemy ze względu na charakter odbieranego bodźca na mechanoreceptory i chemoreceptory. Kluczowe znaczenie w regulacji parametrów fizjologicznych odgrywają mechanoreceptory zwane baroreceptorami zlokalizowane w zatokach tętnic szyjnych i w łuku aorty, mechanoreceptory przedsiionków i komór serca, chemoreceptory obwodowe (tętnicze) i ośrodkowe (centralne) oraz mechanoreceptory płuc (Karemaker, 2017; Konturek i Brzozowski, 2019; McCorry, 2007; Traczyk i Trzebski, 2016).

Chemoreceptory centralne i obwodowe stanowią kluczowe struktury odpowiedzialne za chemiczną kontrolę oddychania. Zasadniczą funkcją chemoreceptorów jest monitorowanie prężności tlenu (P_{O_2}) i dwutlenku węgla (P_{CO_2}) we krwi tętniczej umożliwiające utrzymanie prężności tych gazów na względnie stałym, dostosowanym do metabolizmu poziomie (Feldman i wsp., 2003; Gonzalez i wsp., 1994; Nattie i Li, 2012).

Chemoreceptory centralne są wysoce wrażliwe na zmiany pH w płynie zewnątrzkomórkowym mózgu powstające na skutek zmian P_{CO_2} we krwi tętniczej. Klasycznie przyjmuje się umiejscowienie chemoreceptorów centralnych w obszarze brzusznej rdzenia przedłużonego, jednak obecnie wiadome jest, iż strefa chemowrażliwa obejmuje również inne części mózgu (część mostu, śródmózgowie, mózdzek, układ limbiczny) (Gourine, 2005; Lumb, 2019; Nattie i Li, 2012). Stymulacja chemoreceptorów centralnych następująca w reakcji na zmiany pH płynu śródmiąższowego mózgu inicjuje odpowiedź wentylacyjną w postaci wzrostu częstości

i głębokości oddychania, jak również prowadzi do wzrostu napięcia współczulnego (SNA, ang. sympathetic nerve activity), średniego ciśnienia tętniczego (MAP, ang. mean arterial pressure) oraz aktywności nerwu przeponowego (Feldman i wsp., 2003; Gourine, 2005; Guyenet i wsp., 2010; Nattie i Li, 2012). Eksperymenty na zwierzętach po odnerwieniu chemoreceptorów obwodowych (Hering i wsp., 2007) oraz badania przeprowadzone wśród zdrowych ochotników wskazują, że chemoreceptory centralne i obwodowe odpowiadają za około, odpowiednio, 70-80% i 20-30% odpowiedzi wentylacyjnej na hiperkapnię. W warunkach normokapnii rolę chemoreceptorów centralnych jest napęd toniczny ośrodka oddechowego zapewniający prawidłowy wzór oddechowy (Edelman i wsp., 1973; Heeringa i wsp., 1979).

B. Chemoreceptory obwodowe

Istnienie chemoreceptorów obwodowych (CHP, ang. peripheral chemoreceptors) zostało zasugerowane po raz pierwszy przez Pagano i wsp. w 1900 roku. Trzydzieści lat później, podczas spotkania Towarzystwa Fizjologicznego, naukowcy Heymans i Bouckaert, przedstawili, na podstawie przełomowych eksperymentów przeprowadzonych na psach, mechanizm działania odruchu z CHP. Za odkrycie fizjologicznej roli CHP Corneille Heymans został uhonorowany Nagrodą Nobla w roku 1938 w dziedzinie fizjologii i medycyny (Heymans i Bouckaert, 1930; Pick, 1959; de Castro, 2009; Iturriaga i wsp., 2021; Pagano, 1900).

Kluczową funkcją chemoreceptorów obwodowych jest utrzymywanie homeostazy tlenowej organizmu podczas hipoksji. CHP wykrywają głównie zmiany poziomu tlenu we krwi tętniczej, natomiast w mniejszym zakresie reagują na zmiany P_{CO_2} , koncentracji jonów H^+ oraz innych czynników np. dopaminy, glukozy, insuliny (Guyton i Hall, 2006; Kumar i Bin-Jaliah, 2007; Limberg, 2018; Niewinski i wsp., 2014; Traczyk i Trzebski, 2016).

Pochodzenie ewolucyjne CHP pozostaje niepewne, jednak rzuca nieco światła na różnice w czynności kłębków szyjnych i kłębków aortalnych. Zaproponowano, że CHP wywodzą się od wrażliwych na niedotlenienie komórek neuroepitelialnych skrzeli ryb. W toku ewolucji nastąpiła redukcja występowania „miejsc receptorowych” u kręgowców. U ryb i płazów ich położenie określa się jako rozproszone, natomiast u ssaków i ptaków skupione w pojedynczych lokalizacjach. Najprawdopodobniej komórki związane z pierwszym łukiem skrzelowym u ryb w toku ewolucji przekształciły się w chemoreceptory kłębków szyjnych (CB, ang. carotid body) u wyższych kręgowców, odpowiadających za utrzymywanie P_{O_2} na odpowiednim poziomie, z kolei komórki zlokalizowane na drugim łuku skrzelowym dały początek kłębkom aortalnym

(AB, ang. aortic bodies), wykrywającym głównie zmiany w saturacji hemoglobiny tlenem (Milson i Burleson, 2007).

Odkrycie komórek katecholaminergicznych związanych z naczyniami krwionośnymi łuku gardłowego danio pręgowanego dostarczyło nowych informacji na temat modelu ewolucji CHP. Potwierdzono, iż zarówno CHP, jak i komórki katecholaminergiczne naczyń krwionośnych łuku gardłowego wyodrębniły się z grzebienia nerwowego podczas rozwoju embrionalnego, co pozwoliło przypuszczać, iż wyewoluowały one w CHP u wyższych kręgowców. Ewolucja CB i AB miała krytyczne znaczenie w przystosowaniu do życia na lądzie, ze względu na ich funkcję w monitorowaniu wewnątrzustrojowego poziomu tlenu (Hockman i wsp., 2017).

Obecnie duże zainteresowanie funkcją CB wynika z powiązania dysregulacji odruchu z CB z nadpobudliwością współczulną, charakterystyczną dla wielu schorzeń, takich jak: obturacyjny bezdech senny (OSA, ang. obstructive sleep apnea), niewydolność serca (HF, ang. heart failure), oporne nadciśnienie tętnicze i choroby metaboliczne. Badania wykorzystujące modele przedkliniczne przyniosły znaczną normalizację aktywności współczulnej oraz zmian hemodynamicznych i oddechowych na skutek ablacji CB, podkreślając znaczenie odruchu w chorobach z komponentą autonomiczną (Giannoni i wsp., 2014; Iturriaga i wsp., 2021; Paton i wsp., 2013).

Funkcja CHP może być realizowana dzięki ich odpowiedniemu umiejscowieniu, głównie w tętnicy szyjnej – CB oraz w łuku aorty – AB (Gonzalez i wsp., 1994; Guyton i Hall, 2006; Prabhakar i wsp., 2018; Traczyk i Trzebski, 2016). CB są położone obustronnie, w sąsiedztwie rozwidlenia tętnicy szyjnej wspólnej na tętnicę szyjną zewnętrzną i wewnętrzną, z kolei mniej liczne AB położone są w łuku aorty (de Castro, 2009; Gonzalez i wsp., 1994; Guyton i Hall, 2006; Limberg, 2018; Traczyk i Trzebski, 2016).

CHP zbudowane są z komórek kłębkowych typu I oraz typu II, które tworzą jednostkę czynnościową i strukturalną zwaną kłębką. Komórki typu I pochodzenia neuronalnego stanowią jednostkę sensoryczną położoną bezpośrednio naprzeciw czuciowych zakończeń nerwu zatokowego (gałązka nerwu językowo-gardłowego) w przypadku CB oraz nerwu aortalnego (gałązka nerwu błędnego) biegnącego od AB. Podczas pobudzenia komórki kłębkowej typu I następuje wapniozależne uwalnianie z jej licznych ziarnistości kilku rodzajów neurotransmiterów kształtujących pobudzenie w aferentnych włóknach czuciowych w odpowiedzi na hipoksję (Iturriaga i wsp., 2021; Konturek i Brzozowski, 2019; Leonard i wsp., 2018; Nurse i wsp., 2018; Prabhakar i wsp., 2018).

Komórki typu II przypominają komórki glejowe układu nerwowego, a ich rola nie jest jeszcze dokładnie poznana. Podejrzewa się, że komórki typu II modyfikują odpowiedź z komórek typu I poprzez złożone mechanizmy z udziałem cząstek parakrynych (Iturriaga i wsp.,

2021; Konturek i Brzozowski, 2019; Leonard i wsp., 2018; Nurse i wsp., 2018; Prabhakar i wsp., 2018). Ponadto wykazano zasadniczą rolę komórek typu II w stanie przewlekłej hipoksji. Dzięki pionierskim eksperymentom Lopez-Barneo i wsp. przeprowadzonym na gryzoniach odkryto, że komórki typu II w warunkach przedłużającej się hipoksji wykazują charakter komórek macierzystych CB, proliferując i przekształcając się w komórki typu I (Iturriaga i wsp., 2021).

Liczne skupiska komórek kłębkowych składające się na CB posiadają bogate łożysko naczyniowe złożone z sieci naczyń włosowatych oraz dużych zatok o sprawnej, szybkiej perfuzji, przewyższającej wysokie wymagania metaboliczne CB. Trwa debata naukowa na temat unaczynienia CB i wpływu jego potencjalnych dysfunkcji na czynność tych struktur. Spekuluje się, iż hipoperfuzja może stymulować nerwy aferentne, powodując zmiany w odruchu z CHP i zaburzenia równowagi autonomicznej. Z drugiej strony chronicznie podwyższona aktywność współczulna w chorobach sercowo-naczyniowych może sprzyjać zapaleniu i przebudowie naczyń, uwrażliwiając nerwy aferentne (Brognara i wsp., 2021; Lumb, 2019).

1. Mechanizm stymulacji chemoreceptorów obwodowych

Trwają badania na temat mechanizmów transdukcji sygnału, które uczestniczą w wykrywaniu zmniejszonej P_{O_2} , wzrostu P_{CO_2} i spadku pH we krwi tętniczej przez komórki typu I. Panuje zgodność co do faktu, iż na skutek hipoksji dochodzi do zahamowania kanałów potasowych i depolaryzacji komórki typu I, prowadzącej do otwarcia bramkowanego napięciem kanałów wapniowych, napływu jonów Ca^{2+} do komórki presynaptycznej i neurosekrecji mediatorów. Za właściwe neurotransmitery uznaje się acetylocholinę i ATP, natomiast inne uwalniane cząsteczki, takie jak dopamina, histamina, tlenek azotu (NO), endotelina – 1, uważane są za modulatory omawianego procesu (Iturriaga i wsp., 2021; Prabhakar, i Peng, 2004). Ponadto przedstawianych jest szereg potencjalnych mechanizmów, najczęściej stanowiących interakcje pomiędzy zdarzeniami elektrofizjologicznymi związanymi z błoną plazmatyczną i mitochondrialnym łańcuchem transportu elektronów, mających inicjować aktywację komórki typu I. Wśród tych założeń istnieją również hipotezy podkreślające rolę białka hemowego – oksygenazy hemowej 2, tlenku węgla (CO), podjednostki kompleksu mitochondrialnego I, kinazy białkowej aktywowanej przez AMP, mleczanu i genu Olfr 78 (Chang i wsp., 2015; López-Barneo i wsp., 1988; Mark Evans, 2006; Prabhakar i wsp., 2018; Wyatt i Buckler, 2004; Yuan i wsp., 2015). Nie jest jasne, który z wymienionych mechanizmów aktywacji kanałów potasowych w

blonie komórki typu I odgrywa główną rolę w procesie wykrywania tlenu przez CHP. Podejrzewa się, iż mechanizmy prezentowane w poszczególnych teoriach połączone są wzajemnymi oddziaływaniami i taki punkt widzenia wydaje się najbardziej słuszny (Prabhakar i wsp., 2018; Rakoczy i Wyatt, 2018).

2. Odruch z chemoreceptorów obwodowych

Odruch zainicjowany w CHP jest podstawą kontroli oddechowej organizmu w odpowiedzi na hipoksję oraz w mniejszym stopniu hiperkapnię (Boscan i wsp., 2002; Guyenet, 2014; Traczyk i Trzebski, 2016). Wśród efektów fizjologicznych odruchu komponenta wentylacyjna oraz sercowo-naczyniowa jest najczęściej monitorowaną w badaniach eksperymentalnych. Odpowiedź wentylacyjna obejmuje zwiększenie wentylacji płuc poprzez pogłębienie i wzrost częstotliwości oddechów (Kara i wsp., 2003; Prabhakar i Peng, 2004; Traczyk i Trzebski, 2016). Równie istotną komponentę odruchu wynikającą z modulacji aktywności autonomicznej stanowi odpowiedź sercowo-naczyniowa, której złożony profil nie jest do końca wyjaśniony (Heistad i wsp., 1974; Kara i wsp., 2003; Traczyk i Trzebski, 2016). Konwencjonalnie wyróżniono dwie ścieżki odpowiedzi sercowej: tzw. odpowiedź filogenetycznie pierwotną oraz odpowiedź wtórną. Wzorzec pierwotny występujący podczas bezdechu i stanowiący podstawę fizjologiczną odruchu na nurkowanie objawia się bradykardią, będącą skutkiem pobudzenia dosercowego nerwu błędnego (Gievia i wsp., 1978; Traczyk i Trzebski, 2016). Jednoczesna eskalacja pobudzenia współczulnego skierowanego do naczyń krwionośnych prowadzi do zwężenia naczyń trzewnych i nerkowych oraz wzrostu ciśnienia krwi. Odpowiedź pierwotna odzwierciedla więc koaktywację działania obydwu części układu autonomicznego (Daly i wsp., 1978; Guyton i Hall, 2006; Kara i wsp., 2003; Paton i wsp., 2006; Traczyk i Trzebski, 2016). Zastosowanie ekspozycji na hipoksję w trakcie badania fizjologicznego (patrz: „Metoda przejściowej hipoksji”) lub na hipoksję hipobaryczną podczas przebywania w warunkach wysokogórskich czy też hipoksemię w niektórych stanach patofizjologicznych prowadzi do wytworzenia wzorca wtórnego odruchu. Wzorzec wtórny odruchu, charakteryzujący się występowaniem tachykardii, został uznany na podstawie eksperymentów na modelu zwierzęcym za wynikający ze wzrostu odpowiedzi wentylacyjnej. Inflacja płuc podczas odpowiedzi na bodziec hipoksyczny prowadzi do pobudzenia mechanoreceptorów płuc, efektem czego jest zmniejszenie pobudzenia przy-

współczulnego skierowanego do serca. Potencjalna modulacja odpowiedzi sercowej przez napęd oddechowy nie została jednak potwierdzona u ludzi. Co więcej w badaniach Palecznego i wsp. wykazano, iż tachykardia wywołana bodźcem hipoksycznym nie jest wtórna do odpowiedzi wentylacyjnej (Paleczny i wsp., 2019). Pozostaje to w zgodzie z wcześniejszymi doniesieniami Simony i wsp. pokazującymi występowanie tachykardii w odpowiedzi na bodziec hipoksyczny u ludzi z odnerwionymi płucami (Simon i wsp., 1995). Z kolei obustronna resekcja CB u pacjentów z HF pozwoliła na selektywną analizę odpowiedzi hemodynamicznej z CB oraz AB. Zauważono znaczne osłabienie odpowiedzi oddechowej u osób po usunięciu CB z jednoczesnym zachowaniem odpowiedzi sercowej. Wyniki przeprowadzonych badań pozwalają przypuszczać, iż CB nie odpowiadają za wywołanie tachykardii w odpowiedzi na bodziec hipoksyczny, a efekty te przypisać należy stymulacji AB. Zbliżone rezultaty stymulacji AB hipoksją uzyskano w badaniach Karima i wsp. na modelu zwierzęcym (Karim i wsp., 1980).

Komponenta naczyniowa odruchu z CHP pozostaje nadal przedmiotem debaty naukowej. Uważa się, iż stymulacja CHP indukuje wzrost eferentnego napięcia współczulnego wykazującego wazokonstrykcyjny wpływ na naczynia krwionośne, któremu przeciwstawia się bezpośrednie wazodylatacyjne działanie hipoksji, dając wypadkowy efekt w postaci spadku oporu naczyniowego (SVR, ang. systemic vascular resistance) (Chua i wsp., 1996; 2014, 2009; Kara i wsp., 2003; Ponikowski i wsp., 2001). Badania Palecznego i wsp. pokazały wyraźną redukcję SVR skorelowaną ze wzrostem częstości akcji serca (HR, ang. heart rate) u młodych, zdrowych osób poddanych ostrej hipoksji. Podobne rezultaty w postaci zwiększenia HR i spadku SVR na skutek hipoksji u ludzi uzyskano w badaniach Steinbacka i wsp. (Steinback i wsp., 2009). Reakcja ze strony ciśnienia krwi, jako wypadkowa wielu czynników fizjologicznych, ma złożony charakter i wymaga dalszych badań. Zauważono jednak tendencję do nieznacznego wzrostu ciśnienia krwi na skutek hipoksji u ludzi i większych ssaków. Efekt wzrostu ciśnienia tętniczego towarzyszący tachykardii w odpowiedzi na hipoksję zaobserwowano również u młodych, zdrowych osób w badaniach z naszego ośrodka, potwierdzając wcześniejsze doniesienia uzyskane na modelu zwierzęcym (Campen i wsp., 2023; Fletcher i Miller, 1992; Iturriaga i wsp., 2021; Paleczny i wsp., 2019).

C. Nadaktywność chemoreceptorów obwodowych

„Chemowrażliwość” to termin używany w literaturze do określenia wielkości odpowiedzi z chemoreceptorów, którą w niniejszej pracy rozumiemy jako miarę komponenty wentylacyjnej odruchu z CHP na stymulację hipoksją (podrozdział „Badanie wrażliwości chemoreceptorów obwodowych”). Przeciętna chemowrażliwość u osób zdrowych oceniona z wykorzystaniem testu przejściowej hipoksji waha się między 0,2 a 0,44 L/min/SpO₂% (Chua i wsp., 1996; Giannoni i wsp., 2009; Kara i wsp., 2003; Ponikowski i wsp., 2001).

Termin „nadwrażliwość odruchu z CHP” pojawił się w związku z badaniami pacjentów z HF i został zdefiniowany jako czułość CHP przekraczająca średnią wartość chemowrażliwości, ocenianej w grupie zdrowej, o dwa odchylenia standardowe. Dotychczasowe badania sugerują, że nadaktywność CHP może przyczyniać się do zwiększonej aktywności współczulnej u pacjentów z HF. Ponadto przypuszcza się, że występowanie nadaktywności odruchu z CHP u pacjentów z HF stanowi czynnik złego rokowania najprawdopodobniej związany z progresją choroby (Ponikowski i wsp., 2001), zaburzeniami oddychania (Giannoni i wsp., 2008; Javaheri, 1999), nietolerancją wysiłku (Chua i wsp., 1996; Giannoni i wsp., 2008), upośledzoną funkcją baroreceptorów (Despas i wsp., 2012; Ponikowski i wsp., 1997) oraz zmniejszoną zmiennością rytmu serca (Chua i wsp., 1996; Giannoni i wsp., 2008; Javaheri, 1999). Nadaktywność odruchu z CHP u pacjentów z HF, stanowiąca czynnik niekorzystnego rokowania w przebiegu tego schorzenia, została potwierdzona w wielu badaniach, w tym w najnowszej pracy zespołu Giannoniego (2022) opierającej się na badaniach dużej liczby (N = 425) pacjentów z HF (Giannoni i wsp., 2022). Szacuje się, iż częstość występowania podwyższonej chemowrażliwości w populacji chorych z HF wynosi 34-44% (Giannoni i wsp., 2009; Niewinski i wsp., 2013; Ponikowski i wsp., 2001). Zwiększona odpowiedź odruchowa z CHP została dobrze udokumentowana również u osób cierpiących na lekooporne nadciśnienie tętnicze (Abdala i wsp., 2015; Lesske i wsp., 1997). Tutaj częstość występowania podwyższonej chemowrażliwości ustalono na poziomie 38%. Nie określono natomiast częstości występowania nadaktywności odruchu z CHP w innych schorzeniach o podłożu współczulnym: OSA (Narkiewicz i wsp., 1999a, 1998), zespole metabolicznym (Ribeiro i wsp., 2013), niewydolności nerek (Hering i wsp., 2007).

Zwiększona aktywność współczulna towarzysząca nadwrażliwości CHP została zauważona zarówno w modelach zwierzęcych (Marcus i wsp., 2018; Rio i wsp., 2013; Sun i wsp., 1999), jak i w badaniach z udziałem ludzi (Ferguson i wsp., 1990; Leimbach i wsp., 1986; Narkiewicz i wsp., 1999a). Badania na zwierzętach z indukowaną HF opierały się na analizie

zmienności rytmu serca jako wskaźnika funkcji układu autonomicznego (Del Rio i wsp., 2013) lub na wykorzystaniu techniki pomiaru aktywności współczulnej skierowanej do nerek (RSNA, ang. renal sympathetic nerve activity) (Sun i wsp., 1999). W eksperymencie Marcusa i wsp. badano funkcję CB u królików ze sztucznie wywołaną HF, wykonując pomiar odpowiedzi oddechowej oraz RSNA. Zwrócono uwagę na potencjalną rolę czynnika transkrypcyjnego KLF2 regulującego ekspresję enzymów wpływających na wzmocnienie aktywności CB. Ekspresja KLF2 zachodzi pod wpływem napięcia ścinającego wytwarzanego w naczyniach krwionośnych pomiędzy przepływającą krwią a ścianą naczynia. W eksperymentalnym modelu HF zaobserwowano obniżony przepływ krwi w CB, co uznano za przyczynę wzmocnienia ich aktywności. Przypuszcza się więc, iż chroniczne zmniejszenie przepływu krwi w HF może wpływać na aktywność CB przez zmniejszenie ekspresji KLF2. Rezultaty zaobserwowane w badaniach Marcusa i wsp. wydają się potwierdzać wcześniejsze doniesienia. Wraz ze zmniejszającą się ekspresją KLF2 towarzyszącą postępowi choroby zaobserwowano wzrost chemowrażliwości oraz RSNA (Marcus i wsp., 2018). Złożoność procesu prowadzącego do nadaktywności odruchu w HF utrudnia jego pełne zrozumienie. Jednakże wydaje się, iż mógłby to być jeden z potencjalnych mechanizmów nadaktywności odruchu. Ponadto doniesienia naukowe podkreślają znaczenie kilku czynników, wśród których za kluczowe uznaje się: stres oksydacyjny, zmniejszenie dostępności tlenu azotu, cytoplazmatycznej/mitochondrialnej dysmutazy ponad-tlenkowej, a także wzrost metabolizmu angiotensyny II. KLF2 kontroluje transkrypcję genów związanych z dostępnością i metabolizmem tych czynników (Dekker i wsp., 2005; Del Rio i wsp., 2013; Iturriaga i wsp., 2021; Paton i wsp., 2013).

Zwiększoną aktywność współczulną towarzyszącą nadaktywności odruchu z CHP zauważono również w wielu badaniach z udziałem ludzi. Trzebski i wsp. jako jedni z pierwszych badaczy zasugerowali, iż pochodzenie nadreaktywności układu sercowo-naczyniowego we wczesnym łagodnym nadciśnieniu tętniczym u ludzi jest związane ze wzmocnionym odruchem z CHP, prowadzącym do nasilenia aktywności współczulnej. Zastosowanie bodźca hiperoksygenowego (hamującego odruch z CHP) u młodych, nieleczonych pacjentów zmniejszyło opór naczyniowy, dając efekt w postaci spadku skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, co zdaje się przemawiać za przytoczoną hipotezą (Izdebska i wsp., 1999, 1998). Dalsze badania przedkliniczne pokazały, iż zwiększona chemowrażliwość powodowała wzrost RSNA, wpływając na czynność nerek: zwiększając wydzielanie reniny, doprowadzając do wzrostu resorpcji sodu, obniżonej filtracji kłębuszkowej oraz zmniejszonego przepływu krwi przez nerki, w konsekwencji przyczyniając się do rozwoju nadciśnienia tętniczego (DiBona, 2004; Paton i wsp., 2013; Trzebski, 1982). Ponadto w laboratoriach Prabhakara i Iturriagi zauważono, towarzyszące

wzmocnionemu odruchowi z CHP, osłabienie odruchu z baroreceptorów tętniczych, dające w efekcie nieprawidłową regulację napięcia naczyń krwionośnych (Badoer, 2020; Iturriaga, 2018; Niewinski i wsp., 2014; Tubek i wsp., 2021).

Wysoki poziom aktywności współczulnej występujący u pacjentów z OSA został również powiązany z nadwrażliwością CHP. Powtarzające się podczas snu epizody bezdechu narażają pacjentów z OSA na wpływ przerywanej hipoksji i hiperkapnii, w konsekwencji prowadząc do aktywacji odruchu. Ponadto podwyższoną aktywność współczulną obserwuje się w warunkach normoksji podczas stanu czuwania. Dezaktywacja CHP przez hiperoksję spowodowała obniżenie aktywności współczulnej oraz zmniejszenie ciśnienia tętniczego u chorych na OSA (Narkiewicz i wsp., 1999a).

Panuje zgodność, iż CB jest pobudzany przez czynniki metaboliczne uczestniczące w homeostazie glukozy. Na podstawie badań na modelu zwierzęcym wykazano podwyższoną wrażliwość CB po zastosowaniu diety hiperkalorycznej. Przypuszcza się, że nadreaktywność CB jest zaangażowana w rozwój insulinooporności i nadciśnienia tętniczego, charakterystycznych cech zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2 (Conde i wsp., 2018; Iturriaga i wsp., 2021; Ribeiro i wsp., 2013)

Związek nadreaktywności CB z przebiegiem chorób o podłożu współczulnym przyczynił się do prób normalizacji objawów klinicznych poprzez selektywną, chirurgiczną ablację chemoreceptorów. Efekty tych prób testowanych zarówno na modelu zwierzęcym, jak i u ludzi okazały się obiecujące. Rodrigo del Rio i wsp. przeprowadzili ablację CB u szczurów z wywołaną przewlekłą HF dającą w efekcie obniżenie ośrodkowej aktywacji neuronów przedwspółczulnych o 40%, normalizację aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie częstości występowania bezdechów. Poprawie uległy również frakcja wyrzutowa lewej komory oraz zaburzenia rytmu serca. Ponadto istotny rezultat stanowiła znacznie zwiększona przeżywalność szczurów z HF z przeprowadzoną ablacją (85%) w porównaniu z dużo niższą przeżywalnością szczurów, u których nie wykonano interwencji (45%) (Rio i wsp., 2013). Z kolei Fletcher i wsp. (1992) wykonali eksperyment, w którym obustronne odnerwienie CB zapobiegało nadciśnieniu u szczurów eksponowanych na przejściową hipoksję przez 35 dni (tzw. „złoty standard” modelu OSA) (Fletcher i Miller, 1992). Wykazano również, iż odnerwienie CB zapobiega rozwojowi insulinooporności i nadciśnienia tętniczego spowodowanymi dietą wysokotłuszczową i sacharozową u szczurów (Ribeiro i wsp., 2013).

Pionierskie zabiegi wycięcia CB przeprowadzano w latach pięćdziesiątych i siedemdziesiątych XX w. u pacjentów z zaawansowanymi schorzeniami układu oddechowego (astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc) mimo niepotwierdzonej wartości prognostycznej takich

interwencji. Również tutaj zauważono pozytywne rezultaty (w postaci obniżenia ciśnienia krwi u 29 osób z nadciśnieniem tętniczym) wskazujące na przypuszczalne znaczenie nadreaktywności CHP w patomechanizmie tych chorób (Nakayama, 1961). Z kolei Niewiński i wsp. podjęli się próby resekcji CB (zarówno jedno- jak i obustronnie) u pacjentów z HF związanej z nadwrażliwością CHP, uzyskując takie efekty terapeutyczne, jak przywrócenie równowagi autonomicznej, poprawę wydolności fizycznej, a co za tym idzie poprawę jakości życia (Niewiński i wsp., 2013b).

Narkiewicz i wsp. przeprowadzili jednostronną ablację CB u pacjentów z lekoopornym nadciśnieniem tętniczym. Efekt stanowiła przejściowa normotensja (utrzymująca się średnio przez 12 miesięcy) z towarzyszącym zmniejszeniem aktywności nerwów współczulnych kierowanych do naczyń krwionośnych mięśni (MSNA, ang. muscle sympathetic nerve activity). Brak utrzymania trwałych rezultatów w postaci obniżonego ciśnienia krwi pozwolił przypuszczać, iż korzystniejszym rozwiązaniem byłoby obustronne wycięcie CB (Iturriaga i wsp., 2021; Narkiewicz i wsp., 2016), za czym przemawiają chociażby wyniki uzyskane wcześniej na modelu zwierzęcym (Fletcher i Miller, 1992). Jednak mimo wielu korzyści, jakie przynoszą zabiegi usunięcia CB, należy je stosować ostrożnie, ze względu na ryzyko narażenia na desaturację. W najnowszych badaniach Niewińskiego i wsp. u pacjentów w 5. roku po obustronnej resekcji CB zaobserwowano większe spadki saturacji nawet podczas łagodnej hipoksji (15% O₂) w porównaniu do próby kontrolnej (Niewiński i wsp., 2021).

Normalizacja parametrów fizjologicznych na skutek ablacji CB proponowanej w leczeniu nadciśnienia tętniczego, OSA czy cukrzycy może świadczyć o kluczowej roli nadwrażliwości odruchu z CB w patogenezie tych chorób (Iturriaga, 2018).

Niewielka grupa badań dotyczących populacji zdrowych o małych liczebnościach pozwoliła na oszacowanie częstości występowania nadwrażliwości odruchu z CHP w zakresie od 4 do 10% przypadków. Potencjalna wartość prognostyczna występowania nadwrażliwości u osób zdrowych nie została udokumentowana i wymaga dalszych badań (Tubek i wsp., 2018).

D. Wybór zmiennych – korelatów zwiększonej chemowrażliwości

W niniejszej pracy przedstawiamy wyniki eksperymentu, w którym podjęliśmy próbę weryfikacji, czy wielkość odruchu z CHP można przewidzieć w populacji zdrowej na podstawie kilku łatwo dostępnych i powszechnie ocenianych parametrów. Wśród czynników hemodynamicznych, antropometrycznych, okołoporodowych oraz behawioralnych analizowano te,

które na podstawie pewnych przesłanek w dostępnej literaturze wydawały się być najbardziej prawdopodobnymi predyktorami lub „korelatami fizjologicznymi” podwyższonej chemowrażliwości (Al-Matary i wsp., 2004; Bavis, 2005; Boguszewski i wsp., 2004; Erickson i wsp., 2021; Hildebrandt i wsp., 2016; Jonsson i wsp., 2005; Marshall, 1994; Miller i wsp., 2017; Narkiewicz i wsp., 1999a i b; Niewinski i wsp., 2014; Paleczny i wsp., 2019, 2016, 2014; Tintu i wsp., 2007). Włączono jednak tylko te czynniki, które mogą być pozyskane w sposób nieinwazyjny w efekcie krótkiej wizyty w pracowni badawczej (np. ciągłe nieinwazyjne pomiary parametrów hemodynamicznych z użyciem kardiomonitora i mankietu zakładanego na palec osoby badanej, wykonywane w spoczynku oraz podczas prostych testów oddechowych), oraz dane, które są standardowo uwzględniane w dokumentacji medycznej (np. parametry okołoporodowe, niektóre parametry antropometryczne).

Próby znalezienia markerów podwyższonej chemowrażliwości zostały przeprowadzone wcześniej u pacjentów z HF przez Mirizziego i wsp. Zaobserwowano, iż ocena wzorca oddychania (oddychanie periodyczne) wraz z wydajnością wentylacji podczas wysiłku i stężeniem peptydów natriuretycznych we krwi pozwala zidentyfikować podgrupę pacjentów charakteryzujących się nadaktywnością odruchu z CHP (Mirizzi i wsp., 2016). W niniejszej pracy wykluczyliśmy jednak czynniki typu występowanie oddychania periodycznego, aby uniknąć potrzeby wykonywania całonocnego badania polisomnograficznego, służącego do wykrywania zaburzeń wentylacji podczas snu. Podobnie pominięto dane pochodzące z testów laboratoryjnych (np. badania krwi żyłnej), całodobowych, automatycznych pomiarów ciśnienia tętniczego (tzw. holtery ciśnieniowe). Wykluczono również te z parametrów antropometrycznych, które wymagały posiadania specjalistycznego sprzętu oraz kwalifikacji do dokonania pomiarów, np. pomiar grubości fałdów skórno-tłuszczowych.

E. Wrażliwość chemoreceptorów obwodowych w odniesieniu do wybranych czynników

Dane przedkliniczne wskazują na udział CHP w rozwoju chorób o podłożu współczulnym, co związane jest z występowaniem nadaktywności odruchu. Jak wcześniej wspomniano, zwiększenie chemowrażliwości zauważono także w nieznacznym odsetku populacji zdrowej, a jej potencjalne znaczenie kliniczne pozostaje nieznanne. Również potencjalne markery mogące mieć znaczenie w praktyce klinicznej nie zostały jednoznacznie określone (Kara i wsp., 2003; Niewiński i wsp., 2013a; Tubek i wsp., 2018). Jak opisano powyżej próby uzyskania takiego

modelu były podjęte przez Miriziego i wsp. u pacjentów z HF, natomiast nie podjęto się próby stworzenia modelu z udziałem osób zdrowych (Mirizzi i wsp., 2016). Model przygotowany w oparciu o dane uzyskane w populacji osób zdrowych mógłby posłużyć do zidentyfikowania konstelacji czynników kształtujących w największym stopniu naturalną, fizjologiczną zmienność osobniczą chemowrażliwości. Taki model byłby wolny od zmian w chemowrażliwości spowodowanych procesami chorobowymi, które najpewniej nakładają się na naturalną zmienność osobniczą, dając efekt w postaci zróżnicowanej czynności odruchu z CHP u pacjentów z HF. Ostatecznie zatem taki model mógłby nie tylko rzucić nowe światło na mechanizmy determinujące czynność CHP u osób zdrowych, ale także pogłębić aktualną wiedzę o genezie wzmożonej chemowrażliwości w HF i innych chorobach, a być może również rozszerzyć możliwości identyfikowania pacjentów przejawiających nadaktywność CHP.

1. Czynniki hemodynamiczne

Czynniki hemodynamiczne, takie jak HR, ciśnienie tętnicze (BP, ang. blood pressure), objętość wyrzutowa (SV, ang. stroke volume) i SVR, nie są typowymi predyktorami wysokiej chemowrażliwości. Jednocześnie jednak stanowią parametry znajdujące się pod wpływem mechanizmów kontroli autonomicznej, w tym odruchu z CHP, co doskonale obrazują zmiany HR, BP, SVR towarzyszące pobudzeniu CHP w warunkach laboratoryjnych (np. w teście przejściowej hipoksji). Co więcej, w perspektywie długoterminowej parametry te mogą też potencjalnie wpływać na czynność CHP, np. poprzez indukowanie przebudowy ścian naczyń krwionośnych kłębków szyjnych wskutek ekspozycji na podwyższone ciśnienie tętnicze (Habeck i Holzhausen, 1985). Zatem niezależnie od tego, czy omawiane parametry będą pojmowane jako zmienne regulowane przez CHP, czy też jako czynniki determinujące działanie CHP, zasadne jest ich włączenie do niniejszej analizy jako potencjalnych fizjologicznych „korelatów” wysokiej chemowrażliwości.

a. Czynniki hemodynamiczne w oddychaniu swobodnym

Ciśnienie tętnicze

W literaturze dostępnych jest niewiele danych na temat potencjalnego wpływu BP w prawidłowym zakresie wartości na chemowrażliwość. Siński i wsp. przeprowadzili badania wpływu hiperoksji, hamującej aktywność CHP, na BP zdrowych, młodych osób. Wyniki nie

wykazały istotnych zmian BP pod wpływem hiperoksjii w kontraście do osób z nadciśnieniem tętniczym, u których hiperoksja doprowadziła do spadku BP. A zatem BP w zakresie prawidłowych wartości nie wydaje się mieć związku z podwyższoną chemowrażliwością (Sinski i wsp., 2016, 2014).

Odmienne rezultaty przedstawione zostały przez Somersa i wsp. (1988) analizujących chemowrażliwość oraz reakcję współczulną w odpowiedzi na hipoksję, w grupie osób o średnim ciśnieniu tętniczym (MAP, ang. mean arterial pressure) znajdującym się według aktualnych norm poniżej progu nadciśnienia tętniczego (94.9 ± 2.1 mmHg). Eksperyment wykazał wzmocnienie odruchu z CHP z towarzyszącym nasileniem aktywności współczulnej podczas hipoksji w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej charakteryzującej się niższymi wartościami MAP (84.5 ± 2.2 mmHg). Rezultaty te stanowią przesłankę przemawiającą za wnioskiem, iż również u osób posiadających BP w zakresie normy wyższe wartości BP występują u tych o wyższej chemowrażliwości, natomiast niższe wartości BP u osób o niższej chemowrażliwości (Somers i wsp., 1988).

Jak wcześniej wspomniano, na podstawie badań na modelu zwierzęcym oraz z udziałem ludzi ustalono, iż stan nadciśnienia tętniczego związany jest z długoterminowym występowaniem zwiększonej chemowrażliwości (Abdala i wsp., 2015; Izdebska i wsp., 1999, 1998; Kara i wsp., 2003; Mcbryde i wsp., 2013; Narkiewicz i wsp., 1998; Trzebski, 1982). Długotrwałe nadciśnienie tętnicze z towarzyszącym wzrostem SNA oraz aktywności układu renina – angiotensyna – aldosteron wywierają niekorzystny wpływ na serce i układ naczyniowy, prowadząc do przerostu serca i sztywnienia tętnic (Izzo i Taylor, 1999). Przypuszcza się, iż chronicznie podwyższone ciśnienie tętnicze może wywoływać zmiany ultrastrukturalne tętniczek również w kłębkach szyjnych, prowadząc do zwężenia światła naczyń o bliżej nieznanym skutkach w czynności CB. Ograniczony przepływ krwi czy zmieniona dystrybucja przepływu może przypuszczalnie stymulować CB. Rozważa się również koncepcję zmienionej reakcji tych naczyń na regulację ze strony układu autonomicznego oraz potencjalne zaburzenia autoregulacji przepływu (Habeck i Holzhausen, 1985). Badania Kluge z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazały zmniejszone unaczynienie CB w porównaniu do grupy z normotensją, co tłumaczy się uwarunkowaniami genetycznymi, a także rozrost komórek kłębkowych typu I w CB (Kluge, 1985). Zespół Jaźwiec potwierdził pozytywny związek pomiędzy wielkością CB a zmiennością SBP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (Jaźwiec i wsp., 2016).

Wpływ niedociśnienia na odpowiedź z CB pozostaje niejasny i będzie rozpatrywany w kontekście reakcji CHP na krótkoterminowe zmiany BP. Przypuszczalnie niedociśnienie powoduje zmniejszony przepływ krwi przez CHP, a w konsekwencji niedotlenienie, mogące stanowić

bodziec pobudzający. Redukcja ciśnienia tętniczego do 80 mmHg u kotów przy niezmiennych P_{O_2} i P_{CO_2} nie miały wpływu na wzrost wyładowań z CB, w przeciwieństwie do wywołanego zwiększenia reakcji z AB. Jednak przy zmniejszeniu ciśnienia do 60 mmHg zauważono jego nieznaczny, stymulujący wpływ na CB, ustępujący po zastosowaniu hiperoksji (Biscoe i wsp., 1970; Lahiri i wsp., 1981; Marshall, 1994). Badania na kotach wykazały utrzymywanie się lokalnego przepływu krwi w obrębie CB, pomimo zmian BP w pewnym zakresie ciśnień, co wydaje się wskazywać na sprawną regulację przepływu występującą w CB (Acker i wsp., 1971; Acker i Lubbers, 1977). Przeciwnie, zmiany BP wydają się mieć większy wpływ na czynność AB, przypuszczalnie ze względu na mniej skuteczny mechanizm autoregulacji przepływu krwi. Przypuszczalnie więc główną funkcją CB jest monitorowanie P_{O_2} , natomiast AB są bardziej wrażliwe na zmiany ciśnienia tętniczego oraz przepływ krwi (Marshall, 1994). Brakuje danych na temat chronicznego wpływu niedociśnienia na czynność CHP.

Należy zaznaczyć, iż obraz parametrów sercowo-naczyniowych będzie zależał od charakteru bodźca hipoksycznego. Zmiany BP w odpowiedzi na ostrą (przejściową) hipoksję zostały opisane w podrozdziale „Czynniki hemodynamiczne”. Natomiast niedotlenienie może również przebiegać w sposób chroniczny ciągły lub chroniczny przerywany. Przebywanie w warunkach wysokogórskich stanowi przykład chronicznej hipoksji wywołującej adaptację krążeniowo-oddechowe. Osoby przebywające na dużych wysokościach n. p. m. dłużej niż kilka godzin cechują się wzmocnioną aktywnością współczulną spowodowaną aktywacją odruchu z CHP (Parati i wsp., 2015; Prabhakar i wsp., 2022). Podejrzewa się, iż postępujące w miarę upływu czasu wzmocnienie aktywności współczulnej u osób przebywających w warunkach wysokogórskich przyczynia się do podwyższenia BP. Wzmoczone wydzielanie norepinefryny i epinefryny przez nadnercza na wysokościach moduluje napięcie naczyń obwodowych i czynność serca, stanowiąc podstawę mechanizmu prowadzącego do wzrostu ogólnoustrojowego BP (Marticorena, 1969; Mazzeo i wsp., 1991; Wolfel i wsp., 1994).

Częściej spotykaną formę hipoksji stanowi chroniczna przerywana hipoksja powszechna w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego i oddechowego. Pacjenci chorujący na OSA doświadczają chronicznej przerywanej hipoksji na skutek nawracających zespołów bezdechów i s płycenia oddechu podczas snu (Kumar i Bin-Jalialah, 2007; Prabhakar i wsp., 2005). Charakterystyczna dla OSA zwiększona aktywność współczulna może być przyczyną zwiększonego BP obserwowanego w trakcie bezdechów i utrzymującego się w czasie czuwania, co więcej – dodatnio skorelowanego z nasileniem bezdechów podczas snu (Peppard i wsp., 2000; Prabhakar i wsp., 2022).

Przedstawione doniesienia naukowe wydają się wskazywać, iż wysokiemu spoczynkowemu BP powinna towarzyszyć wysoka chemowrażliwość i takie wyniki uznano w niniejszej rozprawie za najbardziej prawdopodobne.

Częstość akcji serca

Panuje zgodność co do faktu, iż odpowiedź sercowa na bodziec hipoksyczny podczas swobodnego oddychania u ludzi i zwierząt daje efekt w postaci wzrostu HR. Na podstawie eksperymentów wykorzystujących model zwierzęcy uznano, że jest to efekt wtórny do występującej hiperwentylacji i mimo braku dowodów u ludzi mechanizm ten został przyjęty i ugruntowany. Jednak ostatnie doniesienia naukowe poddają w wątpliwość udział hiperwentylacji w powstaniu tachykardii na skutek działania hipoksji u ludzi. Obustronne wycięcie CB u pacjentów z niewydolnością serca prowadziło do zniesienia lub znacznego obniżenia odpowiedzi oddechowej na hipoksję (HVR, ang. hypoxic ventilatory response), nie wpływając na odpowiedź sercową (Niewiński i wsp., 2014a; Paleczny i wsp., 2019; Tubek i wsp., 2016). Również w naszym ośrodku przeprowadzone zostały badania wykorzystujące test kontrolowanego oddychania (podrozdział 4.2) w celu utrzymania wentylacji na poziomie spoczynkowym podczas epizodów hipoksji. Nie wykazano różnic w odpowiedzi sercowo-naczyniowej podczas testu kontrolowanego oddychania w stosunku do odpowiedzi podczas swobodnego oddychania, co sugeruje, że tachykardia nie jest wtórna do hiperwentylacji. Geneza tachykardii wywołanej hipoksją pozostaje niewyjaśniona, choć podejrzewa się, iż może być rezultatem odruchu z AB. Stymulacja izolowanych CB i AB przyniosła przeciwstawne efekty odpowiedzi sercowej u psów. Odpowiedź sercowa z CB skutkowałą bradykardią i obniżoną kurczliwością serca (inotropizm ujemny), podczas gdy odpowiedź z AB spowodowała tachykardię i inotropizm dodatni. Pozwala to na stwierdzenie, że odpowiedź hemodynamiczna na hipoksję jest wynikiem swoistej równowagi pomiędzy odpowiedzią z AB i CB (Karim i wsp., 1980; Paleczny i wsp., 2019; Tubek i wsp., 2016)

Związek spoczynkowych wartości HR z chemowrażliwością jest trudny do ustalenia. Spoczynkowa tachykardia może towarzyszyć innym objawom patofizjologicznym ze strony układu sercowo-naczyniowego, jak również się do nich przyczyniać. Brak równowagi autonomicznej w postaci wzmocnionej aktywności współczulnej bądź/i osłabionej aktywności nerwu błędnego może doprowadzić do zwiększonego HR. Przypuszcza się, iż długotrwale podwyższone HR wywołuje bądź zaostrza HF, którą wiąże się z podwyższoną chemowrażliwością. Ponadto redukcja HR wydaje się mieć korzystną wartość terapeutyczną i prognostyczną u pacjentów z HF (Arnold i wsp., 2008; Böhm i wsp., 2015).

Wzrost HR wraz ze wzrostem BP (opisanym powyżej) towarzyszy również osobom przebywającym w warunkach wysokogórskich. Spadek SV po aklimatyzacji do warunków wysokogórskich zostaje rekompensowany podwyższonym HR dzięki czemu pojemność minutowa serca (CO, ang. cardiac output,) utrzymuje się na odpowiednim poziomie. Mechanizm obniżenia SV pozostaje niejasny, natomiast jako przyczynę podwyższenia HR wskazuje się wzrost aktywności nerwów współczulnych, która wiąże się ze wzmocnieniem odruchu z CHP (Prabhakar i wsp., 2022; Reeves i wsp., 2006).

Doniesienia naukowe pokazują niejednoznaczny obraz zmian HR pojmowanego jako zmienna regulowana przez CHP czy też jako czynnik determinujący działanie CHP. Nie ma pewności, jaka jest geneza tachykardii towarzyszącej wysokiej chemowrażliwości definiowanej jako HVR. Mimo dowodów dostarczonych przez Palecznego i wsp. mówiących, iż tachykardia nie jest wtórna do hiperwentylacji (Paleczny i wsp., 2019), w pracy Niewińskiego i wsp. widzimy towarzyszące wysokiej HVR wysokie HR (Niewiński i wsp., 2013b). Jeżeli, jak donoszą liczne eksperymenty, pobudzenie CB generuje bradykardię, zaobserwowana tachykardia może przypuszczalnie stanowić następstwo HVR (jako efekt odruchu z mechanoreceptorów płuc) lub bezpośredni efekt pobudzenia AB (w odniesieniu do reakcji sercowej, dominujący nad efektem aktywacji CB). Niezależnie od genezy wzrostu HR w teście przejściowej hipoksji w niniejszej pracy uznano za prawdopodobne istnienie związku między wysokim spoczynkowym HR oraz/lub nasiloną reakcją HR w odpowiedzi na bodziec hipoksyczny a wysoką chemowrażliwością.

Opór obwodowy

Dane na temat powiązania SVR z chemowrażliwością są stosunkowo nieliczne i skoncentrowane głównie wokół reakcji naczyniowej w odpowiedzi na krótki bodziec hipoksyczny. Spadek oporu naczyniowego, towarzyszący epizodom krótkotrwałej hipoksji, obserwowano u zwierząt (Daly i wsp., 1978) oraz w badaniach z udziałem ludzi (Paleczny i wsp., 2019). Przypuszczalnie jest to efekt przewagi miejscowego działania wazodylatacyjnego hipoksji nad pobudzeniem współczulnym skierowanym do naczyń będącym konsekwencją odruchu z CHP (Paleczny i wsp., 2019). Celem potwierdzenia związku pomiędzy zmianami SVR a aktywnością toniczną CHP Tubek i wsp. poddali pacjentów z HF działaniu krótkotrwałej hiperoksji, stanowiącej bodziec inaktywujący CHP. U pacjentów z HF odpowiedź na hiperoksję spowodowała spadek SVR, podczas gdy wzrost SVR zanotowano w grupie kontrolnej. Co więcej, obustronna ablacja kłębków szyjnych u dwu pacjentów z HF przyczyniła się do wystąpienia wzoru odpowiedzi uwidocznionej u osób zdrowych. Mechanizm spadku SVR u chorych z HF

tłumaczy się hamowaniem wysokiej aktywności CHP przez hiperoksję. Można by więc przypuszczać, iż osoby z wyższą chemowrażliwością będą charakteryzowały się wyższym SVR w spoczynku (Tubek i wsp., 2021).

b. Czynniki hemodynamiczne w kontrolowanym oddychaniu

Klasycznie, na podstawie licznych eksperymentów wykorzystujących model zwierzęcy, uznano za pewny związek zwiększonej wentylacji z parametrami hemodynamicznymi podczas niedotlenienia (Abboud i Thames, 1983; Eyzaguirre i Zapata, 1984). Przyjęto, iż stymulacja CB hipoksją u zwierząt oddychających swobodnie powoduje zwiększoną HR, jednocześnie obniżając SVR przypuszczalnie w następstwie miejscowego działania wazodylatacyjnego hipoksji. Powstawanie tachykardii tłumaczono odruchowym zmniejszeniem napięcia nerwu błędnego skierowanego do serca, na skutek rozciągnięcia płuc i aktywacji odruchu z mechanoreceptorów płucnych (Daly i wsp., 1986; Daly i Scott, 1958). Obecnie, mimo kwestionowania znaczenia zwiększonej wentylacji w generowaniu hipoksycznej tachykardii u ludzi (Eckberg i wsp., 1982; Paleczny i wsp., 2019; Siebenmann i wsp., 2017), postanowiliśmy sprawdzić, czy niemaskowany wentylacją HR byłby dobrym predyktorem zwiększonej chemowrażliwości. Zastosowanie metody kontrolowanego oddychania pozwoliło na uniezależnienie komponenty hemodynamicznej odruchu od zmian wentylacji.

2. Czynniki antropometryczne

Masa ciała, wysokość ciała i indeks masy ciała

Potencjalny związek pomiędzy masą i wysokością ciała a chemowrażliwością osób dorosłych pozostaje niejasny. Stosunkowo nieliczne doniesienia na temat związku wysokości ciała z chemowrażliwością sugerują, iż po zastosowaniu korekty wyników o tempo metabolizmu u wysokich i niskich osób dorosłych HVR jest porównywalna w obydwu grupach (Aitken i wsp., 1986). Badania przeprowadzone u dzieci w różnych grupach wiekowych (7-12 lat) przyniosły podobne rezultaty, nie wykazując istotnych statystycznie różnic w HVR u dzieci na różnym etapie wzrostu (Honda i wsp., 1986). Najczęściej analizowanym pod względem zmian w czynności fizjologicznej stanem związanym z masą ciała jest otyłość. Klasyfikację otyłości zapewnia powszechnie stosowany wskaźnik masy ciała (BMI, ang. Body Mass Index, masa ciała [kg]/(wzrost [m])²). Światowa Organizacja Zdrowia zdefiniowała otyłość jako BMI równe lub

wyższe 30 (Kiremitli i wsp., 2021). Uważa się, że nadmierny przyrost masy ciała prowadzi do dysfunkcji układu autonomicznego w postaci tonicznie zwiększonej aktywności współczulnej. Rola układu autonomicznego w mechanizmach prowadzących do zaburzeń patofizjologicznych u osób otyłych jest dość złożona i niejasna. Ponadto układ autonomiczny bierze udział nie tylko w powikłaniach otyłości, lecz także w jej genezie jako zaangażowany w homeostazę wydatkowania i magazynowania energii oraz czynność układu pokarmowego (Esler i wsp., 2006; Silva i wsp., 2020).

Zwiększona aktywność współczulna towarzysząca otyłości oraz wielu schorzeniom, które wiążą się z nadwrażliwością odruchu z CHP, dała podstawę do podejrzeń, że aktywność odruchu z CHP może również podlegać modyfikacjom u osób z nadmierną masą ciała. Przyпуска się, iż rolę mediatora w tym procesie może spełniać leptyna, aktywująca komórki CB. Badania eksperymentalne wykazały ekspresję receptora dla leptyny w komórkach CB. Równocześnie odkryto, iż ekspozycja zwierząt na hipoksję (8 h) spowodowała ponad dwukrotny wzrost jej stężenia w osoczu (Messenger i wsp., 2012). Czynność CHP u osób otyłych została wielokrotnie przetestowana, dając kontrastujące ze sobą wyniki (Kronenberg i wsp., 1975; Kunitomo i wsp., 1988; Zwillich i wsp., 1975). Narkiewicz i wsp. podjęli się wyjaśnienia rozbieżności w rezultatach wcześniejszych badań. Zauważono nasilenie odpowiedzi oddechowej na skutek hiperkapnii, skutkującej pobudzeniem chemoreceptorów centralnych, jednak nie zanotowano nasilenia HVR w odpowiedzi na hipoksję (Narkiewicz i wsp., 1999b). Natomiast badania Palecznego i wsp. wykazały zwiększoną reakcję ciśnienia krwi w odpowiedzi na hipoksję przy niezmienionej odpowiedzi sercowej i wentylacyjnej w grupie badanej z nadmierną masą ciała. Doniesienia literaturowe dotyczące składowej hemodynamicznej odruchu z CHP u osób otyłych są skąpe i niejasne (Paleczny i wsp., 2016).

Przeważająca część danych eksperymentalnych dotyczących zależności pomiędzy chemowrażliwością, a masą ciała dotyczy otyłości. Natomiast brakuje danych na temat związku pomiędzy masą ciała w zakresie normy a chemowrażliwością. Wyniki dotychczasowych badań są sprzeczne i niespójne. Z jednej strony na podstawie przekonania, iż hiperleptynemii wzmacnia odruch z CHP, można by domniemywać o zwiększonej chemowrażliwości u osób z nadmierną/większą masą ciała (Ciriello i Moreau, 2012; Gauda i wsp., 2020). Z drugiej jednak, występowanie wzmocnionego HVR u osób z nadmierną masą ciała nie zostało jednoznacznie potwierdzone (Narkiewicz i wsp., 1999b; Paleczny i wsp., 2016).

Występowanie silnego związku między samą wysokością czy masą ciała a chemowrażliwością wydaje się być mało prawdopodobne, tym niemniej dane literaturowe wskazują, że

parametry antropometryczne w połączeniu z innymi, bardziej specyficznymi dla danego zjawiska zmiennymi znacząco zwiększają dokładność modeli predykcyjnych rozwoju nadciśnienia (Chen i wsp., 2018; Salim i wsp., 2022) czy innych chorób sercowo-naczyniowych (Cox i wsp., 1998; Rosberg i wsp., 2022). Jednoczesne wykorzystanie wskaźnika mówiącego o stosunku obwodu talii do wysokości ciała (WHR, ang. waist-to-height ratio) oraz BMI pozwala na lepszą ocenę rozwoju nadciśnienia tętniczego w grupie badanej podzielonej ze względu na płeć (Salim i wsp., 2022). Znaczenie pomiarów antropometrycznych oceniano również równoległe ze stężeniem całkowitego cholesterolu we krwi, które łącznie (WHR, BMI, szacunkowa ilość tkanki tłuszczowej) stanowiły dobrą wartość prognostyczną niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób w wieku poniżej 50 lat (Rosberg i wsp., 2022).

Wiek

Analiza zmian fizjologicznych zachodzących wraz z wiekiem jest niełatwa ze względu na towarzyszące starzeniu liczne schorzenia, zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego i oddechowego. Znany jest wpływ procesu starzenia na zmiany w strukturze i funkcji płuc, powodujące spadek wydajności oddychania (Peterson i wsp., 1981). Wykazano również postępujący wraz z wiekiem wzrost aktywności współczulnej (na podstawie wzrostu poziomu norepinefryny we krwi) oraz modyfikacje w układzie sercowo-naczyniowym (Cheitlin, 2003; Rowe i Troen, 1980). Badania ultrastrukturalne wykorzystujące model zwierzęcy ujawniły zmiany degeneracyjne w komórkach CB oraz pogrubienie otaczającej je tkanki łącznej, zachodzące wraz z wiekiem (Pokorski i wsp., 2004). Przypuszcza się, że proces starzenia może wpływać na funkcję niektórych kanałów jonowych oraz intensyfikować produkcję reaktywnych form tlenu (ROS, ang. reactive oxygen species), powodując zmniejszoną syntezę i uwalnianie neurotransmiterów, a w konsekwencji osłabienie HVR (Chapman, 2005; Hildebrit i wsp., 2016). Jednak nie wszystkie badania związku procesu starzenia z chemowrażliwością potwierdziły tę tezę. Wyniki przeprowadzonych eksperymentów okazały się rozbieżne, a przyczyna tych różnic pozostaje niewyjaśniona. Przeważająca część prac pokazuje osłabienie HVR postępujące wraz z wiekiem (García-Río i wsp., 2007; Kronenberg i Drage, 1973; Peterson i wsp., 1981). Pozostają one w kontraście do badań niewykazujących istotnych zmian chemowrażliwości pomiędzy grupą osób starszych a grupą kontrolną (Paleczny i wsp., 2014; Pokorski i Marczak, 2003), jak również dowodzących występowania podwyższonej chemowrażliwości u osób starszych (Chapman i Cherniack, 1987). Prawdopodobnie różnice w uzyskanych danych mogą wynikać z różnych aspektów metodologicznych, takich jak liczebność grupy badanej, zastosowane przedziały wiekowe oraz zastosowanie różnych metod oceny chemowrażliwości.

Niewiele również wiadomo na temat zmian w odpowiedzi hemodynamicznej odruchu z CHP następujących wraz z wiekiem, ponieważ w większości badań uwzględniano jedynie analizę HVR. Paleczny i wsp. ocenili chemowrażliwość centralną i obwodową w dwu grupach badanych mężczyzn < 50 . roku życia oraz ≥ 50 . roku życia, biorąc pod uwagę zarówno oddechową, jak i hemodynamiczną komponentę odruchu i jej związek z odruchem z baroreceptorów tętniczych oraz wskaźnikami aktywności układu autonomicznego (takich jak zmienność rytmu serca). Nie wykazano różnic w odpowiedzi oddechowej pomiędzy młodszą i starszą grupą wiekową, natomiast zaobserwowano znaczący wzrost odpowiedzi ciśnienia krwi na przejściową hipoksję w grupie osób ≥ 50 . roku życia oraz osłabioną reakcję sercową, skorelowaną z obniżoną wrażliwością baroreceptorów tętniczych. Potwierdzono tym samym wcześniejsze doniesienia o osłabionym odruchu z baroreceptorów tętniczych u osób starszych (Laitinen i wsp., 1998; Monahan, 2007; Paleczny i wsp., 2014).

Odruch z baroreceptorów tętniczych uważa się za odruch antagonistyczny do odruchu z CHP, stąd podejrzewa się, iż stłumienie funkcji baroreceptorów wraz z wiekiem może dać efekt w postaci wzmożenia aktywności CHP na skutek zmniejszenia hamowania (Schmidt i wsp., 2005).

Dostępna literatura przedstawia rozbieżne dane na temat zależności pomiędzy chemowrażliwością a wiekiem. Co więcej, zastosowane przedziały wiekowe oraz liczebności grupy badanej nie są jednolite. Jednak mimo trudności w analizie doniesień naukowych wydaje się, iż przeważająca część badań wskazuje na osłabienie HVR u osób starszych.

3. Czynniki okołoporodowe

Aktywność chemoreceptorów obwodowych w życiu płodowym oraz u noworodków

Podczas życia płodowego wartości gazometrii odbiegają od norm charakterystycznych dla osób dorosłych. Płodowe wartości ciśnień parcjalnych gazów we krwi wynoszą odpowiednio 48 mmHg dla CO₂ oraz 30 mmHg dla O₂ (Lumb, 2019). Rola CHP przy tak niskich wartościach gazometrii pozostaje niejasna. Informacje dotyczące funkcji CB u płodów pochodzą z badań przeprowadzonych na zwierzętach (Darnall, 2015; Walker, 1984). Dzięki bezpośrednim zapisom aktywności elektrycznej w nerwie zatokowym i aortalnym u płodów jagniąt wykazano toniczną aktywność CB oraz wzrost aktywności elektrycznej na skutek spadku P_{O₂} poniżej 15

mmHg (Darnall, 2015). Wzrost aktywności CB przy obniżaniu prężności tlenu został potwierdzony w badaniach Blanco i wsp. u płodów owiec (Blanco i wsp., 1984; Hertzberg i Lagercrantz, 1987). Ponadto stymulacja CHP hipoksją inicjuje u płodu odruch sercowo-naczyniowy, dający efekty w postaci bradykardii oraz skurczu naczyń obwodowych. Przypuszcza się, że spadek HR na skutek aktywności nerwu błędnego, właściwej dla wzorca pierwotnego odruchu z CB, może być powiązany z występującym podczas niedotlenienia wzrostem stężenia zewnątrzkomórkowej adenozyiny, działającej poprzez receptory A1 (Darnall, 2015; Lumb, 2019). Jednak rola CB u płodów jest kwestionowana, ze względu na ich niezdolność do wytworzenia odruchu skutkującego zmianą ruchów „oddechowych” płodu (Walker, 1984). Długie okresy in utero są bezdechowe u płodu, jednakże u większości gatunków ssaków w drugim trymestrze ciąży pojawiają się rytmiczne skurcze przepony, mięśni międzyżebrowych i mięśni krtani, nazywane ruchami „oddechowymi” płodu (FBM, ang. fetal breathing movements). FBM występują nieregularnie u płodów jagniąt w okresach przypominających fazę snu charakteryzującą się szybkimi ruchami gałek ocznych, a ich funkcja ma istotne znaczenie dla wzrostu płuc płodu (Darnall, 2015). Występowanie wewnątrzmacicznych okresów wydłużonego bezdechu, pomimo aktywności CB, uzasadnia się hamowaniem ośrodka oddechowego pochodzącym z pnia mózgu, prawdopodobnie z regionu w górnobocznym moście, nazywanym „ośrodkową hipoksyczną depresją wentylacyjną” (ang. central hypoxic respiratory depression). Badania Johnsona i Gluckmana (1989) pokazały, że zmiany w tym regionie wycofywały hamowanie FBM wywołane hipoksją, co potwierdzałoby przyjęte założenia (Darnall, 2015; Johnston i Gluckman, 1989; Lumb, 2019).

Wspomniane wcześniej badania reaktywności CB u płodów owiec przeprowadzone przez Blanco i wsp. nie wykazały wrażliwości tych receptorów u noworodków owiec do kilku dni po urodzeniu. Uzyskane wyniki zostały potwierdzone u zdrowych dzieci urodzonych w terminie, u których pod wpływem hiperoksji nie zaobserwowano zmian wentylacji minutowej do 6 h po urodzeniu. Natomiast istotny statystycznie spadek wentylacji minutowej w tych samych warunkach badania zanotowano po 2-6 dniach od narodzenia. Przeprowadzone badania wskazują na niską wrażliwość CHP poddanych hipoksji w momencie narodzin oraz sugerują stopniowe dojrzewanie CHP do poziomu wrażliwości u osób dorosłych. Podejrzewa się, że sygnałem rozpoczynającym proces rozwojowych zmian w funkcjonalności CB po porodzie jest wzrost P_{O_2} we krwi tętniczej noworodka w momencie narodzin. Proces zmian rozwojowych w CB odnoszący się do wzrostu chemowrażliwości w określonym czasie po urodzeniu nazwano „resetowaniem” CB. Nie ma pewności, w jakim czasie resetowanie CB zachodzi u niemowląt,

ponieważ większość badań wykorzystuje model zwierzęcy. Proces ten został natomiast odnotowany u wszystkich zbadanych dotychczas gatunków ssaków (Kim, 2013).

Narodziny poza terminem

Noworodki urodzone przedwcześnie wykazują objawy kliniczne niedojrzałej kontroli oddychania takie jak: wydłużony bezdech z bradykardią i desaturacją lub krótkie przerwy w oddychaniu czy oddychanie periodyczne i przejściową hipoksję (Erickson i wsp., 2021). Dotychczasowe badania na temat przyczyn niedojrzałej kontroli oddychania wskazują na rolę nieprawidłowej aktywności chemoreceptorów centralnych i obwodowych, jak również osłabioną kontrolę nerwową mięśni gładkich górnych dróg oddechowych. Wrażliwość chemoreceptorów centralnych na hiperkapnię jest obniżona, natomiast odpowiedź z CHP cechuje się dwufazowością. Pierwszy etap odpowiedzi to hiperwentylacja, która jednak nie zawsze występuje u niemowląt urodzonych w skrajnie niskim wieku ciążowym. Następnie na skutek ośrodkowego hamowania aktywności CHP występuje depresyjna odpowiedź wentylacyjna, manifestowana głównie przez różne formy bezdechów i ich konsekwencje (Di Fiore i wsp., 2016; Martin i Wilson, 2012). Przerwy w oddychaniu, występujące w skupiskach, wykazujące powtarzający się wzorzec, nazywamy oddychaniem periodycznym (okresowym). Alvaro i wsp. nie odnotowali odpowiedzi dwufazowej u wcześniaków o niskiej masie urodzeniowej, wykazali natomiast drugi etap tej odpowiedzi w postaci spadku HVR (Alvaro i wsp., 1992).

Podejrzewa się, że oscylacje krótkich okresów tachypnoe mogą być związane ze zwiększoną wrażliwością CHP, będącą efektem niskiej tętnicznej P_{O_2} u noworodków. Spoczynkowa wartość P_{O_2} we krwi tętnicznej noworodków sytuuje się w stromej części krzywej wyrażającej zależność wentylacji od P_{O_2} dla osób dorosłych, tak więc małe zmiany P_{O_2} mogą ulegać nadmiernej kompensacji przez CHP. Potwierdza to przypuszczenia większego udziału CHP w kontroli oddychania u noworodków w porównaniu do osób dorosłych (Al-Matary i wsp., 2004; Erickson i wsp., 2021). W kontraście do tych spekulacji pozostają badania Lemke i wsp., gdzie wykazano znaczący spadek HVR u przedwcześnie urodzonych noworodków w porównaniu z grupą kontrolną (Lemke i wsp., 1996). Porównywalne wyniki odnotowali również Calder i wsp., uzyskując znaczące różnice we wzorze oddechowym pomiędzy wcześniakami a grupą kontrolną (Calder i wsp., 1994). Ponadto obniżone HVR wykryto u przedwcześnie urodzonych dorosłych (Bates i wsp., 2014; Debevec i wsp., 2019; Narang i wsp., 2022).

Narodziny po terminie (≥ 41 tydzień ciąży) wiążą się z ryzykiem wystąpienia licznych powikłań ciążowych. Niewiele jednak wiadomo na temat funkcji CHP u płodów w przenoszonych ciąży i noworodków urodzonych po terminie. Późna przenoszona ciąża charakteryzuje się

dużym prawdopodobieństwem wystąpienia OSA, narażając płód na występowanie bezdechów u matki. Badania oparte na modelu zwierzęcym wykazały, że poddane przejściowej hipoksji płody samców myszy w życiu dorosłym cierpią na liczne zaburzenia metaboliczne (Chantry i Lopez, 2011; Khalyfa i wsp., 2017). Wpływ przejściowej hipoksji na funkcję chemoreceptorów u płodów i noworodków zostanie opisany w podrozdziale „Punktacja w skali Apgar”.

Literatura dotycząca związku przedwczesnego lub opóźnionego terminu narodzin z chemowrażliwością osób dorosłych jest nieliczna i kreuje niejasny obraz wyników dotyczący osób narodzonych po terminie. Jednak przeważające w dostępnej literaturze doniesienia pokazują osłabioną odpowiedź z CHP u osób przedwcześnie urodzonych (Alvaro i wsp., 1992; Bates i wsp., 2014; Calder i wsp., 1994; Debevec i wsp., 2019; Lemke i wsp., 1996; Narang i wsp., 2022) i takie wyniki spodziewamy się uzyskać w niniejszej pracy.

Masa urodzeniowa i długość noworodka

Niską masę urodzeniową w stosunku do wieku ciążowego wiąże się z insulinoopornością, nadciśnieniem tętniczym, podwyższoną śmiertelnością z powodu chorób sercowo-naczyniowych czy z występowaniem dysfunkcji układu oddechowego. Podejrzewa się, że mechanizmy prowadzące do uzyskania niskiej masy urodzeniowej mają początek w pewnym krytycznym okresie rozwoju płodu, który warunkuje trwałe zmiany metaboliczne. Wielkość płodu, mniejszą niż podają standardy określające potencjał wzrostu dla rasy i płci płodu, nazwano ograniczeniem wzrostu wewnątrzmacicznego (IUGR, ang. intrauterine growth restriction). Etiologia IUGR może być związana z wieloma czynnikami. Wśród nich najczęściej wskazywane są: niewydolność łożyska, czynniki genetyczne oraz infekcje wewnątrzmaciczne, które w konsekwencji skutkują przedłużającym się zmniejszeniem podaży tlenu i związków odżywczych podczas życia płodowego. Niewydolność łożyska jest zazwyczaj wiązana ze słabym przyrostem masy ciała w trzecim trymestrze ciąży, skutkując zmniejszonym obwodem brzucha przy prawidłowych pozostałych wymiarach płodu w badaniu ultrasonograficznym. Natomiast czynniki genetyczne czy infekcje mogą prowadzić do ograniczenia rozwoju płodu już we wczesnych etapach ciąży, skutkując spadkiem wymiarów płodu (wymiar dwuciemienny głowy płodu, obwód głowy, obwód brzucha i długość kości udowej) w badaniu ultrasonograficznym (Boguszewski i wsp., 2004; Sharma i wsp., 2016).

Nieliczne dane dotyczące modeli zwierzęcych pokazują zmienioną funkcję CHP we wczesnym okresie poporodowym u zwierząt o niskiej masie urodzeniowej. W badaniach Har-

dinga i wsp. jagnięta urodzone w terminie o niskiej masie urodzeniowej zostały poddane postępującej hipoksji i hiperkapnii. Zauważono, że wynikający z „resetowania” funkcji CHP po urodzeniu stopniowy wzrost odpowiedzi wentylacyjnej na hipoksję nie występuje lub jest obniżony u jagnięt o niskiej masie urodzeniowej w porównaniu do grupy kontrolnej. Odpowiedź na hiperkapnię nie różniła się w obydwu grupach (Harding i wsp., 2000). Wyniki te zostały potwierdzone przez inne badania wykorzystujące model zwierzęcy (Liu i wsp., 2000; Moss i wsp., 1996). Dowiedziono również, że ryzyko zespołu nagłej śmierci niemowląt (SIDS, ang. sudden infant death syndrome) jest większe u noworodków o niskiej masie urodzeniowej, co sugeruje, że mechanizmy kontroli oddychania mogą być u nich upośledzone (Gauda i wsp., 2007; Porzionato i wsp., 2018). Wydaje się więc, iż poporodowe dojrzewanie odruchu z CHP może być dotknięte prenatalnymi mechanizmami prowadzącymi do powstania niskiej masy urodzeniowej (Moss i wsp., 1996).

Przypuszcza się, że niska masa urodzeniowa może być skorelowana z podwyższoną aktywnością współczulną w życiu dorosłym. Przeprowadzono rejestrację spoczynkowej aktywności współczulnej w nerwie strzałkowym (techniką mikroneurografii) u 20 zdrowych dorosłych o niskiej masie urodzeniowej (Boguszewski i wsp., 2004). W grupie badanej MSNA była podwyższona i odwrotnie skorelowana z masą urodzeniową. Badania na embrionach kurcząt o niskiej masie urodzeniowej poddanych hipoksji pokazały zwiększenie MSNA, skutkując wzmożoną wazokonstrykcją naczyń krwionośnych w odruchu z CHP (Tintu i wsp., 2007). Jak wcześniej wspomniano, podwyższone MSNA może być związane z nadaktywnością CHP (Ferguson i wsp., 1990; Leimbach i wsp., 1986; Narkiewicz i wsp., 1999a), co pozwala podejrzewać, iż osoby o niskiej masie urodzeniowej będą charakteryzowały się wysoką chemowrażliwością. Jednak, mając na uwadze liczne rozbieżności w rezultatach badań, nie wyłania się tutaj jednolity obraz wyników, jakiego moglibyśmy się spodziewać w niniejszej pracy.

Poród naturalny i cięcie cesarskie

Rosnąca liczba wskazań medycznych oraz próśb kobiet w ciąży przyczynia się do coraz częstszego zakończenia porodu drogą cięcia cesarskiego. Niewątpliwie wykonanie cięcia cesarskiego zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia niedotlenienia wewnątrzmacicznego oraz urazów w czasie porodu. Z drugiej strony niesie ryzyko niewydolności oddechowej płodu oraz nadciśnienia płucnego. Ostateczny efekt wpływu porodu drogą cięcia cesarskiego na matkę i dziecko będzie wypadkową wielu czynników, wśród których istotnym wydaje się rodzaj znieczulenia podczas wykonywanego zabiegu.

Najpowszechniejszym znieczuleniem podczas cięcia cesarskiego jest blokada centralna techniką znieczulenia podpajęczynówkowego (podrozdział „Znieczulenie matki przy porodzie”). Częstym powikłaniem tego rodzaju znieczulenia jest spadek ciśnienia tętniczego spowodowany blokadą przedzwojową układu współczulnego, mogący prowadzić do spadku perfuzji łożyska, a tym samym do niedotlenienia (Dick, 1995; Lah, 1990). Próba oceny wpływu hipoksji na chemowrażliwość noworodka została zawarta w podrozdziale 4.3.5. Natomiast potencjalny związek porodu drogą cięcia cesarskiego z wielkością chemowrażliwości noworodka i osoby dorosłej pozostaje nieznanymi.

Punktacja w skali Apgar

Skala Apgar opracowana przez doktor Virginię Apgar w 1952 roku stanowi system punktacji służący do oceny stanu klinicznego noworodka. Składowe punktacji Apgar to 5 parametrów określanych w 1., 3., 5. i 10. minucie życia. Ocenie podlegają następujące komponenty: 1) HR; 2) oddychanie; 3) napięcie mięśni; 4) odruchy; 5) zabarwienie skóry (Cnattingius i wsp., 2017; Watterberg i wsp., 2015). Wymienionym parametrom przypisuje się od 0-2 punktów i na ich podstawie ocenia się stan noworodka. Noworodek może otrzymać od 0 do 10 punktów [0-3 punkty – ocena zła (ciężka zamartwica); 4-6 – ocena średnia; 7-10 – stan dobry] (Casey i wsp., 2001; Przedpełska-Winiarczyk i Kułak, 2011).

Trwa polemika na temat znaczenia diagnostycznego i prognostycznego skali Apgar. Badania populacyjne potwierdziły, że wynik Apgar wynoszący od 0-3 punktów w 5. minucie życia jest niekorzystnym prognostą śmiertelności noworodków; jednak takiej korelacji nie odnotowano przy tej samej wartości skali Apgar w 1. minucie życia. Uwzględniając wiek ciąży, wykazano, że wynik Apgar był silniejszym predyktorem śmierci wcześniaków niż noworodków urodzonych o czasie (Cnattingius i wsp., 2017; Watterberg i wsp., 2015).

Zwiększone ryzyko rozwoju dysfunkcji oddychania u noworodków, a także porażenia mózgowego, są również związane z niskimi wynikami punktacji skali Apgar w dużych populacjach, choć nie rzutują na wystąpienie indywidualnego schorzenia neurologicznego (Watterberg i wsp., 2015).

Obniżona punktacja w skali Apgar wskazuje na narażenie noworodka na niedotlenienie w okresie okołoporodowym. Przypuszcza się, że hipoksja powoduje zmniejszenie rezerw antyoksydantów oraz utrzymujący się wzrost poziomu reaktywnych form tlenu biorących udział w pobudzaniu CB oraz wzroście wydzielania katecholamin. Ponadto w odpowiedzi na hipoksję w życiu płodowym przepływ krwi jest przekierowany z krążenia obwodowego do najważniej-

szych narządów takich jak mózg i serce. Centralizacja krążenia wspomagana jest przez wazokonstrykcję naczyń będącą efektem wzrostu aktywności CHP. Podejrzewa się więc, iż stres tlenowy może prowadzić do nieprawidłowego rozwoju i funkcjonowania CHP (Cargill i wsp., 2020; Peng i wsp., 2004; Sinharay i wsp., 2017). Nie ma jednak pewności co do rezultatów wpływu hipoksji okołoporodowej na chemowrażliwość noworodka i ich implikacji w życiu dorosłym, ponieważ wyniki badań różnią się między sobą. Badania Sterni i wsp. wykazały zaburzenia w dojrzewaniu CB nowonarodzonych szczurów, będące efektem przewlekłej hipoksji, a skutkujące zmniejszoną odpowiedzią na niedotlenienie. Podobne wyniki uzyskano w innych badaniach na noworodkach owiec i szczurów po ekspozycji na przewlekłą hipoksję. Osłabiona HVR noworodków szczurów na bodziec hipoksyczny nie została wykazana u osobników dorosłych, reagujących zwiększeniem wentylacji w odpowiedzi na przewlekłą hipoksję, widocznym w warunkach aklimatyzacji. Przypuszcza się więc, że zmiany HVR noworodków są specyficzne dla rozwoju – jest to tzw. „okres krytyczny”, o nieustalonej jeszcze definicji (Bavis, 2005; Niuri i Prabhakar, 2013; Sterni i wsp., 1999). Jednakże w opozycji znalazła się grupa eksperymentów wykorzystująca model zwierzęcy i ekspozycję na przerywaną hipoksję. W eksperymentach Penga i wsp. noworodki szczurów ekspozowano na przerywaną hipoksję (9 epizodów/godzinę, 8h/dobę), odnotowując wzmocnioną HVR. Zauważono również różnicę pomiędzy reakcją noworodków i osobników dorosłych, ponieważ noworodki wymagały znacznie mniejszej liczby ekspozycji na hipoksję w porównaniu do osobników dorosłych, aby wywołać wzmocnioną HVR, co wydaje się świadczyć o ich większej wrażliwości. Zwiększoną odpowiedź z CHP odnotowano również w innych badaniach na szczurach, jak również u noworodków cierpiących na bezdech senny w porównaniu do grupy kontrolnej noworodków zdrowych (Niuri i Prabhakar, 2013; Peng i wsp., 2004). Eksperymenty Mortola i wsp. wykazały, że szczury narażone na hipoksję od pierwszych dni życia, przeniesione po czasie 1 tygodnia do warunków normoksycznych, reagowały hierwentylacją utrzymującą się 6-7 tygodni, czego w podobnych warunkach nie uzyskano u owiec (Bavis, 2005; Rezzonico i Mortola, 1989). Sprzeczne rezultaty dotychczasowych badań nie ukazują spójnego obrazu związku hipoksji okołoporodowej (mającej swoje odzwierciedlenie w punktacji w skali Apgar) z chemowrażliwością, jakiego moglibyśmy się spodziewać w wynikach niniejszej pracy.

Znieczulenie matki przy porodzie

Trwają prace nad metodami łagodzenia bólu porodowego. W praktyce klinicznej wykorzystuje się różnego rodzaju środki farmakologiczne stosowane jako znieczulenie ogólne lub techniki znieczulenia przewodowego nazywane anestetykami. Pierwsze próby zastosowania

znieczulenia ogólnego przy porodzie dotyczyły inhalacji eterem dietylowym, a wkrótce potem innymi środkami, takimi jak chloroform i halotan. Jednak szybko zauważono, że nie są one obojętne dla zdrowia matki i dziecka, a ich działanie jest zależne od rodzaju zastosowanej substancji. Znanym skutkiem ubocznym stosowania środków znieczulających o charakterze ogólnym jest depresja oddechowa, będąca skutkiem działania anestetyków na wielu poziomach w obrębie układu oddechowego, w tym na poziomie CB. Zauważono zniesienie lub znaczne obniżenie odpowiedzi wentylacyjnej na ostrą hipoksję po zastosowaniu lotnych środków znieczulających, która w tym przypadku poprzez hamujący wpływ na pień mózgu wywołuje depresję oddechową. U ludzi zastosowanie anestetyków w małych dawkach 0,1-0,2 minimalnego stężenia pęcherzykowego (MAC, ang. minimal alveolar concentration) zmniejsza o połowę odpowiedź wentylacyjną na hipoksję. Najprawdopodobniej lotne środki znieczulające oddziałują na kanał potasowy w komórce kłębkowej typu I CB (Piit, 2002; Piit i O'Gallagher, 2008).

Dożylny środek znieczulający propofol również obniża odpowiedź wentylacyjną na hipoksję u ludzi. Mechanizm jego działania nie jest do końca wyjaśniony, jednak badania wykorzystujące model zwierzęcy dają podstawy do przypuszczeń, że przyczynia się do hamowania transmisji synaptycznej w synapsie komórek kłębkowych (Jonsson i wsp., 2005).

Techniki znieczulenia przewodowego uważa się za dające najlepsze efekty i najbezpieczniejsze sposoby analgezji porodu. Wśród nich obecnie najczęściej wykonywane jest znieczulenie zewnątrzoponowe (Kruszyński, 2013). Saito i wsp. wykazali obniżenie odpowiedzi wentylacyjnej na hipoksję u pacjentów znieczulonych zewnątrzoponowo morfiną, natomiast nie wykazano tego efektu przy znieczuleniu zewnątrzoponowym lidokainą (Saito i wsp., 1993).

Wiele trudności przynosi poznanie wpływu środków znieczulających na kondycję i zdrowie noworodka. Ocena stanu dziecka musi być starannie przeprowadzona ze względu na konieczność uwzględnienia licznych czynników, które mogą modyfikować rezultaty badań. Ważnymi czynnikami są warunki porodu: występowanie komplikacji, rodzaj i dawka użytego anestetyka czy konsekwencje stresu matki. Wiadome jest, że środki znieczulające stosowane do znieczulenia ogólnego przenikają przez łożysko i mogą pogorszyć stan jego perfuzji, narażając płód na hipoksję (Reynolds i Seed, 2005). Zauważono, iż anestezja opioidowa jest związana ze zmianami zmienności rytmu serca oraz zaburzeniami gospodarki kwasowo-zasadowej płodu (Liu i wsp., 2000). Pomimo niskich dawek środki znieczulające zewnątrzoponowo również mogą przechodzić przez łożysko. Badania kohortowe pokazały niekorzystny wpływ anestezji zewnątrzoponowej na stan noworodków. Obniżoną punktację w skali Apgar zarówno w 1. jak i w 5. minucie po urodzeniu zaobserwowano w grupie dzieci, których matki zostały znie-

czulone zewnątrzoponowo w porównaniu do grupy kontrolnej (Liu i Wang, 2020). Wśród noworodków, których matki znieczulono zewnątrzoponowo, znalazło się również więcej dzieci wymagających resuscytacji i hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii noworodkowej (Dick, 1995; Liu i Wang, 2020).

Brakuje danych na temat wpływu środków znieczulających na chemowrażliwość płodu i noworodka, a także ich potencjalnych implikacji w życiu dorosłym. Jednak ze względu na potencjalne mechanizmy działania podawanych do znieczulenia leków oraz efektów ubocznych obserwowanych u płodów i noworodków wnioskujemy, iż prawdopodobne jest występowanie takich zależności.

4. Czynniki behawioralne

Palenie papierosów

Palenie tytoniu powoduje złożone, niekorzystne konsekwencje zdrowotne, a wśród nich silne uzależnienia, choroby układu krążenia i układu oddechowego w tym wiele rodzajów nowotworów (Herman i Tarran, 2020). Przewiduje się, że palenie papierosów będzie przyczyną około miliarda zgonów na świecie w bieżącym stuleciu, o ile nie zostaną podjęte środki prewencyjne (Frieden i Bloomberg, 2007).

Szacuje się, że dym tytoniowy zawiera około 2000 potencjalnie szkodliwych substancji o różnym charakterze fizycznym: gazowych, zawieszonych i smolistych. Faza gazowa zawiera toksyczne składniki, takie jak: tlenek węgla (stężenie 1-5%), wysokie stężenia tlenku azotu oraz śladowe stężenia dwutlenku azotu, a także: cyjanowodór, cyjan, aldehydy, ketony, nitrozaminy oraz wielopierścieniowe węglowodany aromatyczne. W fazie zawieszonej występują woda, nikotyna i substancje smoliste. Wśród wskazanych substancji nikotyna – uzależniający alkaloid pochodzenia roślinnego – jest uznawana za główny czynnik odpowiedzialny za konsekwencje sercowo-naczyniowe i oddechowe palenia papierosów (Argacha i wsp., 2008; Lumb, 2019).

Efekty hemodynamiczne działania nikotyny

Działanie nikotyny spowodowane jest aktywacją nikotynowych receptorów cholinergicznych (nAChR,- ang. nicotinic acetylcholine receptors) w układzie autonomicznym należących do bramkowanych ligandem kanałów jonowych, których aktywacja prowadzi do przej-

ściowej zmiany przepuszczalności błony dla jonów oraz powstania błonowego potencjału depolaryzującego. nAChR występujące w dwóch podklasach: receptory nikotynowe typu mięśniowego charakterystyczne dla układu somatycznego oraz receptory cholinergiczne w zwojach autonomicznych, różnią się między sobą składem podjednostek białkowych oraz rodzajem antagonisty (Haass i Kübler, 1997).

Na podstawie związku wykazanego pomiędzy stężeniem nikotyny w osoczu a efektami sercowo-naczyniowymi podczas palenia tytoniu uznano jej kluczową rolę w wywoływaniu efektów palenia ze strony układu autonomicznego. Ostre efekty sercowe i hemodynamiczne zaobserwowane u osób niepalących po ekspozycji na nikotynę, takie jak wzrost HR i BP, wystąpiły niezależnie od rodzaju wykorzystanego tytoniu (papierosy, tytoń bezdymny, guma) i zostały potwierdzone przy wlewie dożylnym nikotyny (Argacha i wsp., 2008; Haass i Kübler, 1997).

Zaobserwowano znaczne zwiększenie stężenia epinefryny i norepinefryny w osoczu u zdrowych niepalących osób po wypaleniu nawet jednego papierosa, potwierdzając hipotezę mówiącą, że mechanizm stymulacji współczulnej wywołanej przez palenie polega na torowaniu uwalniania katecholamin przez zazwojowe współczulne zakończenia nerwowe (Grassi i wsp., 1994).

Związek pomiędzy paleniem papierosów, a chemowrażliwością

Związek palenia papierosów z chemowrażliwością osób dorosłych pozostaje niejasny. Panuje zgodność co do ostrej stymulacji wentylacji przez dym papierosowy, która może maskować długotrwały efekt wpływu palenia na czułość CHP (Hildebrit i wsp., 2016). Zaobserwowano, że długotrwałe narażenie na nikotynę prowadzi do obniżenia chemowrażliwości u młodych palaczy, skutkując częściową lub całkowitą dezaktywacją cholinergicznych receptorów nikotynowych. Badania Hildenbrita i wsp. wykazały niższą HVR u palaczy abstynentów z dłuższą niż ośmioletnią historią palenia niż u osób niepalących. W wyniku ponownego narażenia na dym papierosowy zaobserwowano wzrost HVR u byłych palaczy, ilustrujący ostrą reakcję oddechową w odpowiedzi na nikotynę (Argacha i wsp., 2008; Hildebrit i wsp., 2016).

Podjęto próby wyjaśnienia mechanizmów leżących u podstaw ostrej stymulacji odruchu z CHP przez nikotynę, przeprowadzając eksperymenty wykorzystujące model zwierzęcy. Doniesienia naukowe wskazują na błonę komórek kłębkowych typu I jako miejsca lokalizacji cholinergicznych receptorów nikotynowych w CB, których rola fizjologiczna nie została całkowicie wyjaśniona. Uważa się, że aktywacja cholinergicznych receptorów nikotynowych, w odpo-

wiedzi na bodziec hipoksyczny, zwiększa napływ jonów wapnia do komórki typu I, intensyfikując uwalnianie neurotransmiterów pobudzających w synapsie chemoreceptorowej takich jak adenylozotrójfosforan (ATP, ang. adenosine triphosphate) i adenozyne. Sugeruje się również, że cholinergiczne receptory nikotynowe mogą być pobudzane przez egzogenną nikotynę, dając efekt wzmacniający wentylację (Conde i Monteiro, 2006; Kåhlin i wsp., 2010).

Trwają badania dotyczące wpływu przewlekłej ekspozycji na nikotynę na nAChR. Na podstawie eksperymentów z wykorzystaniem układu ekspresji heterologicznych genów nAChR w ludzkich komórkach nabłonkowych zaobserwowano swoistą utratę funkcji receptorów zależną od czasu trwania ekspozycji na nikotynę i podtypu nAChR. Proces ten nazwano „desensytyzacją”, „trwałą inaktywacją” lub „regulacją receptorów w dół” (Gentry i wsp., 2003). Jednocześnie część badań wskazuje na efekt przeciwny tj. „regulację receptorów w górę”, której mechanizmy pozostają niejasne, a efekty „in vivo” wydają się mieć mniejsze znaczenie niż efekt desensytyzacji nAChR (Lukas, 2002).

Trening

Dostępność prac dotyczących wpływu długotrwałego treningu na chemowrażliwość u osób zdrowych jest mocno ograniczona. Zauważono pozytywny wpływ treningu wytrzymałościowego na kondycję osób ze schorzeniami o podłożu współczulnym, związanym z nadwrażliwością odruchu z CHP (podrozdział „Nadaktywność chemoreceptorów obwodowych”). Pacjenci chorujący na OSA, trenujący przez okres 9 miesięcy, uzyskali poprawę funkcji autonomicznej serca (oceniając na podstawie zmienności rytmu serca) korelującą ze zmniejszeniem nasilenia bezdechu podczas snu (Berger i wsp., 2019; Miller i wsp., 2017). Ponadto badania Maki-Nuns i wsp. pokazały redukcję odruchu z CHP oraz chemoreceptorów centralnych na skutek czteromiesięcznej diety i treningu u pacjentów z OSA (również powiązanej z polepszeniem wzorca oddechowego podczas snu). Natomiast korzyści płynące z poprawy funkcji układu krążenia na skutek treningu u osób z nadciśnieniem tętniczym obejmowały znaczne zmniejszenie spoczynkowego BP (niewielki spadek zaobserwowano również w grupie kontrolnej wśród osób zdrowych), oporu naczyniowego oraz poziomu norepinefryny w osoczu (Cornelissen i Fagard, 2005). Doniesienia te zostały potwierdzone w badaniach Izdebskiej i wsp, gdzie zauważono, iż normalizacji ciśnienia krwi u osób z łagodnym nadciśnieniem tętniczym, po 3 miesiącach treningu wysiłkowego, towarzyszyło osłabienie wrażliwości odruchu z CHP (Izdebska i wsp., 1999). Również zespół Miller podjął się wyjaśnienia korzystnego wpływu treningu na

funkcję układu krążenia. Zdrowe, młode osoby poddano 8-tygodniowemu treningowi wytrzymałościowemu (bieganie 4/tydzień). Pomiary aktywności CHP oraz SBP pokazały niższą wrażliwość odruchu z CHP na przejściową hipoksję w stosunku do grupy kontrolnej, a także zmniejszenie spoczynkowego SBP (Miller i wsp., 2017). Z kolei wcześniejsze badania Katayama i wsp. dały wyniki w postaci zmniejszenia HVR po dwutygodniowym treningu wytrzymałościowym (5/tydzień) (Katayama i wsp., 1999).

Trening wysiłkowy jest sugerowany jako uzupełnienie terapii farmakologicznej u pacjentów z HF ze względu na korzyści wynikające z poprawy funkcji autonomicznych skorelowanych z częściowym przywróceniem prawidłowej aktywności odruchu z CHP (Irade i wsp., 2018; Stickli i Miller, 2008). Badania oparte na modelu zwierzęcym zademonstrowały zahamowanie wzrostu aktywności CB oraz normalizację RSNA u królików z niewydolnością serca po 5 tygodniach ćwiczeń na bieżni (Li i wsp., 2008). Trening fizyczny poprawił również upośledzony na skutek cukrzycy indukowanej streptozotocyną odruch z CHP u szczurów trenujących na bieżni (Harthmann i wsp., 2007).

Przypuszcza się, że trening poprawia funkcję autonomiczną m.in. przez zwiększenie aktywności antyoksydacyjnej. Stres oksydacyjny powstały na skutek wysiłku fizycznego aktywuje ważne szlaki sygnałowe prowadzące do zwiększenia poziomu enzymów antyoksydacyjnych (Gomez-Cabrera i wsp., 2008). Wzmożenie stresu oksydacyjnego w CB i pniu mózgu może modyfikować odruchy autonomiczne (Miller i wsp., 2017).

Podsumowanie

Zestaw czynników analizowanych w naszym projekcie badawczym stanowi zbiór stosunkowo łatwo dostępnych danych, uzyskanych prostymi, nieinwazyjnymi metodami eksperymentalnymi lub standardowo uwzględnianymi w dokumentacji medycznej. Wśród branż pod uwagę czynników znalazły się takie, których wpływ na chemowrażliwość nie jest jasny ze względu na brak lub nieliczne doniesienia literaturowe czy rozbieżne rezultaty badań. Jednak mechanizmy związane z tymi czynnikami dają podstawy do tego, aby doszukiwać się takich zależności. Przykładowo brakuje literatury pokazującej zależność pomiędzy punktami w skali Apgar a chemowrażliwością, mimo to związek skali Apgar z niedotlenieniem płodu potencjalnie determinującym dojrzewanie CB pozwala przypuszczać, iż istnienie takiej zależności jest prawdopodobne (Cargill i wsp., 2020; Peng i wsp., 2004; Sinharay i wsp., 2017). Również

wpływ palenia papierosów na chemowrażliwość jest skąpo przedstawiony w literaturze naukowej, jednak obecność cholinergicznym receptorów nikotynowych na błonie komórek kłębkowych typu I – skłania do podejrzeń, iż taki związek może występować (Conde i Monteiro, 2006; Kåhlin i wsp., 2010).

Dodatkowo, zaplanowana w niniejszym projekcie analiza statystyczna obejmuje wykorzystanie stosunkowo zaawansowanych technik tworzenia wieloczynnikowych modeli predykcyjnych. Modele takie mogą być oparte o pewne „klastry” zmiennych, przy czym zmienne współtworzące dany „klaster” nie muszą być skorelowane ze zmienną objaśnianą w analizach jednoczynnikowych.

III. Cele i założenia pracy

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.

IV. Materiały i metody

A. Grupa badana

Badanie zostało wykonane w Zakładzie Fizjologii Katedry Fizjologii i Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Kryteria włączenia do badania były następujące: 1) wiek: >18 lat, 2) uzyskanie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu. Przyjęto następujące kryteria wyłączenia: 1) występowanie chorób przewlekłych o potwierdzonym wpływie na czynność układu sercowo-naczyniowego, oddechowego lub nerwowego, a w szczególności na odruchową regulację autonomiczną w układzie krążenia, 2) występowanie chorób ostrych w okresie miesiąca przed włączeniem do badania, 3) ciąża, 4) brak świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu.

Zgodę na przeprowadzenie badania udzieliła Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu (opinia Komisji Bioetycznej nr 137/2019 z dnia 28 lutego 2019 r.; rozdział „Załączniki”).

Grupę badaną rekrutowano wśród studentów Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Kwalifikacja do badań została przeprowadzona między marcem 2019 roku a styczniem 2020 roku. Studenci zapoznani z tematyką, procedurą i celem badania zgłaszali dobrowolną chęć udziału w projekcie badawczym. Rekrutacja osób badanych miała charakter ciągły i była realizowana równolegle z samymi badaniami, wykonywanymi w Pracowni Badań Odruchów Krążeniowo- Oddechowych Zakładu Fizjologii.

B. Schemat badania

Badanie obejmowało następujące czynności:

- **Ankieta** (rozdział „Załączniki”) dotycząca czynników antropometrycznych, behawioralnych i okołoporodowych. Czynniki behawioralne obejmowały informacje dotyczące palenia tytoniu oraz intensywności aktywności fizycznej. Natomiast czynniki okołoporodowe dotyczyły informacji takich jak: rodzaj porodu (naturalny/cięcie cesarskie), termin

porodu, rodzaj znieczulenia matki podczas porodu (brak znieczulania/znieczulenie podoponowe/znieczulenie ogólne), masa urodzeniowa i długość dziecka, liczba punktów w skali Apgar, powikłania okołoporodowe, kondycja zdrowotna dziecka. Kwestionariusz uwzględniał również podstawowe dane antropometryczne osoby badanej na dzień badania, takie jak: wysokość ciała (cm), masa ciała (kg) oraz wskaźnik masy ciała (BMI - ang. body mass index) obliczany według wzoru: $[\text{masa ciała w kg}] / [\text{wysokość ciała w m}]^2$. Wszystkie czynniki zostały uwzględnione w ankiecie ze względu na ich potencjalny wpływ na kształtowanie chemowrażliwości u osób zdrowych i będą rozpatrywane w tym kontekście (Aitken i wsp., 1986; Andrade i wsp., 2018; Argacha i wsp., 2008; Boguszewski i wsp., 2004; Erickson i wsp., 2021; Fernández i wsp., 2002; Khalyfa i wsp., 2017; Kronenberg i Drage, 1973; Messenger i wsp., 2012; Miller i wsp., 2017; Nanduri i Prabhakar, 2013; Narkiewicz i wsp., 1999b; Pandit, 2002; Peng i wsp., 2004; Townsend i wsp., 2002).

a) **Ocena wrażliwości baroreceptorów tętnicznych**

b) **Ocena wrażliwości chemoreceptorów obwodowych:**

- w warunkach swobodnego oddychania,
- w warunkach kontrolowanego oddychania.

Badania zostały przeprowadzone w relatywnie podobnych warunkach fizycznych (temperatura około 23 stopni Celsjusza, pomieszczenie przyciemnione i wyciszone). Podczas badania w pomieszczeniu przebywała osoba badana oraz osoba przeprowadzająca badanie. Poszczególne etapy badania zostały przedstawione na Rycinie 1.

Rycina 1. Schemat przebiegu badania fizjologicznego.

Rodzaj testu fizjologicznego	Zapis spoczynkowy	Metoda przejściowej hipoksji	
		Oddychanie swobodne	Kontrolowane oddychanie
Czas trwania testu	~ 10 min.	~ 30 min.	~ 30 min.
Używana aparatura i rejestrowane parametry fizjologiczne	Monitor Nexfin: parametry hemodynamiczne Wzmacniacz sygnałów biologicznych BioAmp: EKG Przeływomierz: parametry wentylacyjne Pulsoksymetr: saturacja krwi		
Analizowane parametry fizjologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • spoczynkowe parametry hemodynamiczne • wrażliwość baroreceptorów tętniczych (metoda sekwencyjna) 	<ul style="list-style-type: none"> • wrażliwość chemoreceptorów obwodowych podczas oddychania swobodnego 	<ul style="list-style-type: none"> • wrażliwość chemoreceptorów obwodowych podczas kontrolowanego oddychania (test kontrolowanego oddychania)

1. Spoczynkowe parametry hemodynamiczne

Podczas 10-minutowego zapisu spoczynkowego rejestrowano następujące parametry hemodynamiczne: częstość akcji serca (HR, ang. heart rate, uderzeń/min), ciśnienie tętnicze skurczowe (SBP, ang. systolic blood pressure, mmHg), średnie ciśnienie tętnicze (MAP, ang. mean arterial pressure, mmHg), objętość wyrzutowa (SV, ang. stroke volume, mL/skurcz) i opór obwodowy (SVR, ang. systemic vascular resistance, $\text{dyn} \times \text{s}/\text{cm}^5$). Pomiary zostały wykonane przy pomocy nieinwazyjnego monitora Nexfin (Edwards Medical, USA). Mankiet pomiarowy umieszczony na palcu ręki osoby badanej rejestruje falę ciśnienia krwi w płacu i na jej podstawie szacuje ciśnienie tętnicze na wysokości tętnicy ramiennej i aorty, uwzględniając korektę bazującą na algorytmach kalibracji dynamicznej (Physiocal) i hydrostatycznej (moduł HRS). Detektor umieszczony w mankiecie wykrywa zmiany objętości krwi tętniczej w palcu, dostosowując stopień ucisku przez mankiet w taki sposób, aby ciśnienie w mankiecie odpowiadało ciśnieniu tętniczemu. Metoda pomiaru ciśnienia krwi za pomocą mankieta umieszczonego

na palcu (ang. volume-clamp technique) została opisana po raz pierwszy przez czeskiego fizjologa Jana Penaza (1973). Nexfin szacuje pozostałe parametry hemodynamiczne na podstawie ciągle monitorowanego ciśnienia tętniczego wykorzystując metodę CO-TREK opierającą się na fizjologicznym modelu Windkessela określającego obciążenie następcze. Metody CO-TREK bazują najczęściej na hemodynamicznej wersji prawa Ohma dzięki któremu znając impedancję wejściową tętnicy (z modelu Windkessela) oraz ciśnienie tętnicze można obliczyć przepływ krwi (Wesseling i wsp., 1993).

2. Badanie wrażliwości baroreceptorów tętniczych

Metoda sekwencyjna (BRS - Seq, ang. baroreflex sensitivity–sequence method, ms/mmHg) to standardowa, nieinwazyjna metoda pomiaru wrażliwości baroreceptorów tętniczych bazująca na analizie sekwencji co najmniej trzech kolejnych cykli pracy serca, uzyskanych z ciągłego zapisu EKG i BP. Do analizy wykorzystano pięciominutowe fragmenty wyodrębnione z zapisu spoczynkowego zarejestrowanego przez monitor Nexfin. W metodzie tej interpretuje się zależność pomiędzy narastającymi/malejącymi „rampami” SBP i związanymi z nimi zmianami długości odstępu R-R (PI, ang. pulse interval). Analiza uwzględnia wspomniane rosnące lub malejące sekwencje w których bezwzględna zmiana pomiędzy kolejnymi uderzeniami serca wynosiła ≥ 1 mmHg dla SBP i ≥ 4 ms dla PI. Liniową zależność zmian SBP oraz PI przedstawiają wykreślone proste regresji. Wrażliwość odruchu inicjowanego w baroreceptorach tętniczych uzyskujemy wyznaczając współczynnik regresji dla każdej sekwencji cyklu pracy serca. Współczynnik regresji utożsamiany jest z kątem nachylenia linii regresji względem osi X. Uśrednienie współczynników regresji dla wszystkich uwzględnionych sekwencji odpowiada BRS-Seq (Di Rienzo i wsp., 2001; La Rovere i wsp., 2008; Parati i wsp., 2000; Pinna i wsp., 2015).

3. Badanie wrażliwości chemoreceptorów obwodowych

a. Oddychanie swobodne

Metoda przejściowej hipoksji (ang. transient hypoxia method) jest konwencjonalnie stosowaną metodą pomiaru wrażliwości CHP (Chua i wsp., 1996; Edelman i wsp., 1973; Keir i wsp., 2020; Niewiński i wsp., 2013a). Protokół badania opiera się na podaniach czystego azotu (od 2 do 8 oddechów) i wynikających z nich nagłych spadków saturacji krwi tętniczej (w zakresie 70-90% SpO₂). Rezultatem tych działań jest zapoczątkowana w CHP odpowiedź oddechowa, sercowa oraz hemodynamiczna opisana w części pierwszej niniejszej pracy. Przywrócenie spoczynkowych parametrów fizjologicznych zapewniają ≥ 3 minutowe przerwy, pomiędzy krótkotrwałymi okresami ekspozycji na czysty azot, w czasie których osoba badana oddycha powietrzem z pomieszczenia, zwanym powietrzem bazowym.

Osobie badanej, ułożonej w pozycji leżącej, nakładano na twarz silikonową, ściśle dopasowaną maskę (V2, Hans Rudolph, Inc., Shawnee, KS, USA). Rejestrację parametrów wentylacyjnych: częstości oddechów (BR, ang. breathing rate, oddechów/min.) objętości oddechowej (V_T, ang. tidal volume, L) i chwilowej wentylacji minutowej (MV, ang. instantaneous minute ventilation, L/min.) wykonywano dzięki zaopatrzeniu ramienia wdechowego obwodu w przepływomierz 1000 L min⁻¹ (MLT3000L, ADInstruments) połączony z pneumatometrem (FE141 Spirometer; ADInstruments). Ramię wdechowe obwodu było zaopatrzone również w trójdzielny zawór, umożliwiający przełączenie oddychania pomiędzy powietrzem bazowym a czystym azotem. Zawór został umieszczony za głową badanego, tak aby zmiana pozycji zaworu odbywała się niespodziewanie, bez wiedzy osoby badanej. Czysty azot znajdował się w worku oddechowym uzupełnianym przed i w trakcie badania gazem z butli wyposażonej w reduktor. Pomiar saturacji krwi tętniczej przeprowadzono za pomocą pulsoksymetru monitora Nexfin (Edwards Medical, USA) umieszczonego na prawym płątku ucha osoby badanej (Chua i wsp., 1996; Paleczny i wsp., 2019; Tubek i wsp., 2016).

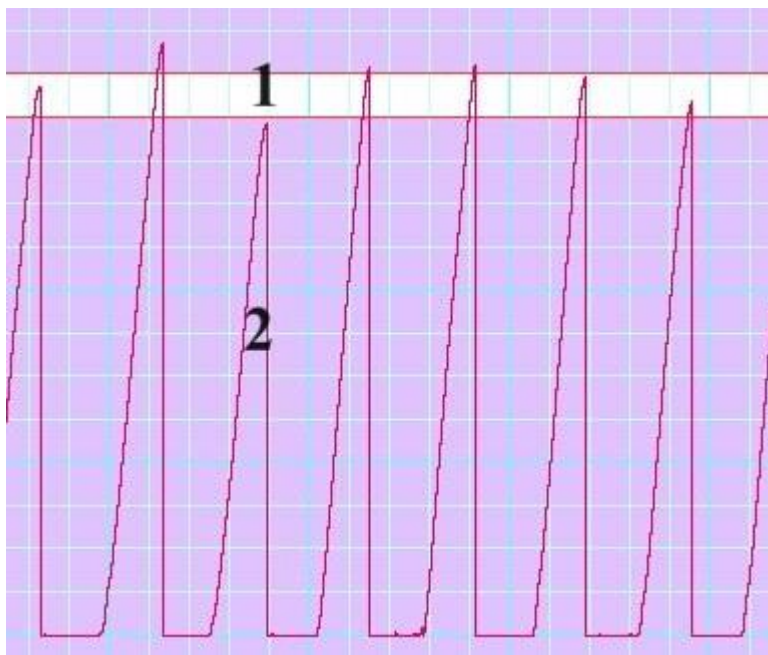
Wielkość HVR jest wyrażona jako zależność pomiędzy maksymalną MV a odpowiadającym jej najniższym punktem spadku SpO₂, obliczana dla każdego podania azotu. Trzy występujące kolejno największe wdechy (dla jednego podania azotu), z których obliczono średnią arytmetyczną zostały odczytane z określonego okna czasowego obejmującego zakres od 5 s przed hipoksycznym spadkiem SpO₂ do 35 s po hipoksycznym spadku SpO₂. Obliczano rów-

niez uśrednione wartości bazowe MV i SpO₂ na podstawie 90 s fragmentu zapisu spoczynkowego zarejestrowanego przed podaniem azotu. W ten sposób dla każdego podania azotu wyznaczono punkty dające prostą regresji liniowej, której nachylenie jest definiowane jako HVR (L/min/%SpO₂).

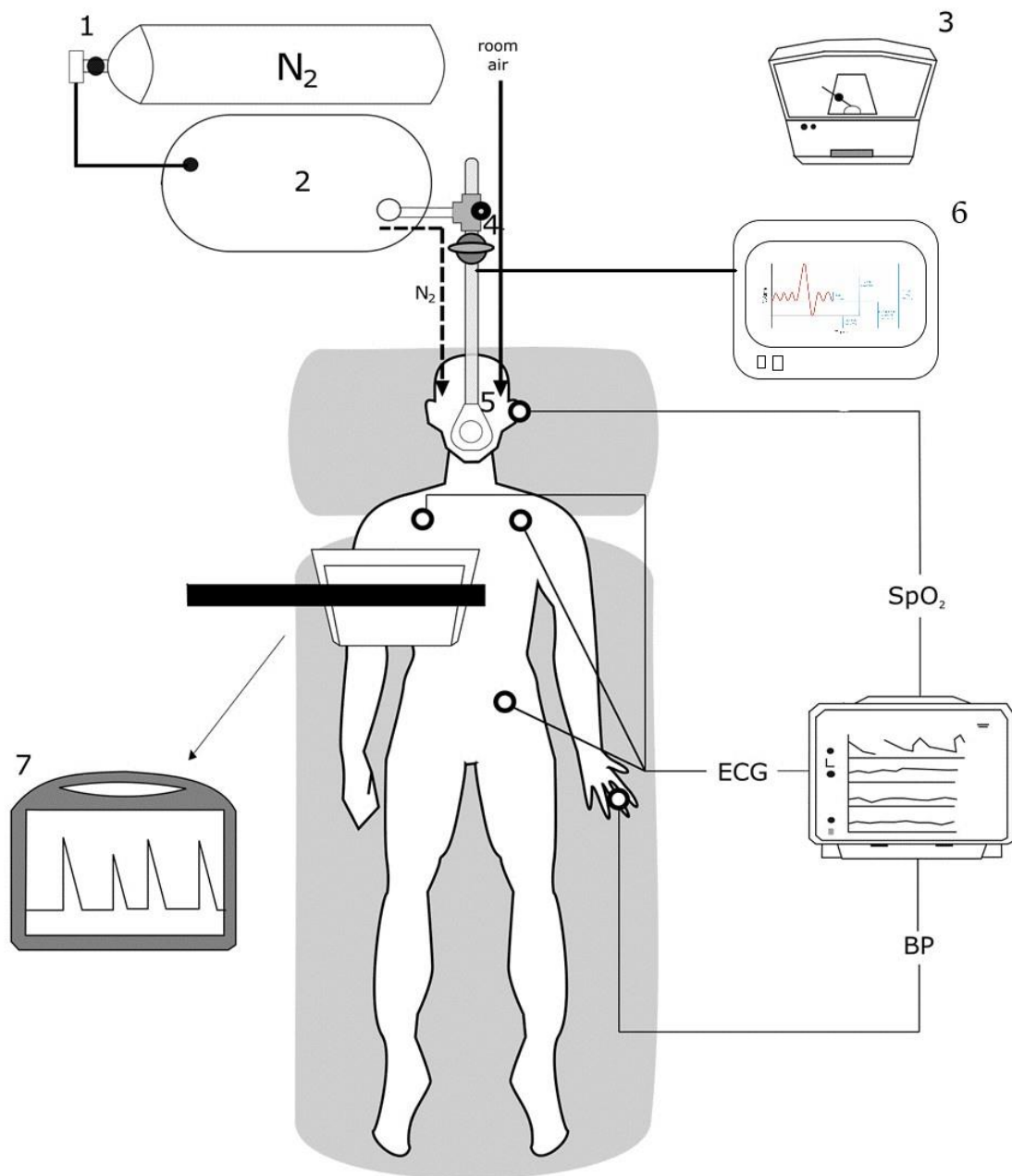
Podobnie do HVR wyliczono wielkość odpowiedzi hemodynamicznej. Ciągły zapis sporządzony za pomocą monitora Nexfin pozwolił na odczytanie wartości parametrów hemodynamicznych tj. HR, MAP, SBP, SVR po zastosowaniu bodźca hipoksycznego i wyznaczenie zależności względem odpowiadających im spadków SpO₂. W tym przypadku wykorzystujemy pojedynczą najwyższą wartość parametrów hemodynamicznych, a nie średnią z trzech, następujących po sobie najwyższych wartości jak w schemacie obliczeniowym dla HVR. Ostatecznie powstaje prosta regresji, której nachylenie określa się jako miarę odpowiedzi hemodynamicznej na przejściową stymulację czystym azotem tj. dla wzrostu częstości akcji serca (PChS-HR, ang. heart rate response to transient hypoxia uderzeń/min/SpO₂%); wzrostu skurczowego ciśnienia tętniczego (PChS-SBP, ang. systolic blood pressure response to transient hypoxia, mmHg/% SpO₂); średniego ciśnienia tętniczego (PChS-MAP, ang. mean arterial blood pressure response to transient hypoxia; mmHg/% SpO₂); oporu obwodowego (PChS-SVR, ang. systemic vascular resistance response to transient hypoxia; dyn x s cm⁵/% SpO₂) (Chua i Coats, 1995; Keir i wsp., 2020; Paleczny i wsp., 2019; Tubek i wsp., 2016).

b. Kontrolowane oddychanie

Kolejnym etapem badania było przeprowadzenie testu ostrej hipoksji w warunkach kontrolowanego oddychania. Osoba badana została poproszona o świadome zsynchronizowanie V_T i BR ze wzorem oddechowym bazującym na średniej arytmetycznej oszacowanej wcześniej na podstawie wartości uzyskanych podczas swobodnego oddychania. Granice V_T, w jakich badany powinien utrzymywać głębokość swojego oddechu, przedstawiano wizualnie na monitorze znajdującym się w jego/jej polu widzenia (Ryc. 2). Częstość oddechów została wyznaczona poprzez dźwięk metronomu, odtwarzany online (www.webmetronome.com). Uczestnicy badania przyzwyczaili się do oddychania w warunkach zdeterminowanych przez założenia eksperymentu przed rozpoczęciem testu. Cykl kontrolowanego oddychania inicjowano około minuty przed każdym podaniem czystego azotu i wstrzymywano około minuty po zakończeniu stymulacji hipoksją (Bernardi i wsp., 2000; Paleczny i wsp., 2019; Sasaki i Maruyama, 2014).



Rycina 2. Zrzut ekranu z monitora obrazującego granice objętości oddechowej narzucone podczas testu kontrolowanego oddychania. 1-Biała linia wyznaczająca granice objętości oddechowej; 2-Objętość oddechowa (L).



Rycina 3. Schemat układu eksperymentalnego. 1-butla z czystym azotem z systemem zaworowym, 2-zbiornik wypełniony czystym azotem, 3-metronom, 4-zawór umożliwiający przełączanie oddychania powietrzem bazowym na oddychanie czystym azotem, 5-dwukierunkowa zastawka, 6-spirometr, 7-monitor do wizualizacji wzorca oddechowego.

C. Zasady podziału na podgrupy

Podział na podgrupy w obrębie analizowanych czynników opierał się na rekomendowanych normach, podstawowych statystykach opisowych (np. podział według mediany) oraz innych kryteriach, ze względu na duże zróżnicowanie wybranych czynników oraz ograniczenia wynikające z charakteru grupy badanej.

Podział na podgrupy w obrębie parametrów hemodynamicznych w odpowiedzi na bodziec hipoksyczny został dokonany w oparciu o podstawowe analizy statystyczne (podgrupy: (1) HVR poniżej mediany; (2) HVR powyżej mediany). Dokonano również podziału w odniesieniu do spoczynkowych parametrów hemodynamicznych ze względu na płeć (kobiety/ mężczyźni).

W obrębie czynnika „masa urodzeniowa” wydzielono 3 podgrupy: (1) < 3000 g; (2) $\geq 3000 < 4000$ g; (3) ≥ 4000 g. Podział ten częściowo pokrywa się z powszechnie przyjętymi normami rekomendowanymi przez Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP) (grupa 2 obejmuje noworodki o masie urodzeniowej w zakresie normy, grupa 3 obejmuje noworodki o masie urodzeniowej powyżej normy) (Kwiatkowski i wsp., 2020). Natomiast w skład grupy 1 wchodzi noworodki o masie urodzeniowej poniżej normy oraz w jej dolnych granicach. Taki profil podgrupy został wybrany ze względu na niewielką liczbę osób o masie urodzeniowej poniżej normy (3 osoby). Punkt odcięcia o wartości 3000 g jest wartością ustaloną arbitralnie nie pokrywającą się z progiem odcięcia zgodnym z normą (2500 g). Jednak stosowanie limitu masy urodzeniowej o wartości 2500 g jako optymalnego progu odcięcia jest kwestionowane w literaturze. Mając na uwadze różnice demograficzne, genetyczne i środowiskowe pomiędzy populacjami, nie należy uważać progu odcięcia 2500 g za powszechnie obowiązujący (Ullah i wsp., 2009). Normy masy urodzeniowej powinny opierać się na danych regionalnych i być okresowo aktualizowane (Murphy, 1985).

Podobnie podział na podgrupy w obrębie czynnika „długość noworodka” został dokonany według obowiązujących norm: (1) ≤ 55 cm – prawidłowa długość noworodka, (2) > 55 cm – długość noworodka powyżej normy (Kwiatkowski i wsp., 2020).

Biorąc pod uwagę czynnik „narodziny w terminie/poza terminem” został zastosowany najprostszy podział na dwie podgrupy: (1) narodziny w terminie; (2) narodziny poza terminem. Ze względu na niewielką liczebność podgrupy 2 nie został zastosowany bardziej precyzyjny podział.

Klasyfikację dotyczącą „rodzaju porodu” (podgrupy: (1) naturalny; (2) cięcie cesarskie) oraz rodzaju „znieczulenia matki przy porodzie” (podgrupy: (1) brak znieczulenia; (2) podoponowe; (3) ogólne) ustalono na podstawie charakteru grupy badanej (występujące poszczególne rodzaje znieczulenia matki lub typy porodu uzyskane na podstawie ankiety zostały uwzględnione jako podgrupy w niniejszym eksperymencie). Podobnie podział punktacji w skali Apgar ustalony na podstawie pozyskanych danych obejmował dwie podgrupy: (1) 8 punktów w skali Apgar; (2) 9 i 10 punktów w skali Apgar. W obrębie grupy badanej nie znalazły się osoby o punktacji w skali Apgar niższej niż 8.

W obrębie czynników behawioralnych przyjęto następujący podział: czynnik „intensywność wykonywania wysiłku fizycznego” - podgrupy: (1) intensywny wysiłek fizyczny; (2) umiarkowany wysiłek fizyczny; czynnik „palenie papierosów” - podgrupy: (1) niepalący; (2) palący < 10 papierosów/tydz; (3) palący \geq 10 papierosów/tydz. Rodzaj wysiłku fizycznego został określony przez osoby badane na podstawie wskazówek zamieszczonych w ankiecie (krótka charakterystyka umiarkowanego oraz intensywnego wysiłku fizycznego). Natomiast podgrupy w odniesieniu do czynnika „palenie papierosów” przydzielono arbitralnie ze względu na ograniczenia wynikające z niewielkiej liczby osób palących.

Parametry antropometryczne zostały podzielone na podgrupy w oparciu o podstawowe statystyki opisowe (podgrupy: (1) HVR poniżej mediany; (2) HVR powyżej mediany).

D. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została przeprowadzona za pomocą programu Statistica ver. 12.1 (Statsoft, Inc., Tulsa, USA) oraz pakietu MuMIn (Multi-Model Interference) ze środowiska R (ver. 1.43.17).

Zgodność rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym weryfikowano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Dla zmiennych o charakterze ciągłym podano następujące statystyki opisowe: średnią arytmetyczną (M) oraz odchylenie standardowe (SD - ang. standard deviation), medianę (Me) oraz rozstęp międzykwartyłowy. Poszczególne warianty zmiennych jakościowych przedstawiono jako liczebności tych wariantów oraz wartości odsetkowe ogółu przypadków.

Do porównań wartości zmiennych pomiędzy grupami wykorzystano: test t-studenta dla prób niezależnych (porównanie dwóch grup, zmienne spełniające założenie normalności rozkładu), Test kolejności par Wilcoxon dla prób niezależnych (porównanie dwóch grup,

zmiennie o rozkładzie niezgodnym z rozkładem normalnym), prostą analizę wariancji (porównanie więcej niż dwóch grup, zmiennie spełniające założenie normalności rozkładu), test U Manna-Whitneya z poprawą na ciągłość (porównanie dwóch grup, zmiennie o rozkładzie niezgodnym z rozkładem normalnym), test Kruskala-Wallisa (porównanie więcej niż dwóch grup, zmiennie o rozkładzie niezgodnym z rozkładem normalnym).

Analizę korelacji przeprowadzono przy pomocy współczynnika korelacji liniowej r Pearsona oraz współczynnika korelacji rang Spearmana, dla – odpowiednio – zmiennych o rozkładzie normalnym oraz zmiennych o rozkładzie niezgodnym z rozkładem normalnym.

Celem znalezienia najlepszego modelu prognostycznego dla badanej zmiennej wykorzystano uogólnione modele liniowe (GLZ, ang. generalized linear model) z zastosowaniem kryterium informacyjnego Akaike (AIC, ang. Akaike information criterion). AIC jest wykorzystywane do wyboru optymalnego modelu, rozumianego jako model najlepiej wyjaśniający zmienność danego zjawiska, wśród modeli kandydujących. Co więcej AIC pozwala na oszacowanie straty informacji przy wyborze modelu, przyjmując kompromis pomiędzy liczbą predyktorów, a dopasowaniem modelu. Wybór najlepszego modelu z najniższą stratą informacji jest równoznaczny wyborowi modelu z najniższą wartością AIC (Bozdogan, 1987; Cavanaugh, 1997; Wagenmakers i Farrell, 2004).

W modelach zmiennie odbiegające od rozkładu normalnego zostały poddane transformacji logarytmicznej (SVR).

Ponieważ w rankingu najlepszych modeli znalazły się takie, które nie różniły się znacznie od modelu 1 (różnica między modelami $< 2,0$ AICc) przeprowadzono uśrednianie najlepszych modeli z użyciem pakietu MuMIn. Pozwoliło to wyłonić współczynniki regresji dla poszczególnych zmiennych wchodzących w skład uśrednionego modelu (Burnham i Anderson, 2004).

Wyznaczono również względną ważność predyktorów występujących w najlepszych modelach (RVI, ang. relative variable importance). RVI opiera się na względnym udziale zmiennych objaśniających w wyjaśnianiu wariancji badanej zmiennej oraz ich „wagi” opartej na kryterium AIC (Burnham i Anderson, 2004).

Do analizy metodą „najlepszych podzbiorów” włączono nie wszystkie wcześniej brane pod uwagę czynniki, ze względu na ograniczenia związane z założeniami metody. Wybrano te czynniki, które w prostych porównaniach pomiędzy grupami lub analizie korelacji wykazały jak najniższą wartość poziomu istotności (p) oraz wszystkie parametry hemodynamiczne.

Za próg istotności statystycznej przyjęto poziom $p = 0,05$.

V. Wyniki

A. Grupa badana

W badaniu wzięło udział 58 zdrowych osób. Ankiety uzyskane od 11 badanych były niekompletne i z tego względu zostały wyłączone z analizy. Tabele 1-4 przedstawiają podstawowe statystyki opisowe dla danych hemodynamicznych, oddechowych, antropometrycznych i behawioralnych w grupie badanej (osobno dla kobiet i mężczyzn) oraz dane okołoporodowe. Ze względu na słabą jakość zapisu testu kontrolowanego oddychania nie można było uzyskać dla 15 osób.

Tabela 1. Parametry antropometryczne w grupie badanej dla kobiet i mężczyzn.

zmienna	kobiety (N = 18)	mężczyźni (N = 40)
	M ± SD oraz Me z dolnym i górnym kwartylem	M ± SD oraz Me z dolnym i górnym kwartylem
wiek (lata)	22 ± 3 21 (20 - 22)	22 ± 5 21 (20 - 22)
masa ciała (kg)	62,9 ± 12,2 59,7 (55,0 - 67,0)	82,7 ± 9,7 82,0 (78,0 - 87,0)
wysokość ciała (m)	1,68 ± 0,06 1,67 (1,65 - 1,71)	1,83 ± 0,07 1,83 (1,80 - 1,89)
BMI (kg/m ²)	22,3 ± 3,7 21,4 (20,1 - 24,0)	23,7 ± 5,0 23,7 (22,6 - 25,4)

Skróty: N-liczebność grupy, M-średnia arytmetyczna, SD-odchylenie standardowe, Me-mediana, BMI-wskaźnik masy ciała.

Wśród spoczynkowych parametrów hemodynamicznych i oddechowych istotne statystycznie różnice w grupie podzielonej względem płci znaleziono dla MV ($p = 0,001$) oraz V_T ($p = 0,000$).

Tabela 2. Wyniki podstawowych analiz statystycznych oraz test U Manna-Whitneya dla spoczynkowych czynników hemodynamicznych oraz parametrów oddechowych, podzielonych na grupy według płci.

zmienne	M \pm SD lub Me z dolnym i górnym kwartylem		wynik testu	wartość p
	kobiety (N = 18)	mężczyźni (N = 40)		
HR (uderzeń/min.)	70 \pm 7 72 (68 - 76)	71 \pm 8 70 (65 - 76)	Z = 1,057	0,290
SBP (mmHg)	107 \pm 17 105 (93 - 123)	120 \pm 16 118 (108 - 132)	Z = 0,047	0,962
MAP (mmHg)	77 \pm 13 74 (66 - 88)	85 \pm 13 85 (77 - 94)	Z = 0,420	0,675
SVR (dyn \times s/cm ⁵)	906 \pm 177 888 (729 - 1080)	813 \pm 189 779 (684 - 917)	Z = 0,358	0,721
BR (oddechów/min.)	15 \pm 4 15 (12 - 18)	14 \pm 4 14 (11 - 16)	Z = -1,143	0,253
V _T (L)	0,59 \pm 0,25 0,53 (0,48 - 0,58)	0,89 \pm 0,33 0,87 (0,71 - 1,06)	Z = 4,454	0,001
MV (L/min.)	8,23 \pm 1,22 8,18 (7,68 - 9,10)	11,43 \pm 2,96 11,55 (10,41 - 12,98)	Z = 5,059	0,000

Skróty: N-liczebność grupy, M-średnia arytmetyczna, SD-odchylenie standardowe, Me-mediana, HR-częstość akcji serca, SBP-ciśnienie tętnicze skurczowe, DBP-ciśnienie tętnicze rozkurczowe, MAP-średnie ciśnienie tętnicze, SVR-opór obwodowy, BR-częstość oddechów, V_T-objętość oddechowa, MV-wentylacja minutowa.

Tabela 3. Parametry okołoporodowe w grupie badanej dla noworodków płci męskiej i żeńskiej.

	noworodki płci żeńskiej (N = 18)	noworodki płci męskiej (N = 40)
zmienna	M ± SD oraz Me z dolnym i górnym kwartylem lub liczebność grupy i od- setek ogółu	M ± SD oraz Me z dolnym i górnym kwartylem lub liczebność grupy i od- setek ogółu
masa noworodka (kg)	3,12 ± 0,55 3,15 (2,9 - 3,4)	3,48 ± 0,43 3,4 (3,15 - 3,73)
długość noworodka (cm)	54,59 ± 3,62 54,0 (53,0 - 57,0)	61,84 ± 15,71 57,0 (57,0 - 58,0)
znieczulenie:		
brak znieczulenia	13 76,5 (%)	17 56,7 (%)
znieczulenie podopopowe	3 17,7 (%)	5 16,7 (%)
znieczulenie ogólne	1 5,9 (%)	8 26,7 (%)
punkty w skali Apgar:		
8	2 11,8 (%)	4 13,8 (%)
9	7 41,2 (%)	5 17,2 (%)
10	8 47,1 (%)	20 69,0 (%)

Skróty: N-liczebność grupy, M-średnia arytmetyczna, SD-odchylenie standardowe, Me-mediana.

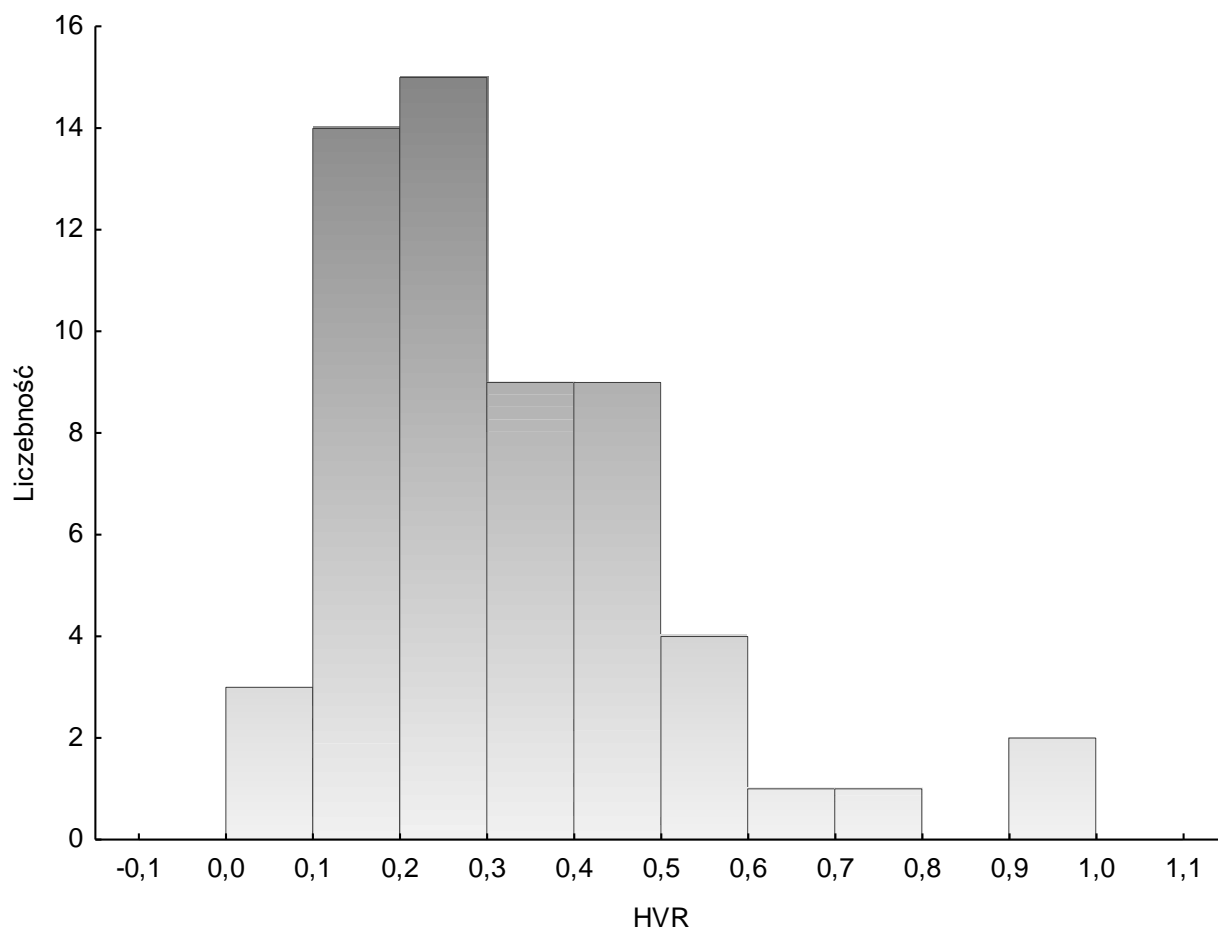
Tabela 4. Dane behawioralne w grupie badanej dla kobiet i mężczyzn.

zmienna	kobiety (N = 18)		mężczyźni (N = 40)	
	M ± SD oraz Me z dol- nym i górnym kwar- tylem	procent osób pa- lących lub upra- wiających wysi- łek fiz.	M ± SD oraz Me z dol- nym i górnym kwar- tylem	procent palących lub uprawiających wysiłek fiz.
liczba papiero- sów/tydz.	15 ± 51 0 (0 - 0)	33,3 (%)	7 ± 17 0 (0 - 4)	50,0 (%)
int. wysiłek fiz. (min/tydz.)	94 ± 96 90 (60 - 120)	77,8 (%)	125 ± 109 100 (45 - 225)	85,0 (%)
umiar. wysiłek fiz. (min/tydz.)	77 ± 97 60 (0 - 90)	72,2 (%)	83 ± 97 60 (0 - 150)	70,0 (%)
suma int. + umiar. (min/tydz.	171 ± 136 136 (70 - 120)	-	209 ± 158 195 (90 - 305)	-

Skróty: N-liczebność grupy, M-średnia arytmetyczna, SD-odchylenie standardowe, Me-mediana, wysiłek fiz.-wysiłek fizyczny, int.-intensywny, umiar.-umiarkowany.

B. Nadaktywność chemoreceptorów obwodowych

Wśród 58 zdrowych osób biorących udział w badaniu podwyższoną HVR (> 0,7 L/min/SpO₂%) wykazano u 3 badanych (5,2 %). Rozkład chemowrażliwości w grupie badanej przedstawia rycina 4.



Rycina 4. Rozkład chemowrażliwości w grupie badanej. Skróty: HVR-odpowiedź oddechowa na hipoksję.

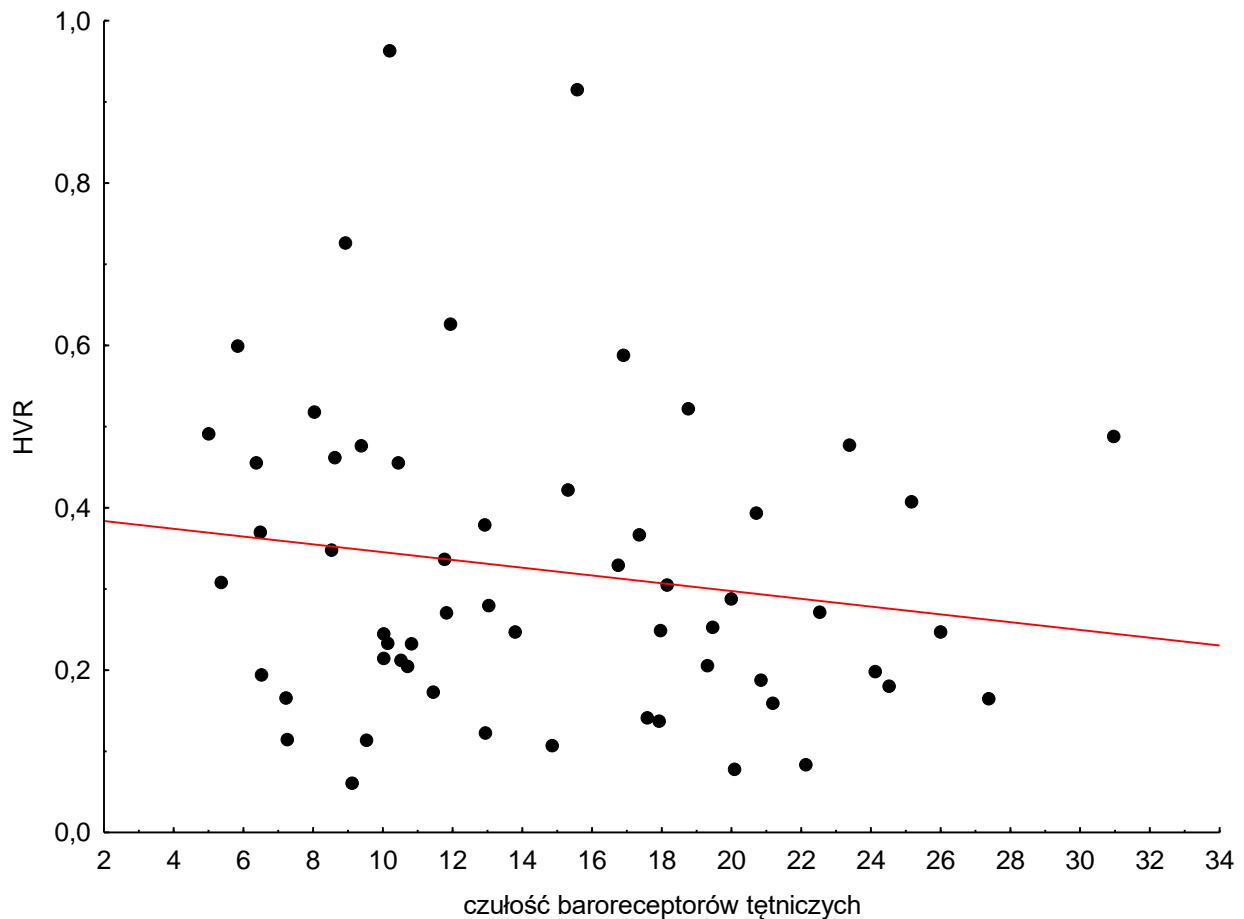
C. Wrażliwość chemoreceptorów obwodowych w zależności od czułości baroreceptorów tętnicznych

Nie znaleziono różnic istotnych statystycznie w czułości baroreceptorów tętnicznych podzielonej na grupy według niższej i wyższej chemowrażliwości (Tabela 5). Wykres rozrzutu chemowrażliwości względem czułości baroreceptorów tętnicznych przedstawia rycina 5.

Tabela 5. Wyniki podstawowych analiz statystycznych oraz test U Manna-Whitneya dla czułości baroreceptorów tętnicznych podzielonej na grupy o niższej i wyższej chemowrażliwości.

zmienne	N	M ± SD oraz Me z dolnym i górnym kwartylem		wynik te- stu	wartość p
		poniżej Me	HVR powyżej Me		
BRS-Seq, ms/mmHg	58	18,6 ± 17,2 14,9 (10,5 - 20,9)	14,0 ± 6,7 13,0 (8,6 - 18,2)	Z = 1,384	0,166

Skróty: N-liczebność grupy, M-średnia arytmetyczna, SD-odchylenie standardowe, Me-mediana, HVR- odpowiedź oddechowa na hipoksję, p-poziom istotności, Z-statystyka testowa, BRS-Seq-barowrażliwość oceniana metodą sekwencyjną,



Rycina 5. Wykres rozrzutu HVR względem czułości baroreceptorów tętnicznych.

D. Wrażliwość chemoreceptorów obwodowych w odniesieniu do wybranych czynników

1. Wrażliwość chemoreceptorów obwodowych w odniesieniu do parametrów hemodynamicznych

a. Spoczynkowe parametry hemodynamiczne

Żaden spośród analizowanych spoczynkowych parametrów hemodynamicznych nie był istotnie związany z HVR (wszystkie $p > 0,20$, Tabela 6).

Tabela 6. Wyniki podstawowych analiz statystycznych oraz test U Manna-Whitneya dla testowanych spoczynkowych czynników hemodynamicznych podzielonych na grupy o niższej i wyższej chemowrażliwości.

zmienne	N	M ± SD oraz Me z dolnym i górnym kwartylem		wynik te- stu	wartość p	
		poniżej Me	HVR			powyżej Me
HR (ude- rzeń/min.)	58	71 ± 6 72 (68 - 74)		70 ± 9 68 (65 - 77)	Z = 1,058	0,290
SBP (mmHg)	58	116 ± 18 117 (103 - 129)		115 ± 17 117 (102 - 128)	Z = 0,047	0,963
MAP (mmHg)	58	83 ± 14 87 (73 - 91)		82 ± 13 80 (73 - 90)	Z = 0,420	0,674
SVR (dyn × s/cm ⁵)	58	856 ± 203 794 (706 - 1012)		828 ± 175 807 (701 - 975)	Z = 0,358	0,720

Skróty: N-liczebność grupy, M-średnia arytmetyczna, SD-odchylenie standardowe, Me-mediana, HVR-odpowiedź oddechowa na hipoksję, p-poziom istotności, Z-statystyka testowa HR-częstość akcji serca, SBP-ciśnienie tętnicze skurczowe, DBP-ciśnienie tętnicze rozkurczowe, MAP-średnie ciśnienie tętnicze, SVR-opór obwodowy.

b. Parametry hemodynamiczne w odpowiedzi na hipoksję

Spśród badanych parametrów jako potencjalnych korelatów wysokiej chemowrażliwości, jedynie PChS-SVR był związany istotnie z chemowrażliwością ($p = 0,040$). Osoby z chemowrażliwością powyżej mediany charakteryzowały się silniejszą reakcją spadku SVR w odpowiedzi na przejściową hipoksję. Testy nie wykazały natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy osobami z wyższą i niższą chemowrażliwością w odniesieniu do zmian pozostałych parametrów hemodynamicznych w odpowiedzi na hipoksję (PChS-HR, PChS-SBP, PChS-MAP, Tabela 9).

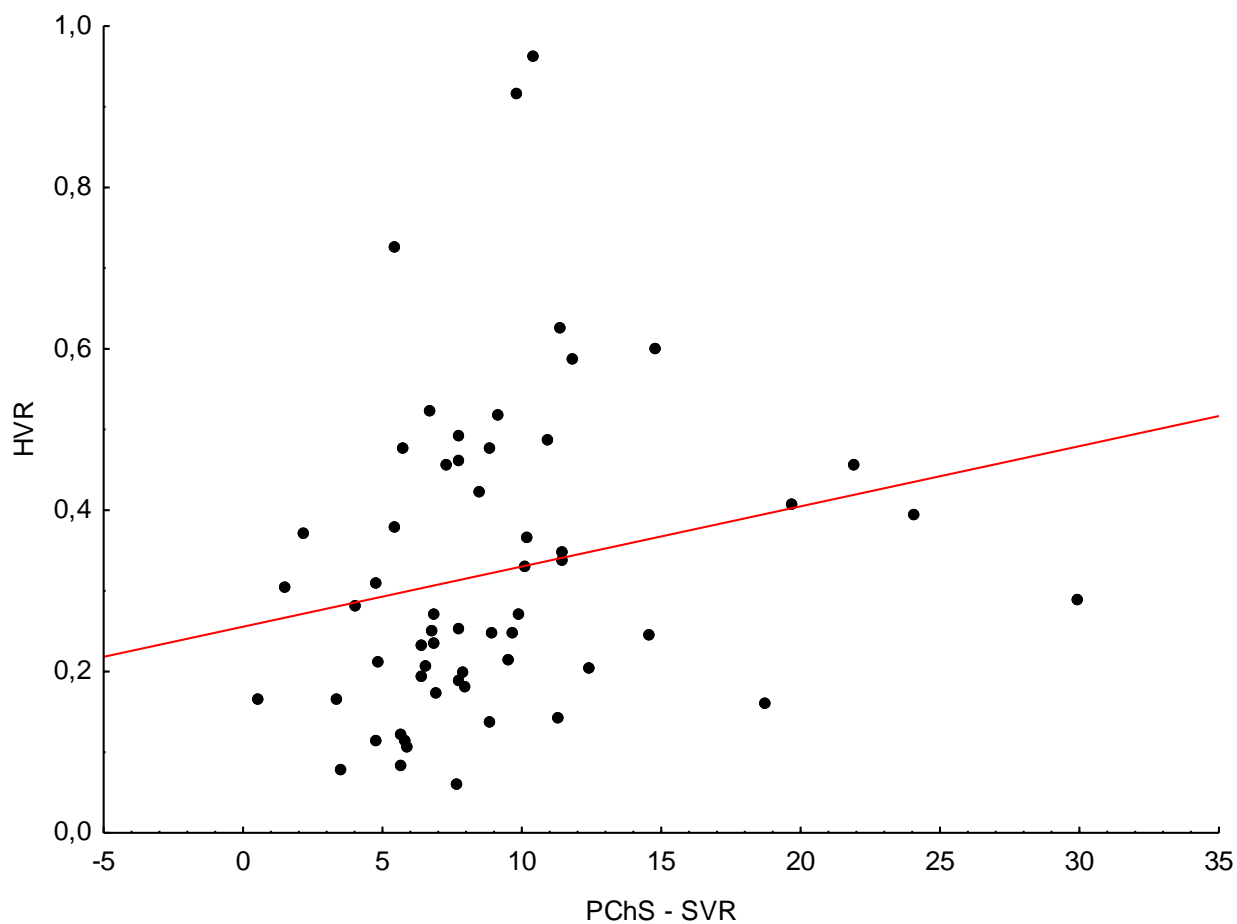
Analiza korelacji wykazała istotną, słabą korelację pomiędzy HVR, a PChS-SVR ($R = 0,35$, $p = 0,008$) Natomiast nie otrzymano istotnych korelacji pomiędzy HVR, a pozostałymi czynnikami hemodynamicznymi w odpowiedzi na hipoksję (PChS-HR, PChS-SBP, PChS-MAP, Tabela 7).

Analiza parametrów hemodynamicznych w odpowiedzi na przejściową hipoksję nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupą mężczyzn i kobiet (tabela 8).

Tabela 7. Korelacja porządku rang Spearmana pomiędzy HVR, a czynnikami hemodynamicznymi w odpowiedzi na przejściową hipoksję.

zmienne	PChS-HR	PChS-SBP	PChS-MAP	PChS-SVR
HVR	$R = 0,22$ ($p = 0,095$)	$R = 0,15$ ($p = 0,275$)	$R = 0,11$ ($p = 0,427$)	$R = 0,35$ ($p = 0,008$)

Skróty: R-współczynnik korelacji rang Spearmana, p-poziom istotności, HVR-odpowiedź oddechowa na hipoksję, PChS-HR-częstość akcji serca w odpowiedzi na przejściową hipoksję, PChS-SBP- ciśnienie tętnicze skurczowe w odpowiedzi na przejściową hipoksję, PChS-MAP-średnie ciśnienie tętnicze w odpowiedzi na przejściową hipoksję, PChS-SVR-opór obwodowy w odpowiedzi na przejściową hipoksję.



Rycina 6. Wykres rozrzutu HVR względem obwodowego oporu naczyniowego w odpowiedzi na przejściową hipoksję. Skróty: HVR- odpowiedź wentylacyjna na hipoksję, PChS-SVR-opór obwodowy w odpowiedzi na przejściową hipoksję.

Tabela 8. Wyniki podstawowych analiz statystycznych oraz test U Manna-Whitneya dla testowanych czynników hemodynamicznych w odpowiedzi na hipoksję u mężczyzn i kobiet.

zmienne	N	M ± SD oraz Me z dolnym i górnym kwartyłem		wynik testu	wartość p
		kobiety	HVR mężczyźni		
PChS-HR, (uderzeń/min/SpO ₂ %)	58	0,726 ± 0,307 0,246 (0,481 - 0,700)	0,639 ± 0,234 0,610 (0,490 - 0,811)	Z = 0,428	0,507
PChS-SBP, (mmHg/% SpO ₂)	58	0,584 ± 0,244 0,530 (0,460 - 0,750)	0,656 ± 0,322 0,625 (0,441 - 0,847)	Z = 0,831	0,405
PChS-MAP, (mmHg/% SpO ₂)	58	0,511 ± 0,203 0,457 (0,368 - 0,613)	0,518 ± 0,287 0,473 (0,324 - 0,619)	Z = 0,420	0,755
PChS-SVR (dyn x s cm ⁵ /% SpO ₂)	58	9,861 ± 4,780 9,605 (6,908 - 11,454)	8,671 ± 5,548 7,520 (5,733 - 10,064)	Z = 1,554	0,120

Skróty: N-liczebność grupy, M-średnia arytmetyczna, SD-odchylenie standardowe, Me-mediana, HVR- odpowiedź oddechowa na hipoksję, p-poziom istotności, Z-statystyka testowa PChS-HR-częstość akcji serca w odpowiedzi na przejściową hipoksję, PChS-SBP-ciśnienie tętnicze skurczowe w odpowiedzi na przejściową hipoksję, PChS-MAP-średnie ciśnienie tętnicze w odpowiedzi na przejściową hipoksję, PChS-SVR-opór obwodowy w odpowiedzi na przejściową hipoksję.

Tabela 9. Wyniki podstawowych analiz statystycznych oraz test U Manna-Whitneya dla testowanych czynników hemodynamicznych w odpowiedzi na przejściową hipoksję, podzielonych na grupy o niższej i wyższej chemowrażliwości.

zmienne	N	M ± SD lub Me z dolnym i górnym kwartylem		wynik testu	wartość p
		poniżej Me	HVR		
oddychanie swobodne:					
PChS-HR, (uderzeń/min/SpO ₂ %)	58	0,608 ± 0,189 0,591 (0,477 - 0,714)	0,724 ± 0,307 0,648 (0,514 - 0,881)	Z = 1,540	0,124
PChS-SBP, (mmHg/% SpO ₂)	58	0,625 ± 0,334 0,590 (0,383 - 0,750)	0,642 ± 0,268 0,628 (0,463 - 0,792)	Z = 0,544	0,586
PChS-MAP, (mmHg/% SpO ₂)	58	0,510 ± 0,300 0,425 (0,355 - 0,550)	0,522 ± 0,223 0,519 (0,344 - 0,621)	Z = 0,886	0,375
PChS-SVR (dyn x s cm ⁵ /% SaO ₂)	58	7,608 ± 3,487 6,908 (5,862 - 8,892)	10,473 ± 6,40 9,860 (6,723 - 11,454)	Z = -2,053	0,040
kontrolowane oddychanie:					
PChS-HR (uderzeń/min/SpO ₂ %)	43	0,688 ± 0,340 0,658 (0,484 - 0,819)	0,673 ± 0,239 0,717 (0,566 - 0,787)	Z = -0,644	0,520
PChS-SBP (mmHg/% SpO ₂)	43	0,516 ± 0,241 0,508 (0,353 - 0,636)	0,568 ± 0,277 0,583 (0,348 - 0,760)	Z = -0,838	0,401
PChS-MAP (mmHg/% SpO ₂)	43	0,469 ± 0,2 0,449 (0,373 - 0,550)	0,572 ± 0,322 0,609 (0,333 - 0,671)	Z = -1,130	0,258
PChS-SVR (dyn x s cm ⁵ /% SpO ₂)	43	7,291 ± 3,477 6,704 (4,883 - 9,509)	8,367 ± 3,459 8,251 (6,140 - 9,598)	Z = -1,348	0,178

Skróty: N-liczebność grupy, M-średnia arytmetyczna, SD-odchylenie standardowe, Me-mediana, HVR- odpowiedź oddechowa na hipoksję, p-poziom istotności, Z-statystyka testowa, PChS-HR-częstość akcji serca w odpowiedzi na przejściową hipoksję, PChS-SBP- ciśnienie tętnicze skurczowe w odpowiedzi na przejściową hipoksję, PChS-MAP-średnie ciśnienie tętnicze w odpowiedzi na przejściową hipoksję, PChS-SVR-opór obwodowy w odpowiedzi na przejściową hipoksję,

Analizę porównania pomiędzy PChS-HR a chemowrażliwością przeprowadzono powtórnie wykorzystując dane PChS-HR uzyskane podczas testu kontrolowanego oddychania. Ponownie nie potwierdzono istotnego związku między PChS-HR a chemowrażliwością (Tabela 9). Jednak w przypadku oddychania swobodnego można zauważyć pewien trend (p = 0,124) do silniejszej reakcji wzrostu PChS-HR w odpowiedzi na przejściową hipoksję u osób należących do grupy o wyższej chemowrażliwości.

Analiza porównania HVR i czynników hemodynamicznych w odpowiedzi na przejściową hipoksję w warunkach swobodnego oddychania oraz kontrolowanego oddychania wykazała istotne statystycznie różnice w HVR ($p = 0,049$) oraz PChS-SBP ($p = 0,048$). Natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy warunkami swobodnego oraz kontrolowanego oddychania dla pozostałych czynników hemodynamicznych w odpowiedzi na przejściową hipoksję (Tabela 10).

Tabela 10. Porównanie HVR i czynników hemodynamicznych w odpowiedzi na przejściową hipoksję w warunkach swobodnego i kontrolowanego oddychania.

zmienne	M \pm SD lub Me z dolnym i górnym kwartylem		wynik testu	wartość p
	swobodne oddychanie	kontrolowane oddychanie		
HVR (uderzeń/min/SpO ₂ %)	0,323 \pm 0,193 0,270 (0,187 - 0,454)	0,191 \pm 0,165 0,146 (0,077 - 0,218)	Z = 1,969	0,049
PChS-HR, (uderzeń/min/SpO ₂ %)	0,666 \pm 0,259 0,620 (0,481 - 0,850)	0,680 \pm 0,290 0,675 (0,528 - 0,819)	Z = 0,747	0,455
PChS-SBP, (mmHg/% SpO ₂)	0,633 \pm 0,300 0,604 (0,455 - 0,792)	0,541 \pm 0,257 0,528 (0,347 - 0,617)	Z = 2,974	0,048
PChS-MAP, (mmHg/% SpO ₂)	0,516 \pm 0,262 0,471 (0,343 - 0,617)	0,519 \pm 0,269 0,487 (0,333 - 0,653)	Z = 0,757	0,456
PChS-SVR (dyn x s cm ⁵ /%SaO ₂)	9,041 \pm 5,309 7,777 (5,862 - 10,443)	7,816 \pm 3,469 7,654 (5,756 - 9,598)	Z = 0,943	0,346

Skróty: N-liczebność grupy, M-średnia arytmetyczna, SD-odchylenie standardowe, Me-mediana, HVR- odpowiedź oddechowa na hipoksję, p-poziom istotności, Z-statystyka testowa, PChS-HR-częstość akcji serca w odpowiedzi na przejściową hipoksję, PChS-SBP- ciśnienie tętnicze skurczowe w odpowiedzi na przejściową hipoksję, PChS-MAP-średnie ciśnienie tętnicze w odpowiedzi na przejściową hipoksję, PChS-SVR-opór obwodowy w odpowiedzi na przejściową hipoksję,

2. Czynniki antropometryczne

Analiza związku pomiędzy czynnikami antropometrycznymi takimi jak wiek, masa ciała, wysokość ciała oraz BMI, a chemowrażliwością nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwoma grupami o niższej i wyższej chemowrażliwości (Tabela 11).

Tabela 11. Wyniki podstawowych analiz statystycznych oraz test U Manna-Whitneya dla testowanych czynników antropometrycznych podzielonych na grupy o niższej i wyższej chemowrażliwości.

zmiennie	N	M ± SD i Me z dolnym i górnym kwartylem			wynik testu	wartość p
		poniżej Me	HVR	powyżej Me		
wiek (lata)	47	22 ± 3 21 (20 - 22)		22 ± 5 21 (20 - 22)	Z = 0,435	0,670
masa ciała (kg)	47	73,5 ± 15,0 79,0 (58,0 - 85,5)		77,5 ± 13,7 78,0 (67,0 - 83,0)	Z = -0,319	0,749
wysokość ciała (m)	47	1,75 ± 0,11 1,76 (1,66 - 1,84)		1,79 ± 0,08 1,81 (1,71/1,86)	Z = -1,383	0,166
BMI (kg/m ²)	47	23,6 ± 3,2 23,5 (21,3 - 25,7)		22,7 ± 5,8 23,3 (21,6 - 24,7)	Z = 0,309	0,758

Skróty: N-liczebność grupy, M-średnia arytmetyczna, SD-odchylenie standardowe, Me-mediana, HVR- odpowiedź oddechowa na hipoksję, Z-statystyka testowa, SD-odchylenie standardowe, p-poziom istotności, BMI-wskaźnik masy ciała.

3. Czynniki behawioralne

Ocena związku pomiędzy paleniem papierosów a chemowrażliwością oraz różnic w intensywności podejmowania wysiłku fizycznego pomiędzy grupami osób o niższej i wyższej chemowrażliwości nie wykazała istotnych statystycznie wyników (Tabela 12 i 13).

Tabela 12. Wyniki podstawowych analiz statystycznych oraz test U Manna-Whitneya dla testowanej intensywności wykonywania wysiłku fizycznego u grup osób o niższej i wyższej chemowrażliwości.

wysiłek fiz. Int. lub umiar.	N	M ± SD i Me z dolnym i górnym kwartylem			wynik testu	wartość p
		poniżej mediany	HVR	powyżej mediany		
int. wysiłek fiz. (min/tydz.)	47	134,0 ± 117,41 120,00 (60,00 - 135,00)		91,36 ± 88,48 62,50 (0,00 - 150,00)	Z = 1,373	0,170
umiar. wysiłek fiz. (min/tydz.)	47	76,00 ± 98,03 60,00(0,00 - 90,00)		86,14 ± 98,10 62,50 (0,00 - 150,00)	Z = 0,319	0,743

Skróty: N-liczebność grupy, M-średnia arytmetyczna, SD-odchylenie standardowe, Me-mediana, HVR- odpowiedź oddechowa na hipoksję, Z-statystyka testowa, p-poziom istotności, tydz. -tydzień.

Tabela 13. Porównanie HVR pomiędzy podgrupami utworzonymi w zależności od palenia papierosów

palenie papierosów	N, odsetek ogółu	M ± SD i Me z dolnym i górnym kwartyłem	wynik testu	wartość p
HVR				
niepalący	33 68,75(%)	0,32 ± 0,18 0,27 (0,20 - 0,42)	H = 1,719	0,423
palący < 10 papierosów/ tydz.	6 12,50(%)	0,24 ± 0,13 0,17 (0,16 - 0,29)		
palący ≥10 papierosów/ tydz.	9 18,75(%)	0,31 ± 0,15 0,27(0,21 - 0,37)		

Skróty: N-liczebność grupy, M-średnia arytmetyczna, SD-odchylenie standardowe, Me-mediana, HVR- odpowiedź oddechowa na hipoksję, H-wartość testu Kruskala-Wallisa, p-poziom istotności, tydz.-tydzień.

4. Czynniki okołoporodowe

Czynniki okołoporodowe były istotnie związane z HVR w niniejszym badaniu. Istotnie niższe wartości HVR odnotowano w podgrupie: urodzonej poza terminem w porównaniu z urodzoną w terminie (odpowiednio: $0,20 \pm 0,9$ vs. $0,33 \pm 0,17$ L/min/SpO₂%, $p = 0,046$), o niższej masie urodzeniowej w przeciwieństwie do noworodków o wyższej masie urodzeniowej (odpowiednio: $0,21 \pm 0,07$ vs. $0,34 \pm 0,18$ L/min/SpO₂%, $p = 0,026$) oraz w podgrupie osób, których matka podczas porodu nie otrzymała znieczulenia lub otrzymała znieczulenie podoponowe, w porównaniu do osób, których matka podczas porodu otrzymała znieczulenie ogólne (odpowiednio: $0,29 \pm 0,15$ vs. $0,25 \pm 0,10$ vs. $0,45 \pm 0,21$ L/min/SpO₂%, $p = 0,026$).

Nie wykryto związku pomiędzy chemowrażliwością a rodzajem porodu (poród naturalny lub przez cięcie cesarskie), długością noworodka oraz liczbą punktów w skali Apgar.

Wyniki podstawowych analiz statystycznych oraz porównania HVR dla dwu grup urodzonych w terminie i poza terminem oraz trzech grup noworodków z określoną masą urodzeniową, rodzajem znieczulenia matki przy porodzie, rodzajem porodu (poród naturalny oraz przez cięcie cesarskie), długością noworodka oraz liczbą punktów w skali Apgar przedstawia tabela 14.

Tabela 14. Porównanie HVR pomiędzy podgrupami utworzonymi w obrębie czynników okołoporodowych

czynniki okołoporodowe	N, odsetek ogółu	M ± SD i Me z dolnym i górnym kwartylem	wynik testu	wartość p
HVR				
masa noworodka			H = 5,589	0,061
< 3000 g	9 20,0(%)	0,21 ± 0,07 0,20 (0,17 - 0,25)		
≥ 3000 < 4000 g	29 64,4(%)	0,34 ± 0,18 0,29 (0,21 - 0,46)	Z = 2,197	0,026*
≥ 4000 g	7 15,6(%)	0,37 ± 0,16 0,39 (0,17 - 0,45)	Z = 1,799	0,072**
długość noworodka			Z = -0,082	0,934
≤ 55 cm	20 45,5(%)	0,31 ± 0,20 0,25 (0,19 - 0,41)		
> 55 cm	24 54,6(%)	0,30 ± 0,14 0,29 (0,19 - 0,41)		
narodziny w terminie:			Z = 1,992	0,046
tak	40 87,0(%)	0,33 ± 0,17 0,28 (0,20 - 0,18)		
nie	6 13,0(%)	0,20 ± 0,90 0,18 (0,14 - 0,25)		
rodzaj porodu:			Z = 0,483	0,629
naturalny	31 66,0(%)	0,31 ± 0,15 0,27 (0,18 - 0,46)		
cesarskie cięcie	16 34,0(%)	0,30 ± 0,20 0,25 (0,20 - 0,33)		
liczba punktów w skali Apgar:			Z = 1,484	0,138
8	6 13,0(%)	0,38 ± 0,13 0,36 (0,25 - 0,45)		
9-10	40 87,0(%)	0,30 ± 0,17 0,25 (0,18 - 0,38)		
rodzaj znieczulenia matki przy porodzie:			H = 5,87	0,053
brak znieczulenia	30 63,8(%)	0,29 ± 0,15 0,25 (0,17 - 0,38)	Z = 0,34	0,733*
podoponowe	8 17,0(%)	0,25 ± 0,10 0,25(0,18 - 0,28)	Z = 2,069	0,038**
ogólne	9 19,2(%)	0,45 ± 0,21 0,42 (0,33 - 0,52)	Z = 2,217	0,026***

Skróty: N-liczebność grupy, M-średnia arytmetyczna, SD-odchylenie standardowe, Me-mediana, HVR- odpowiedź oddechowa na hipoksję, p-poziom istotności, Z-statystyka testowa U Manna-Whitneya, H-wartość testu Kruskala-Wallisa. * Porównanie grup 1 i 2 z wykorzystaniem testu U Manna-Whitneya. ** Porównanie grup 2 i 3 z wykorzystaniem testu U Manna-Whitneya. *** Porównanie grup 1 i 3 z wykorzystaniem testu U Manna-Whitneya.

E. Uogólnione modele liniowe i nieliniowe

1. Metoda najlepszych podzbiorów

Metoda najlepszego podzbioru pozwoliła na wyodrębnienie modeli najlepiej wyjaśniających wielkość chemowrażliwości. Dwa pierwsze podzbiory zapewniają najlepsze dopasowanie modelu i wyjaśniają 69% (pierwszy model, $\text{adjR}^2 = 0,69$) lub 73% (drugi model, $\text{adjR}^2 = 0,73$) zmienności chemowrażliwości. Kompromis pomiędzy dopasowaniem modelu, a liczbą predyktorów zapewniło zastosowanie kryterium AIC. W skład najlepszego modelu weszły następujące zmienne: punktacja w skali Apgar, PChS-HR, „terminowość narodzin” oraz „znieczulenie”. Wyniki analizy metodą najlepszych podzbiorów przedstawione zostały w tabeli 15.

Tabela 15. Modele najlepiej wyjaśniające wielkość chemowrażliwości.

mo- dele	inter- cept	Apgar	PChS- HR	pale- nie	Ln PChS- SVR	ur. poza term.	z. og. i podop.	R^2/adjR^2	df	AICc	weight
1	-1,58	+	0,73			+	+	0,49/0,69	8	46,84	0,36
2	-1,85	+	0,56		0,017	+	+	0,53/0,73	9	47,15	0,31
3	-1,73			0,78		+	+	0,40/0,56	6	48,39	0,17
4	-2,02		0,18	0,62		+	+	0,44/0,61	7	48,56	0,15

Skróty: Intercept-wyraz wolny, Apgar-punktacja w skali Apgar, PChS-HR-częstość akcji serca w odpowiedzi na przejściową hipoksję, palenie- palenie papierosów, PChS-SVR-opór naczyniowy w odpowiedzi na przejściową hipoksję, ur. poza term.-urodzenie poza terminem, z. og. i podop-znieczulenie ogólne i podoponowe matki podczas porodu, R^2 - współczynnik determinacji, adj R^2 (ang. Adjusted R^2)- skorygowany współczynnik determinacji, df-(ang. degrees of freedom)- liczba stopni swobody, AICc-kryterium Akaike, weight-waga AIC, „+” -występowanie w modelu,.

2. Uśrednianie najlepszych modeli

Ponieważ w rankingu najlepszych modeli znalazły się takie, które nie różniły się znacznie od modelu 1 (różnica między modelami < 2 AICc) przeprowadzono uśrednianie modeli. Pozwoliło to wyłonić współczynniki regresji dla poszczególnych zmiennych wchodzących w skład uśrednionego modelu. Największym współczynnikiem regresji wśród predyktorów wchodzących w skład uśrednionego modelu charakteryzował się PChS-HR ($\beta = 0,67$). Uśredniony model został przedstawiony w tabeli 16.

Tabela 16. Uśredniony model

Zmienne	Współczynnik modelu regresji	SD	CI-Min	CI-Max	p
`Ln(SVR)`	0,18	0,11	-0,05	0,41	0,135
Apgar.L	-0,29	0,12	-0,53	-0,05	0,019
PChS- HR	0,67	0,25	0,17	1,17	0,009
narodziny poza terminem	-0,43	0,17	-0,77	-0,08	0,016
znieczulenie podoponowe	-0,18	0,15	-0,49	0,13	0,256
znieczulenie ogólne	0,37	0,15	0,08	0,67	0,013

Skróty: SD-odchylenie standardowe, p-poziom istotności, CI Min/Max- granice przedziału ufności, Ln (PChS-SVR)-logarytm naturalny z PChS-SVR, PChS-SVR-opór naczyniowy w odpowiedzi na przejściową hipoksję, Apgar L-ang. linear, związek liniowy, PChS- HR-częstość akcji serca w odpowiedzi na przejściową hipoksję.

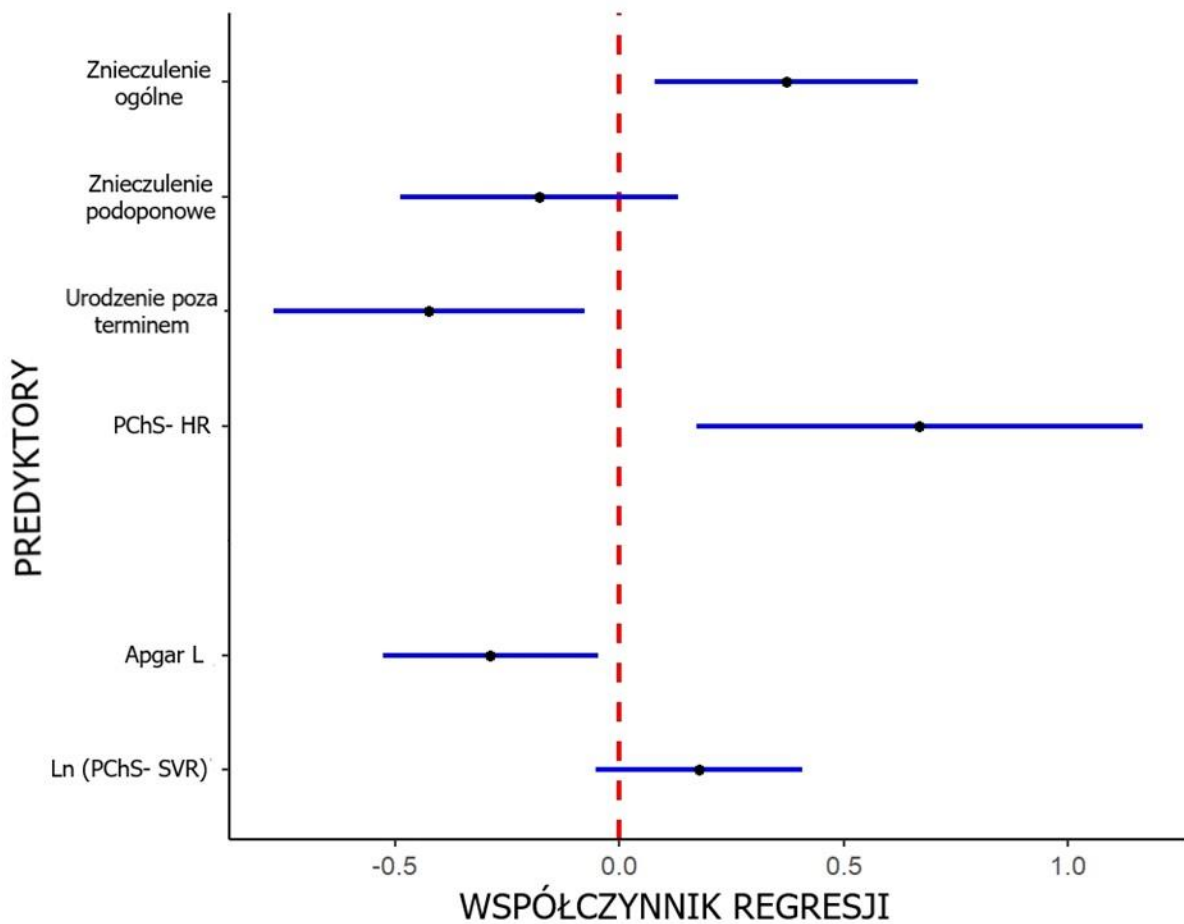
RVI występujących w najlepszych modelach obrazuje tabela 17. RVI opiera się na względnym udziale zmiennych objaśniających w wyjaśnianiu wariancji badanej zmiennej oraz ich „wagi” opartej na kryterium AIC.

Tabela 17. Względna ważność predyktorów.

Zmienne	RVI	Liczba modeli
`Ln(PChS-SVR)`	0,47	2
Apgar	0,68	2
PChS-HR	1,00	4
Terminowość	1,00	4
Znieczulenie	1,00	4

Skróty: RVI-względna ważność predyktorów; Liczba modeli-częstość występowania predyktorów w najlepszych modelach, Ln(PChS-SVR)-logarytm naturalny z PChS-SVR, PChS- SVR-opór naczyniowy w odpowiedzi na przejściową hipoksję, PChS-HR-częstość akcji serca w odpowiedzi na przejściową hipoksję.

Graficzne przedstawienie rozmieszczenia współczynników regresji predyktorów uśrednionego modelu pokazuje predyktory wykazujące zależność dodatnią względem zmiennej objaśnianej: PChS-HR, „znieczulenie ogólne” a także Ln (PChs-SVR), oraz predyktory wykazujące zależność ujemną względem chemowrażliwości: punkty Apgar, „znieczulenie podoponowe”, „narodziny poza terminem” (wykres 1). Zależność dodatnia oznacza, iż wzrost wartości zmiennej objaśniającej spowoduje wzrost wartości zmiennej objaśnianej. Analogicznie w przypadku zależności ujemnej - tutaj wzrost wartości zmiennej objaśniającej skutkuje spadkiem wartości zmiennej objaśnianej.



Wykres 1. Wykres współczynników zmiennych objaśnianych (95% przedział ufności) dla zależności pomiędzy chemowrażliwością, a liczbą punktów Apgar (w tym Apgar L- zależność liniowa (Ang. linear); częstości akcji serca w odpowiedzi na przejściową hipoksję (PChs- HR), reakcją oporu naczyniowego w odpowiedzi na przejściową hipoksję (PChs- SVR), rodzajem znieczulenia matki przy porodzie (znieczulenie podoponowe, znieczulenie ogólne), urodzeniem poza terminem.

VI. Dyskusja

Niniejsza praca stanowi próbę określenia związku pomiędzy wybranymi czynnikami hemodynamicznymi, antropometrycznymi, behawioralnymi i okołoporodowymi a chemowrażliwością obwodową w populacji osób zdrowych, celem znalezienia „markerów” wysokiej chemowrażliwości. Pojęcie chemowrażliwości odnosimy w niniejszej pracy do komponenty wentylacyjnej odruchu z chemoreceptorów obwodowych.

U pacjentów chorujących na lekooporne nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca (HF, ang. heart failure), obturacyjny bezdech senny (OSA, ang. obstructive sleep apnea), zespół metaboliczny, czy niewydolność nerek dochodzi do nadaktywności odruchu z chemoreceptorów obwodowych (CHP, ang. peripheral chemoreceptors) (Abdala i wsp., 2015; Chua i Coats, 1995; Giannoni i wsp., 2014; Kara i wsp., 2003; Narkiewicz i wsp., 1999a; Paton i wsp., 2013; Ponikowski i wsp., 2001). Ponadto występowanie nadwrażliwości CHP stanowi czynnik złego rokowania u pacjentów z HF związany z ich wyższą śmiertelnością. Dostępna literatura pokazuje testowane próby normalizacji objawów klinicznych u pacjentów cierpiących na zaburzenia o podłożu współczulnym polegające na resekcji lub ablacji kłębków szyjnych (CB, ang. carotid bodies). Mimo pojawienia się objawów niepożądanych, stawiających pod znakiem zapytania wykorzystanie tego rodzaju terapii w praktyce klinicznej, otrzymano krótkotrwałą poprawę stanu zdrowia pacjentów, co może przemawiać za domniemaną rolą CB w patogenezie tych schorzeń (Fletcher i Miller, 1992; Iturriaga, 2018; Iturriaga i wsp., 2021; Narkiewicz i wsp., 2016; Niewiński i wsp., 2013b; Ponikowski i wsp., 2001; Ribeiro i wsp., 2013; Rio i wsp., 2013).

Podwyższona chemowrażliwość występuje również w niewielkiej części populacji zdrowej (od 4-10%), a jej konsekwencje kliniczne nie są znane (Chua i Coats, 1995; Niewiński i wsp., 2013; Paleczny i wsp., 2014; Tubek i wsp., 2018). Jest to zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszym badaniu, w którym częstość występowania podwyższonej chemowrażliwości zdefiniowana jako odpowiedź wentylacyjna na hipoksję (HVR, ang. hypoxic ventilatory response) $> 0,7 \text{ L/min/SpO}_2\%$ wyniosła 5,2%.

Niniejsza praca skupia się na znalezieniu korelatów wysokiej chemowrażliwości w tej właśnie, zdrowej populacji. Podobne próby, bazujące na danych klinicznych (m. in. występowanie oddychania cyklicznego, stosunek wentylacji minutowej do wytwarzanego CO_2 w wysiłku, frakcja wyrzutowa lewej komory, końcoworozkurczowa i końcowoskurczowa średnica lewej komory) były wcześniej podejmowane wśród pacjentów z HF (Mirizzi i wsp., 2016).

Wyznaczenie fizjologicznych predyktorów czy korelatów wysokiej chemowrażliwości niesie ze sobą co najmniej trzy potencjalne korzyści w wymiarze poznawczym oraz/lub klinicznym. Po pierwsze, może usprawnić identyfikowanie osób zdrowych z podwyższoną chemowrażliwością na potrzeby dalszych badań naukowych, mających na celu m. in. określenie potencjalnych konsekwencji klinicznych wysokiej chemowrażliwości. Po drugie, może wskazać kierunek poszukiwań markerów podwyższonej chemowrażliwości w grupach pacjentów z HF, lekoopornym nadciśnieniem tętniczym i innymi chorobami, którym towarzyszy nadaktywność odruchu z CHP. Po trzecie, uzyskane wyniki mogą mieć znaczenie w odniesieniu do patomechanizmu wysokiej chemowrażliwości w warunkach fizjologicznych, być może z pewnym przełożeniem na wymienione powyżej populacje kliniczne.

Wśród czynników hemodynamicznych, antropometrycznych, okołoporodowych oraz behawioralnych analizowano te, które mogły być pozyskane na podstawie prostych, nieinwazyjnych metod stosowanych w pracowni badawczej lub z danych standardowo uwzględnianych w dokumentacji medycznej.

Parametry hemodynamiczne a chemowrażliwość

Mając na uwadze z jednej strony fundamentalne znaczenie układu autonomicznego (w tym, odruchów autonomicznych) w regulacji czynności układu krążenia (Karemaker, 2017; Konturek i Brzozowski, 2019; McCorry, 2007; Traczyk, i Trzebski, 2016), a z drugiej względną łatwość oceny podstawowych parametrów opisujących funkcję układu krążenia (również oceny opartej na ciągłym, nieinwazyjnym zapisie, wykonywanym przez powszechnie dostępne aparaty bazujące na technice volume-clamp, np. kardiomonitorzy Nexfin, Finapres i inne (Akkermans i wsp., 2009; Chin i Panerai, 2012; Schattenkerk i wsp., 2009), uwzględnienie na liście potencjalnych korelatów fizjologicznych wysokiej chemowrażliwości takich parametrów, jak częstość akcji serca (HR, ang. heart rate), ciśnienie tętnicze skurczowe (SBP, ang. systolic blood pressure), średnie ciśnienie tętnicze (MAP, ang. mean arterial pressure) oraz opór obwodowy (SVR, ang. systemic vascular resistance) wydawało się być decyzją zasadną, a nawet oczywistą.

Bieżące wartości wymienionych parametrów stanowią wypadkową wielu czynników: od czynników genetycznych, przez mechanizmy regulacji lokalnej, ogólnoustrojowej, aż po czynniki środowiskowe (psychologiczne, żywieniowe i inne) (Janssen i Smits, 2002; Karemaker, 2017; Konturek i Brzozowski, 2019; McCorry, 2007; Traczyk, i Trzebski, 2016). Z tego względu trudno oczekiwać, że pojedynczy parametr będzie odzwierciedlał w pełnym czy

choćby przeważającym wymiarze czynność konkretnego odruchu fizjologicznego. Problem ten można jednak rozwiązać dwiema metodami, tj. (1) stosując fizjologiczną prowokację, mającą na celu uwidocznienie responsywności odruchu, bądź (2) budując złożony model obejmujący wiele zmiennych objaśniających.

W niniejszej pracy wykorzystano obie wymienione wyżej metody. Prowokację fizjologiczną stanowił test przejściowej hipoksji, przeprowadzany w dwóch wariantach (oddychanie swobodne oraz oddychanie kontrolowane). Wykorzystano ponadto zaawansowane narzędzia statystyczne do przygotowania wieloczynnikowych modeli objaśniających zmienność chemowrażliwości w badanej populacji. Obie te ścieżki mogą potencjalnie ułatwić identyfikowanie osób z wysoką chemowrażliwością. Ścieżka pierwsza, bazująca na teście przejściowej hipoksji oraz analizie odpowiedzi hemodynamicznej nie wymaga aparatury niezbędnej do oceny odpowiedzi wentylacyjnej i w najbardziej zawężonym wariacie może być przeprowadzana z użyciem wyłącznie butli z czystym azotem oraz pulsoksymetru z pomiarem tętna. Drugi wariant, oparty o model statystyczny, mógłby teoretycznie identyfikować osoby z wysoką chemowrażliwością na podstawie danych pochodzących z ankiet (np. wiek, masa urodzeniowa, punkty w skali Apgar, mała cięła, palenie papierosów) oraz powszechnie wykonywanych pomiarów (np. spoczynkowe wartości HR, SBP, MAP).

Uzyskane wyniki zostały omówione i zestawione z danymi literaturowymi poniżej, dla każdego z analizowanych, potencjalnych „markerów” wysokiej chemowrażliwości osobno. Następnie omówiono wyniki odnoszące się do modelu wieloczynnikowego.

Ciśnienie tętnicze

W niniejszej pracy nie wykryto związku pomiędzy wysoką chemowrażliwością a spoczynkowym SBP i MAP u zdrowych, młodych osób. Dostępne dane obrazują związek nadaktywności CHP z nadciśnieniem tętniczym (Abdala i wsp., 2015; Izdebska i wsp., 1999, 1998; Kara i wsp., 2003; McBryde i wsp., 2013; Narkiewicz i wsp., 1998; Trzebski, 1982), jednak nie jest jasne, czy ciśnienie tętnicze w granicach normy również wykazuje taką relację. Eksperymenty Fukudy i wsp. wykorzystujące model zwierzęcy potwierdzają brak zwiększonej HVR u szczurów z normotensją (próba kontrolna), w porównaniu do szczurów spontanicznie nadciśnieniowych (Fukuda i wsp., 1987). W badaniach Sińskiego i wsp. zastosowana hiperoksja, hamująca aktywność CHP, nie doprowadziła do istotnych zmian ciśnienia tętniczego u młodych, zdrowych osób w przeciwieństwie do pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nastąpił spadek ciśnienia krwi (Sinski i wsp., 2016, 2014). Podobne wyniki zostały uzyskane również przez innych badaczy (Bak i wsp., 2007; Daly i wsp., 1962; Gole i wsp., 2011; Milone

i wsp., 1999; Sinski i wsp., 2016, 2014; Thomson i wsp., 2006; Tubek i wsp., 2021). Rezultaty te wydają się sugerować brak związku pomiędzy ciśnieniem w prawidłowym zakresie wartości a chemowrażliwością, co byłoby zgodne z naszymi wynikami.

W dostępnej literaturze znajdujemy jednakże również przesłanki sugerujące, iż u osób posiadających MAP w zakresie normy wyższe wartości MAP występują u osób z wyższą chemowrażliwością (Somers i wsp., 1988). Wyniki te są rozbieżne w porównaniu z uzyskanymi w niniejszej pracy być może ze względu na specyficzność naszej grupy badanej, jednorodnej pod względem wieku i stanu zdrowia, bo składającej się z młodych, zdrowych osób. W takiej grupie nie spodziewamy się dużej zmienności ciśnienia tętniczego, którą być może mogliśmy zaobserwować w przypadku włączenia osób starszych.

Pojawia się co raz więcej danych wskazujących, że na modulację poziomu spoczynkowej aktywności współczulnej wpływają również hormony płciowe, z czego mogą wynikać różnice w regulacji ciśnienia krwi pomiędzy kobietami a mężczyznami (Hart i wsp., 2009; Lambert i wsp., 2007; Matsukawa i wsp., 1998; Narkiewicz i wsp., 2005). Zauważono, iż estrogen wywiera bezpośredni wpływ na zwoje autonomiczne, dając efekt w postaci niższego SNA u kobiet niż u mężczyzn, co może mieć przełożenie na niższe ciśnienie krwi u kobiet (Narkiewicz i wsp., 2005; Vongpatanasin i wsp., 2001). Potencjalne działanie estrogenów modulujące wpływ SNA na SVR i ciśnienie krwi mogłoby więc maskować relację pomiędzy CHP a SVR. W takiej sytuacji spodziewalibyśmy się braku korelacji pomiędzy SVR a HVR u kobiet. Dlatego sprawdziliśmy czy parametry hemodynamiczne i HVR różnią się wśród naszej grupy badanej podzielonej na kobiety i mężczyzn. W związku z brakiem istotnych statystycznie różnic dalsze analizy obejmowały grupę badaną bez podziału na płeć.

W naszym eksperymencie badawczym nie zaobserwowaliśmy związku pomiędzy wysoką chemowrażliwością a odpowiedzią ciśnienia tętniczego na bodziec hipoksyczny (PChS-SBP, ang. systolic blood pressure response to transient hypoxia i PChS-MAP, ang. mean arterial blood pressure response to transient hypoxia). Literatura dotycząca komponenty naczyniowej odruchu z CHP u osób zdrowych jest stosunkowo nieliczna, a rezultaty badań nie dają jednoznacznego obrazu wyników. Reakcja ze strony ciśnienia krwi, jako wypadkowa wielu czynników fizjologicznych, ma złożony charakter. Z jednej strony znana jest rola CB w pośredniczeniu reakcji HVR oraz wywoływaniu aktywności współczulnej, wykazującej efekt wazokonstrykcyjny, co przypuszczalnie powinno prowadzić do wzrostu ciśnienia krwi (Kara i wsp., 2003). Z drugiej strony, należy zauważyć, iż wzrostowi eferentnego napięcia współczulnego, przeciwstawia się bezpośrednie wazodylatacyjne działanie hipoksji, dając wypadkowy efekt w

postaci spadku SVR (Chua i wsp., 1996; 2014, 2009; Kara i wsp., 2003; Ponikowski i wsp., 2001) zaobserwowanego również w naszych wynikach.

Ponadto wydaje się, iż w CB występują odrębne komórki pośredniczące w HVR oraz odrębne pośredniczące w odpowiedzi współczulnej, charakteryzujące się odmiennymi progami pobudzenia dla różnych bodźców. Co więcej, rozłączne są również ścieżki nerwowe odchodzące od poszczególnych komórek (lub ich skupisk) i prowadzące do określonych ośrodków w pniu mózgu („ribbon cable theory”) (Paton i wsp., 2013; Zera i wsp., 2019). Biorąc więc pod uwagę teorię przedstawioną przez Patona i wsp., pojawia się wątpliwość, czy wysokiej chemowrażliwości musi towarzyszyć podwyższona aktywność współczulna. Badania Prasada i wsp. potwierdzają brak istotnej korelacji pomiędzy HVR oraz odpowiedzią współczulną u ludzi (Keir i wsp., 2019; Prasad i wsp., 2020). Wydaje się zatem, że wzmocniona odpowiedź sercowo-naczyniowa, modulowana przez układ autonomiczny, nie musi więc koniecznie występować równoległe z nasileniem komponenty wentylacyjnej omawianego odruchu.

Na podstawie dostępnej literatury oraz otrzymanych wyników niniejszej pracy nie jesteśmy w stanie potwierdzić roli BP jako korelatu wyższej chemowrażliwości u osób zdrowych. Zagadnienie to wymaga dalszych badań.

Częstość akcji serca

W badaniu nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy chemowrażliwością, a HR w warunkach spoczynkowych, co jest zgodne z wynikami Niewińskiego i wsp. (Niewinski i wsp., 2014a), natomiast pozostaje w kontraście do eksperymentów przeprowadzonych przez Daly i wsp. u młodych, zdrowych osób, wykorzystujących model hiperoksji (Daly i wsp., 1962; Hennersdorf i wsp., 2001). Efekt spadku HR na skutek hiperoksji został potwierdzony na modelu zwierzęcym (Smit i wsp., 2018; Tubek i wsp., 2021).

Nadwrażliwość CHP może prowadzić do konsekwencji hemodynamicznych, przypuszczalnie częściowo odzwierciedlających nadaktywność układu współczulnego, a także poprzez upośledzony odruch z baroreceptorów tętnicznych. Wzajemne antagonistyczne oddziaływanie pomiędzy czynnością baroreceptorów a CHP udokumentowano na modelu zwierzęcym, jak również u ludzi zdrowych i pacjentów z HF (Mancia, 1975; Pisarri i Kendrick, 1984; Ponikowski i wsp., 1997; Somers i wsp., 1991).

Niestety w naszej grupie badanej nie udało się wykazać opisanych zależności (wysokiej chemowrażliwości nie towarzyszyła niska czułość baroreceptorów tętnicznych). Wydaje się, iż przyczyną mogła być słabość metody sekwencyjnej wykorzystanej przez nas do oceny odruchu

z baroreceptorów. Metoda ta analizująca spontaniczne fluktuacje HR oraz ciśnienia krwi, stanowi prostą alternatywę dla metod inwazyjnych, jednak nie jest jasne, czy koreluje z metodami inwazyjnymi. Przede wszystkim zauważono brak korelacji pomiędzy metodą sekwencyjną a testem z fenylefryną, stanowiącym „złoty standard” oceny odruchu z baroreceptorów. Być może do badania aktywności odruchu u osób zdrowych nie wystarczą niewielkie, spontaniczne zmiany ciśnienia krwi, a należałoby zastosować silniejszy bodziec presyjny w celu lepszego uwidocznienia zmienności odruchu (Lipman i wsp., 2003).

W badaniu nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy chemowrażliwością a HR w reakcji na bodziec hipoksyczny (PChS-HR, ang. heart rate response to transient hypoxia). Jednakże można zauważyć nieznaczną tendencję ($p = 0,124$) do silniejszej reakcji wzrostu HR w odpowiedzi na przejściową hipoksję u osób należących do grupy o wyższej chemowrażliwości. Jak wcześniej wspomniano, obustronne wycięcie CB u pacjentów z niewydolnością serca prowadziło do zniesienia lub znacznego obniżenia HVR, nie wpływając na odpowiedź sercową (Niewiński i wsp., 2014a; Paleczny i wsp., 2019; Tubek i wsp., 2016). Ponadto badanie Karima i wsp. na modelu zwierzęcym pokazało przeciwstawne wzorce odpowiedzi sercowej podczas stymulacji izolowanych CB i AB u psów. Wyłania się tu obraz wskazujący na AB jako struktury biorące udział w genezie tachykardii w odpowiedzi na hipoksję, w przeciwieństwie do CB uczestniczących w genezie bradykardii (Karim i wsp., 1980; Paleczny i wsp., 2019). Wydaje się więc, iż nadaktywności CB, prawdopodobnie manifestującej się w postaci nasilonej HVR, powinna towarzyszyć bradykardia, która nie została zaobserwowana w naszym eksperymencie; takich rezultatów nie przedstawiono też w innych pracach. Występowanie tachykardii w odpowiedzi na hipoksję przypuszczalnie może być wynikiem pobudzenia mechanoreceptorów płuc, ulegających aktywacji podczas rozciągania pęcherzyków płucnych, na skutek zwiększonej wentylacji płuc (Daly i wsp., 1986; Daly i Scott, 1958), choć rola komponenty wentylacyjnej w generowaniu hipoksycznej tachykardii była kwestionowana (Paleczny i wsp., 2019).

Opór naczyniowy

Spśród badanych parametrów hemodynamicznych jako potencjalnych korelatów wysokiej chemowrażliwości, istotne znaczenie ma związek pomiędzy oporem obwodowym w odpowiedzi na przejściową hipoksję (ang. PChS-SVR, systemic vascular resistance response to transient hypoxia) a chemowrażliwością. Istotnie silniejszą reakcją spadku SVR w odpowiedzi na przejściową hipoksję obserwowano u osób o wyższej chemowrażliwości. Dostępne dane dotyczące komponenty naczyniowej odruchu z CHP są niejednorodne. Klasycznie przyjmowano, iż konsekwencją pobudzenia chemoreceptorów powinna być wazokonstrykcja naczyń

krwionośnych wynikająca ze wzrostu aktywności współczulnej (Traczyk, i Trzebski, 2016). Jednak naukowcy przedstawili przekonujące dowody na reakcję spadku SVR w wyniku stymulacji CHP zarówno u ludzi, jak i na modelach zwierzęcych, zgodne z rezultatem otrzymanym w niniejszej rozprawie (Edmunds i Marshall, 2001; Grassi i wsp., 1994; Heistad i wsp., 1972; Heistad i Wheeler, 1970; Hudson i wsp., 2011; Marshall, 2015; Paleczny i wsp., 2019; Thomas i Marshall, 1997). Co ciekawe, osłabienie lub zniesienie obwodowej wazodylatacji w odpowiedzi na hipoksję opisano u pacjentów z HF (Di Vanna i wsp., 2007) i powiązano ze wzmożoną aktywnością współczulną do naczyń oraz uszkodzoną czynnością śródbłonna (Alves i wsp., 2012). Analogiczny efekt spadku SVR w odpowiedzi na stymulację krótkotrwałym bodźcem hipoksycznym został uzyskany w badaniach Palecznego i wsp. u zdrowych, młodych osób w naszym ośrodku (Paleczny i wsp., 2019), być może jako efekt osłabienia reakcji odruchowych prowadzących do zwężenia naczyń krwionośnych na skutek mechanizmów miejscowych (Heistad i wsp., 1972; Heistad i Wheeler, 1970).

Obserwowana w naszej pracy silniejsza reakcja spadku SVR w odpowiedzi na przejściową hipoksję u osób z większą chemowrażliwością jest porównywalna do rezultatów eksperymentów przeprowadzonych z udziałem pacjentów z HF oraz nadciśnieniem tętniczym (Sinski i wsp., 2014; Tubek i wsp., 2021). W badaniach Sińskiego i wsp. oraz Tubka i wsp. wysunięto tezę, iż u chorych z HF i nadciśnieniem tętniczym nadmierna aktywność współczulna potencjalnie związana z aktywacją CHP przyczynia się do wzrostu SVR, stąd większy spadek SVR na skutek hiperoksji. W niniejszym projekcie badawczym nie możemy potwierdzić występowania tego mechanizmu u osób zdrowych, ponieważ aktywność współczulna w naszej grupie badanej nie została oceniona. Jednak podobieństwo tej sytuacji pozwala nam podejrzewać, iż występowanie takiego mechanizmu jest prawdopodobne. Natomiast w warunkach fizjologicznych przy braku podwyższonej chemowrażliwości SVR nie jest zależny od tonicznego wpływu CHP, co jest zgodne z wynikami Tubka i wsp. oraz Sińskiego i wsp. (Sinski i wsp., 2014; Tubek i wsp., 2021). Być może jest to skutek modulacji ze strony lokalnych zmian metabolicznych, takich jak m. in. wyżej wspomniane wazodylatacyjne działanie hipoksji (Di Vanna i wsp., 2007).

Brak podobnego wyniku w reakcji SVR pomiędzy grupami o niższej i wyższej chemowrażliwości w warunkach kontrolowanego i swobodnego oddychania sugeruje, że zwiększona wentylacja mogłoby wpływać na zmienność SVR, poprzez aktywację odruchu z mechanoreceptorów płucnych (Daly i wsp., 1986; Daly i Scott, 1958) i nie możemy tego wykluczyć., aczkolwiek porównanie reakcji SVR pomiędzy kontrolowanym i swobodnym oddychaniem nie dało istotnych różnic.

Jak wcześniej wspomniano zostało zauważone, iż hormony płciowe mogą wpływać na modulację spoczynkowej aktywności współczulnej, co przekłada się na różnice w regulacji SVR oraz ciśnienia tętniczego u kobiet i mężczyzn (Hart i wsp., 2009; Lambert i wsp., 2007; Matsukawa i wsp., 1998; Narkiewicz i wsp., 2005). Podkreśla się znaczenie estrogenów w tym procesie, mających zmniejszać SNA u kobiet (Narkiewicz i wsp., 2005; Vongpatanasin i wsp., 2001). Mając to na względzie, przeprowadziliśmy dodatkowe analizy z podziałem na płeć. Jednak różnic w HVR pomiędzy płciami, będących odzwierciedleniem potencjalnych modyfikacji SNA przez estrogeny u kobiet, nie udało się wykazać w naszym badaniu.

Rezultaty przedstawionych badań są obiecujące i pozwalają przypuszczać, iż zmiany SVR mogą stać się markerem wysokiej chemowrażliwości w kontekście fizjologicznym i klinicznym.

Kontrolowane oddychanie

W niniejszej rozprawie analizowano reakcję czynników hemodynamicznych na hipoksję również w warunkach kontrolowanego oddychania, w celu wykluczenia potencjalnego wpływu HVR. Jednak porównanie komponenty hemodynamicznej odruchu w warunkach swobodnego i kontrolowanego oddychania nie przyniosło istotnych statystycznie różnic w PChS-HR, PChS-MAP oraz PChS-SVR, potwierdzając wcześniejsze doniesienia o braku związku pomiędzy zwiększeniem HVR a parametrami hemodynamicznymi w odpowiedzi na przejściową hipoksję (Palczyński i wsp., 2019). Natomiast istotna różnica pomiędzy PChS-SBP w swobodnym i kontrolowanym oddychaniu pozostaje niejasna.

Czynniki antropometryczne, a chemowrażliwość

Parametry antropometryczne uwzględnione w niniejszym projekcie badawczym stanowią stosunkowo łatwo dostępne dane. Pozyskanie ich nie wymaga skomplikowanych pomiarów antropometrycznych.

Masa ciała, wysokość ciała oraz wskaźnik masy ciała

Nie wykryto związku pomiędzy czynnikami antropometrycznymi takimi jak wiek, masa ciała, wysokość ciała oraz BMI, a chemowrażliwością. Zgodnie z moją wiedzą brakuje danych na temat zależności masy ciała – w zakresie normy jak również niskiej masy ciała – u osób dorosłych, a odpowiedzią z CHP. Nieliczne doniesienia naukowe dotyczące masy ciała w odniesieniu do chemowrażliwości dotyczą głównie osób otyłych. Wśród naszej grupy badanej

jedynie dwie osoby kwalifikują się jako otyłe, co utrudnia porównanie uzyskanych wyników do wykazanych w dostępnej literaturze. Ponadto celem pracy było zidentyfikowanie korelatów wysokiej chemowrażliwości w populacji osób zdrowych, a zatem otyłość klasyfikowana przez WHO jako choroba powinna być przyczyną wykluczenia z grupy badanej. Jednak powszechna tendencja niewykluczania osób z nadwagą/otyłością w projektach badawczych w rozważanym obszarze skłoniła nas do podjęcia podobnej decyzji.

Charakterystyczne dla otyłości podwyższone napięcie współczulne skłania do powiązania aktywności CB z nadmierną masą ciała. Należy jednak zaznaczyć, iż stan otyłości występuje często u osób chorujących na OSA, gdzie wielokrotna ekspozycja na przerywaną hipoksję podczas snu może przypuszczalnie prowadzić do wzmocnienia odruchu z CHP, a w konsekwencji pobudzenia układu współczulnego (Esler i wsp., 2006; Paton i wsp., 2013; Porzionato i wsp., 2013).

Dyskutuje się również o potencjalnym znaczeniu leptyny, syntetyzowanej przez adipocyty, w stymulacji CB u osób otyłych. Receptory dla leptyny znaleziono w różnych strukturach układu nerwowego regulujących napięcie współczulne (jądrze pasma samotnego, ciele migdałowatym, jądrach podwzgórza), jak również w ludzkich i szczurzych komórkach CB (Messenger i wsp., 2012; Messenger i Ciriello, 2013; Porzionato i wsp., 2013, 2011). Czynność CHP u osób otyłych analizowali w latach 80. Burki i Baker oraz Kunitomo, wykazując zwiększoną HVR. Jednak autorzy nie uwzględnili występowania chorób współtowarzyszących takich jak wspomniany wcześniej OSA, a więc wzmocniona odpowiedź z CHO mogła być wynikiem zaburzeń oddychania podczas snu pojawiających się w grupie badanej (Burki i Baker, 1984; Kunitomo i wsp., 1988).

W kontraście pozostają doniesienia o niezmienionej HVR u osób z nadmierną masą ciała (Kronenberg i wsp., 1975). Brak istotnych różnic pomiędzy HVR u osób otyłych a grupą kontrolną otrzymali w swoich badaniach Narkiewicz i wsp. oraz Paleczny i wsp. (Narkiewicz i wsp., 1999b; Paleczny i wsp., 2016). Podobne wyniki otrzymano również w niniejszej pracy, jednak takie bezpośrednie porównanie mogłoby być mylące, ponieważ w znaczącej części naszej grupy badawczej zróżnicowanie masy ciała sytuowało się w zakresie prawidłowych wartości lub wskazywało na nadwagę, wśród nich znalazły się jedynie dwie osoby z stwierdzoną otyłością. Należy również zaznaczyć, iż przyczyną przedstawionych rozbieżności mogły być różnice metodologiczne i zróżnicowanie grupy badanej pod względem liczebności.

Zgodnie z naszymi przewidywaniami nie uzyskaliśmy istotnego związku pomiędzy wysokością ciała a chemowrażliwością. Dostępne dane na ten temat są skąpe i nie przedstawiają mechanizmu wyjaśniającego taką zależność. Jedynie jedno badanie stanowi próbę znalezienia

wspomnianego mechanizmu poprzez ocenę aktywności współczulnej u osób o prawidłowym i niskim wzroście końcowym, które urodziły się małe w stosunku do wieku ciążowego (SGA, ang. small for gestational age). Otrzymane rezultaty pokazują, iż urodzeni jako SGA, którzy osiągnęli niski wzrost końcowy, wykazują zwiększoną aktywność współczulną (Boguszewski i wsp., 2004). Jednak ze względu na specyficzność grupy badanej należy tutaj uwzględnić wpływ poporodowego wzrostu nadrabiającego zaległości na aktywność współczulną, co nie tłumaczyłoby mechanizmu w naszym badaniu ze względu na inny charakter grupy badanej. Poza tym dwie wcześniejsze prace mimo niejednorodnej metodologii oraz ponownie różnic w składach grup badawczych (dorośli i dzieci) wskazują na brak związku pomiędzy wysokością ciała, a chemowrażliwością, co potwierdza nasze rezultaty (Aitken i wsp., 1986; Honda i wsp., 1986). Ze względu na zaznaczone rozbieżności oraz ograniczoną liczbę dostępnych danych związek pomiędzy wysokością ciała a chemowrażliwością powinien podlegać dalszym badaniom.

Wiek

W niniejszej pracy badawczej nie wykryto istotnej zależności pomiędzy chemowrażliwością a wiekiem. Duża jednorodność naszej grupy badawczej pod względem wieku utrudniła analizę tych zależności. Jak wcześniej wspomniano, wyniki dostępnych eksperymentów są rozbieżne i oceniane głównie na podstawie HVR. Część z nich pokryła się z wynikami uzyskanymi w tej pracy badawczej, nie wykazując zależności między chemowrażliwością, a wiekiem (Palczyński i wsp., 2014; Pokorski i Marczak, 2003). Jednak w kontraście do nich pozostają prace pokazujące osłabienie HVR postępujące wraz z wiekiem (García-Río i wsp., 2007; Kronenberg i Drage, 1973; Peterson i wsp., 1981). Ponadto zmiany degeneracyjne zauważone w CB podczas starzenia, zwłaszcza zmniejszenie liczby i objętości mitochondriów, połączeń synaptycznych oraz neuroprzekazników w CB, mogłyby sugerować osłabienie funkcji CB i spadek HVR (Chapman i Cherniack, 1987; Di Giulio, 2018; Di Giulio i wsp., 2003; Pokorski i wsp., 2004). Inni autorzy donoszą z kolei o wzroście HVR wraz z wiekiem (Chapman i Cherniack, 1987; Lhuissier i wsp., 2012). Potencjalnym źródłem tych rozbieżności mogą być różnice metodologiczne, małe liczebności grup badanych oraz odmienny dobór grupy badanej pod względem wieku.

Związek komponenty sercowo-naczyniowej odruchu z CHP oraz z wiekiem pokazują nieliczne dane literaturowe. Zauważono zmniejszającą się wraz z wiekiem odpowiedź sercową na niedotlenienie związaną przypuszczalnie z osłabieniem odruchu z baroreceptorów tętnicznych oraz zaburzeniem równowagi współczulno-przywspółczulnej. Natomiast obserwowany

wzrost ciśnienia tętniczego łączy się ze zwiększającą się w wyniku starzenia sztywnością tętnic (Lhuissier i wsp., 2012; Paleczny i wsp., 2014).

Kwestie wpływu starzenia na chemowrażliwość pozostają więc nierozstrzygnięte i wymagają dalszych badań.

Czynniki okołoporodowe, a chemowrażliwość

Znana jest rola okresu okołoporodowego w rozwoju regulacji oddychania, taka jak chociażby proces zmian w CB, odnoszący się do wzrostu chemowrażliwości w określonym czasie po urodzeniu („resetowanie” CB). Czynniki oddziałujące na tym etapie np. wystąpienie ewentualnych powikłań okołoporodowych narażających płód na hipoksję czy przedwczesnych narodzin, wydają się nie pozostawać bez wpływu na kształtowanie odpowiedzi z CB. Dlatego uwzględnienie tych czynników na liście potencjalnych korelatów „wysokiej chemowrażliwości” zdaje się być zupełnie zasadne. Czynniki okołoporodowe, takie jak: narodziny w terminie lub poza terminem, masa urodzeniowa i długość noworodka, rodzaj porodu, znieczulenie matki przy porodzie oraz punktacja w skali Apgar, standardowo umieszczane w dokumentacji medycznej stanowią stosunkowo łatwo dostępny zbiór danych, mogących mieć duże znaczenie prognostyczne.

Narodziny poza terminem

Osoby urodzone przedwcześnie wydają się wykazywać zmienione reakcje oddechowe na hipoksję (Alvaro i wsp., 1992; Bates i wsp., 2014; Calder i wsp., 1994; Debevec i wsp., 2019; Narang i wsp., 2022).

Terapie stosowane do leczenia poporodowego wcześniaków, takie jak hiperoksja i oddychanie mechaniczne, mogą wpłynąć na kontrolę krążeniowo-oddechową. Poza dobrze znanymi następstwami hiperoksji okołoporodowej, jakimi są dysplazja oskrzelowo-płucna i retinopatia wcześniaków, stosowanie takiego leczenia może doprowadzić do zahamowania dojrzewania CB (Bates i wsp., 2014; Freislich i wsp., 2022; Narang i wsp., 2022). Doniesienia te potwierdzono również na szczurzym modelu poporodowej hiperoksji. Bisgard i wsp. wykazali osłabioną reakcję CB na hipoksję już po tygodniowej ekspozycji na hiperoksję okołoporodową. Wydłużenie stosowania hiperoksji do dwu tygodni zwiększyło stopień „upośledzenia” czynności CB (Bisgard i wsp., 2003). Stosowanie tlenoterapii było postępowaniem rutynowym w latach 50. ubiegłego wieku. Jednak uznanie niekorzystnych objawów ubocznych doprowadziło do ograniczenia stosowania tej metody. Z jednej strony zmniejszyło to częstość występowania

działań niepożądanych, a jednocześnie poskutkowało zwiększeniem śmiertelności wcześniaków (Warzycha i wsp., 2013). Nie mamy więc pewności, czy tlenoterapia została zastosowana u osób przedwcześnie urodzonych wchodzących w skład naszej grupy badawczej (w przeważającej części urodzonych pod koniec lat 90. XX wieku), choć prawdopodobieństwo takiego leczenia oceniamy jako duże.

Oslabienie HVR zostało zauważone u nowonarodzonych wcześniaków (Alvaro i wsp., 1992; Calder i wsp., 1994; Lemke i wsp., 1996), wcześniaków w 12.-15. miesiącu życia (Frislich i wsp., 2022) oraz u dorosłych osób urodzonych przedwcześnie (Bates i wsp., 2014; Debevec i wsp., 2019). Debevec i wsp. oraz Bates i wsp. analizowali HVR młodych, zdrowych osób w wieku około 21 lat, porównywalnym do wieku grupy badanej uczestniczącej w niniejszym projekcie. Mimo stosunkowo nielicznej grupy osób urodzonych poza terminem biorących udział w naszym badaniu, która obejmowała nie tylko wcześniaki (4 osoby) ale również urodzone po terminie (2 osoby), rezultaty są zgodne z wykazanymi w dostępnej literaturze. Wszystkie osoby urodzone przedwcześnie, biorące udział w naszym projekcie charakteryzowały się HVR poniżej 0,35 L/min/SpO₂%.

Niewiele jednak wiadomo na temat funkcji CHP u płodów w przenoszonej ciąży i noworodków urodzonych po terminie. Przedłużającej się ciąży poza przewidywany termin porodu mogą towarzyszyć zmiany łożyskowe (niewydolność łożyska), co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wewnątrzmacicznego niedotlenienia płodu. Noworodki urodzone po terminie częściej rodziły się w wyniku cięcia cesarskiego i miały niższą punktację w skali Apgar (Eden i wsp., 1987; Nisar, 2021). Dwie osoby pochodzące z ciąż przenoszonych, uczestniczące w naszym projekcie badawczym, podobnie jak osoby pochodzące z porodów przedwczesnych charakteryzowały się niską HVR, co jest trudne do wytłumaczenia ze względu na złożoność czynników oddziałujących w tym czasie na kształtowanie chemowrażliwości. Sam wpływ hipoksji okołoporodowej na HVR jest dyskusyjny (podrozdział punktacja w skali Apgar). Jednak przeważająca część badań przemawia za zwiększeniem HVR u noworodków pod wpływem okołoporodowego narażenia na przejściową hipoksję, co nie pokrywa się z naszymi wynikami.

Poza tym zarówno nasze badanie, jak i przedstawione powyżej korzystały z odmiennych protokołów hipoksji (niejednorodny czas ekspozycji na obniżoną - różną w poszczególnych badaniach - frakcję tlenu w wdychanym powietrzu czy zastosowanie czystego azotu). Z tego względu wskazana byłaby standaryzacja metodologiczna oceny HVR (Duffin, 2007).

Masa urodzeniowa i długość noworodka

Noworodki o niskiej masie urodzeniowej w stosunku do wieku ciążowego narażone są na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych oraz zespołu metabolicznego w życiu dorosłym (Barker i wsp., 1989; Boguszewski i wsp., 2004; IJerman i wsp., 2003). Jak wcześniej wspomniano, schorzenia te powiązane z nadaktywnością współczulną. Boguszewski i wsp. wykazali zwiększoną aktywność współczulną skierowaną do naczyń (MSNA, ang. muscle sympathetic nerve activity) u zdrowych dorosłych z niską masą urodzeniową (Boguszewski i wsp., 2004), co mogłoby stanowić mechanizm potencjalnej nadwrażliwości odruchu z chemoreceptorów u osób dorosłych z niską masą urodzeniową (Felippe i wsp. 2023). Jednak doniesienia na ten temat są niejednorodne. Weiza i wsp. wskazali na niższą MSNA (Weitz i wsp., 2004), natomiast Weyer i wsp. donoszą o niezmięnionej MSNA u osób dorosłych z niską masą urodzeniową (Weyer i wsp., 2000).

Również eksperymenty na modelach zwierzęcych nie pokazują jednorodnego obrazu wyników. Zespół Mortola i wsp. wykazał, iż masa urodzeniowa „sama w sobie” nie wpływa na chemowrażliwość jednodniowych kaczek (Mortola, 2010). Z kolei badania Liu i wsp. na szczurach oraz badania Hardinga i Mossa na jagniętach pokazują osłabienie HVR u zwierząt o niskiej masie urodzeniowej (Harding i wsp., 2000; Liu i wsp., 2000; Moss i wsp., 1996) wskazując na warunki wewnątrzmaciczne, upośledzające wzrost płodu jako przyczynę niedojrzałej odpowiedzi HVR (Moss i wsp., 1996b).

Wyniki niniejszej pracy są zgodne z doniesieniami dotyczącymi modelu zwierzęcego, a mianowicie u osób o niższej masie urodzeniowej zaobserwowano obniżoną chemowrażliwość w porównaniu do osób o wyższej masie urodzeniowej ($\geq 3000 < 4000$ g). Jednak istnieją różnice polegające na tym, że w naszym projekcie większość osób należącej do grupy o niskiej masie urodzeniowej (< 3000 g) mieściła się w zakresie norm, jedynie trzy osoby jako noworodki posiadały niedowagę. Należy również zaznaczyć, iż jedną z przyczyn niskiej masy urodzeniowej stanowi przedwczesny poród, w związku z czym należy wziąć pod uwagę kolejny czynnik i związany z nim wpływ stosowanej w ramach terapii poporodowej hiperoksji (Alvaro i wsp., 1992).

Brakuje doniesień mówiących o wpływie wysokiej masy urodzeniowej na chemowrażliwość noworodków i osób dorosłych. Nasze badania wskazują na występowanie wyższej chemowrażliwości u osób charakteryzujących się wyższą masą urodzeniową ($\geq 3000 < 4000$ g). Dzieci o wysokiej masie urodzeniowej mogą pochodzić z ciąż donoszonych lub rozwiązanych „po terminie” (podrozdział „Narodziny poza terminem”). Wydaje się więc właściwe zauważenie dużego ryzyka narażenia na przerywaną hipoksję w życiu płodowym ze względu na prawdopodobieństwo wystąpienia OSA u matki w późnej przenoszonych ciąży (Cortese i wsp., 2015;

Khalyfa i wsp., 2017, 2014). Przypuszcza się, iż zaburzenia snu w czasie ciąży prowadzą do zmian trajektorii rozwojowych u płodu, dając długotrwałe konsekwencje zdrowotne, takie jak występowanie zaburzeń metabolicznych, w tym zwiększenie ryzyka otyłości (Cortese i wsp., 2015; Khalyfa i wsp., 2014). Idąc dalej, część badań wskazuje na wzmocnione HVR pod wpływem przerywanej hipoksji (OSA) w okresie okołoporodowym, co mogłoby stanowić wyjaśnienie mechanizmu powstania wyższej chemowrażliwości w grupie osób o wysokiej masie urodzeniowej w naszym badaniu (Peng i wsp., 2004; Peyronnet i wsp., 2000). Złożoność zależności pomiędzy masą urodzeniową a chemowrażliwością nastęrcza wiele trudności i wymaga dalszych badań.

Rodzaj porodu oraz znieczulenie matki przy porodzie

W niniejszym badaniu nie wykryto istotnych związków pomiędzy chemowrażliwością a rodzajem porodu (naturalny/cięcie cesarskie). Natomiast zauważono istotną statystycznie różnicę w poziomie chemowrażliwości zależnie od rodzaju znieczulenia matki przy porodzie (brak znieczulenia/podoponowe/ogólne).

Wykazano występowanie wyższej chemowrażliwości u osób, których matki zostały poddane znieczuleniu ogólnemu. Co więcej uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy poziomem chemowrażliwości u osób, których matki poddano znieczuleniu ogólnemu (wyższa chemowrażliwość) oraz podoponowemu (niższa chemowrażliwość). Wyjaśnienie tej zależności jest bardzo trudne ze względu na brak danych literaturowych na temat wpływu znieczulenia podoponowego matki na chemowrażliwość dziecka oraz złożoność zależności, które tutaj występują. Panuje zgodność, iż najczęstszym powikłaniem tego rodzaju analgezji jest spadek ciśnienia tętniczego matki, spowodowany przedzwojową blokadą układu współczulnego. Hipotensja matki może upośledzić perfuzję łożyska, zwiększając ryzyko hipoksji płodu. Dlatego stosuje się leki utrzymujące ciśnienie tętnicze na stałym poziomie. Znieczulenie przewodowe porodu uznaje się za stosunkowo bezpieczny sposób walki z bólem porodowym (Lato i wsp., 2018; Ngan Kee i wsp., 2004).

Wśród 16 osób z naszej grupy badanej, którzy urodzili się poprzez cięcie cesarskie, 9 było narażonych na znieczulenie ogólne u matki podczas porodu. Wiadome jest, że środki znieczulające stosowane do znieczulenia ogólnego wykazują wpływ na łożysko, pogorsząc stan jego perfuzji, narażając płód na hipoksję (Dick, 1995; Jouppila i wsp., 1979; Lah, 1990). Wpływ hipoksji okołoporodowej na chemowrażliwość jest dyskusyjny (podrozdział „Punktacja w skali Apgar”). Jednak przeważająca część badań przemawia za zwiększeniem HVR u noworodków

pod wpływem okołoporodowego narażenia na przejściową hipoksję. Podobnie jak w poprzednim przypadku mogłoby to stanowić wyjaśnienie mechanizmu wystąpienia wyższej chemowrażliwości u osób, których matki zostały poddane znieczuleniu ogólnemu. Należy jednak zaznaczyć, iż wiele czynników może modyfikować wpływ potencjalnej hipoksji okołoporodowej na chemowrażliwość dziecka. Cięcie cesarskie wykonywane z wyraźnych wskazań medycznych wiąże się ze złym stanem klinicznym matki i/lub dziecka, którego analiza przekracza ramy niniejszej pracy.

Punkty w skali Apgar- wpływ hipoksji okołoporodowej

W niniejszej pracy nie potwierdzono istotnego statystycznie związku pomiędzy chemowrażliwością a liczbą punktów w skali Apgar. Jednak zaobserwowano pewne trendy, a mianowicie osoby dorosłe o wyższej chemowrażliwości otrzymały mniejszą liczbę punktów w skali Apgar (8) przy porodzie, niż osoby o niższej chemowrażliwości posiadające wyższą liczbę punktów (9 i 10).

Niską punktację w skali Apgar wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych w terminie oraz przedwcześnie (Wennergren i wsp., 1987). Spekuluje się, iż punktacja w skali Apgar może w pewnym sensie odzwierciedlać aktywność współczulno-nadnerczową po urodzeniu na podstawie poziomu katecholamin w krwi pępowinowej (Nylund i wsp., 1987; Wennergren i wsp., 1987). Wykazano również korelację pomiędzy wskazującym na niedotlenienie niskim pH a wysokim poziomem katecholamin w krwi pępowinowej (Nylund i wsp., 1987). Jednak doniesienia na ten temat są szczątkowe i niejednoznaczne. Wykazano, iż niemowlęta urodzone o czasie, charakteryzujące się niskim poziomem katecholamin, uzyskały niską punktację w skali Apgar (Wennergren i wsp., 1987).

Przeciwnieństwo stanowiły badania wiążące niską punktację w skali Apgar ze znacznie podwyższonymi poziomami katecholamin (Greenough i wsp., 1987), co miałyby utrzymać homeostazę, kompensując niekorzystne skutki niedotlenienia (Nylund i wsp., 1987). Taka zwiększona aktywność współczulna mogłaby tłumaczyć podwyższoną chemowrażliwość w grupie osób o niskiej punktacji w skali Apgar, zgodnie z otrzymanymi przez nas wynikami. Ponadto Hogan i wsp. potwierdzili, że niska punktacja w skali Apgar (poniżej 4. lub w 5. minucie życia) stanowi dobry wskaźnik asfiksji. Wśród grupy badanej u 69% noworodków wykazano kwasicę wskazującą na niedotlenienie (Hogan i wsp., 2007). Wpływ hipoksji okołoporodowej na chemowrażliwość jest złożony i zależy od ciągłości ekspozycji na niedotlenienie (Prabhakar i wsp., 2007). W przypadku chronicznej ciągłej hipoksji okołoporodowej zaobserwowano osłabienie HVR w eksperymentach na szczurach (Eden i Hanson, 1987; Sterni i wsp.,

1999), pisklętach (Ferner i Mortola, 2009), kotach (Hanson i wsp., 1989), jagniętach (Śladek i wsp., 1993) oraz w badaniach z udziałem ludzi (Katz-Salamon i wsp., 1996). Podstawą mechanizmu spadku HVR miało być upośledzenie dojrzewania CB w okresie pourodzeniowym (Prabhakar i wsp., 2007; Sterni i wsp., 1999). Jednak zaznacza się iż, częste występowanie nawracających bezdechów we wczesnym okresie życia naraża noworodki na epizody przerywanej hipoksji (Niuri i Prabhakar, 2013; Poets i wsp., 1994; Prabhakar i wsp., 2007). Skutki takiej ekspozycji zostały przetestowane na modelu zwierzęcym, pokazując wzmocnienie HVR u noworodków szczurów (Niuri i Prabhakar, 2013; Nock i wsp., 2004; Pawar i wsp., 2009, 2008; Peng i wsp., 2004).

Jak przedstawiono powyżej, uzyskane wyniki dotyczące czynników okołoporodowych zostały omówione i zestawione z danymi literaturowymi, dla każdego z potencjalnych „markerów” osobno. Jednak należy oczekiwać iż parametry te będą po części występowały równocześnie, wspólnie określając chemowrażliwość. Informacje dostarczane przez te czynniki będą więc w pewnym zakresie redundantne.

Zasadne jest oczekiwanie, iż noworodki urodzone przedwcześnie będą posiadały niską masę urodzeniową oraz być może obniżoną punktację w skali Apgar. Takie współwystępowanie zauważamy również w naszej grupie badanej. Noworodki urodzone po terminie posiadają masę urodzeniową poniżej normy bądź w jej dolnych granicach, i charakteryzują się niższą chemowrażliwością. Wymienione czynniki nie idą w parze z obniżoną punktacją w skali Apgar, której znaczenie pozostaje dyskusyjne. Z kolei osoby, których matki otrzymały znieczulenie ogólne przy porodzie, stanowiące grupę o wyższej chemowrażliwości, nie zawsze przechodziły poród przez cięcie cesarskie. Znieczulenie ogólne obejmowało również matki rodzące siłami natury.

Czynniki behawioralne, a chemowrażliwość

Uwzględnione czynniki behawioralne obejmujące „palenie papierosów” oraz „trening” zostały wybrane mimo, iż ich wpływ na chemowrażliwość nie jest jasny ze względu na nieliczne doniesienia literaturowe oraz/lub niejednorodne rezultaty badań. Jednakże na podstawie pewnych przesłanek możemy podejrzewać istnienie poszukiwanych przez nas zależności.

Wśród licznych składników dymu tytoniowego nikotyna jest uważana za główny czynnik odpowiedzialny za konsekwencje kliniczne palenia papierosów (Argacha i wsp., 2008; Lumb, 2019). Występowanie cholinergicznym receptorów nikotynowych w błonie komórek

CB daje podstawy do przypuszczeń, iż palenie może wpływać modyfikująco na chemowrażliwość (Conde i Monteiro, 2006; Kåhlin i wsp., 2010).

Z kolei wybór „treningu” jako kolejnego czynnika potencjalnie kształtującego chemowrażliwość opiera się na korzyściach w postaci pewnej normalizacji objawów klinicznych jakie płyną z wykonywania treningu u osób ze schorzeniami o podłożu współczulnych (Irade i wsp., 2018; Berger i wsp., 2019; Cornelissen i Fagard, 2005; Izdebska i wsp., 1999; Miller i wsp., 2017; Stickli i Miller, 2008). Jak wcześniej wspomniano schorzenia te wiąże się z nadaktywnością odruchu z CHP (Abdala i wsp., 2015; Giannoni i wsp., 2022b, 2009; Lesske i wsp., 1997; Narkiewicz i wsp., 1998; Niewinski i wsp., 2013; Ponikowski i wsp., 2001).

Ponadto – ponownie – wybór tych czynników był podyktowany łatwością uzyskania danych i pewną powszechnością ich występowania.

Palenie papierosów

W niniejszej pracy nie wykryto istotnych zależności pomiędzy paleniem papierosów a chemowrażliwością. Przypuszczalnie powodem może być niejednorodność grupy pod względem długości czasu ekspozycji na nikotynę. Również dostępna literatura nie przedstawia jednoznacznego obrazu wyników. Jedynie dwa badania przedstawiają rezultaty odpowiedzi z CHP u osób dorosłych w warunkach chronicznego narażenia na nikotynę.

Kawakami i wsp. porównywali HVR palących i niepalących bliźnięt monozygotycznych, wykazując wyższe HVR u osób palących. Jednak przypuszcza się, iż próba wyeliminowania oddziaływania ostrej stymulacji CB była niedostateczna (3 godziny poprzedzające badanie abstynencji od palenia), co mogło zamaskować efekty chronicznego wpływu palenia papierosów (Hildebrit i wsp., 2016; Kawakami i wsp., 1982). Hildebrit i wsp. zaobserwowali zgoła odwrotne efekty długotrwałego palenia na HVR u zdrowych, dorosłych osób po 12 h abstynencji. Badanie zobrazowało nie tylko ewidentny spadek HVR u osób palących w czasie abstynencji, ale także gwałtowny wzrost HVR po ponownym narażeniu na dym papierosowy, potwierdzając efekt maskowania (Hildebrit i wsp., 2016). Spadek HVR po długotrwałej ekspozycji wykazano również niejednokrotnie u noworodków palących matek (ekspozycja w czasie życia płodowego bądź/i wczesna ekspozycja po narodzeniu) (Fewell i wsp., 2001; Hafström i wsp., 2002; Huang i wsp., 2010; Stéphan-Blanchard i wsp., 2010).

Wśród mechanizmów odpowiedzialnych za osłabienie HVR pod wpływem chronicznego działania nikotyny najczęściej wymienia się: wpływ na ekspresję czynnika indukowanego niedotlenieniem (1α i/lub 2α), zmiany podjednostek receptora nikotynowego dla acetylocholin

w chemoreceptorach, wpływ na indukcję i uwalnianie dopaminy w CB (Cohen i wsp., 2005; Gentry i wsp., 2003; Holgert i wsp., 1995)

Efekt obniżenia HVR u osób długotrwale palących nie został potwierdzony w naszej pracy. Być może przyczyną zaistniałych rozbieżności była różnica w długości okresu ekspozycji na nikotynę. Odkrycie Hildebrita i wsp. dotyczyło palaczy z dłuższą niż 8 letnią historią palenia (Hildebrit i wsp., 2016). Wśród osób palących biorących udział w naszym eksperymencie tylko jedna paliła tytoń przez tak długi okres. Zaobserwowane rezultaty nie są więc możliwe do wykazania w naszej grupie badanej.

Co więcej, wcześniejsze badania na modelu zwierzęcym przyniosły odmienne rezultaty. Fernandez i wsp. wykazali, iż pobudzający wpływ nikotyny na oddychanie i ciśnienie tętnicze jest wywołany stymulacją CHP, natomiast efekty hamujące występują na skutek aktywacji nerwu błędnego przez mechanoreceptory płuc, poddając w wątpliwość obserwacje Hildebrita (Fernández i wsp., 2002).

Jak widać, powiązanie niskiego HVR z chroniczną ekspozycją na nikotynę nie zostało wystarczająco udokumentowane. Uzasadnione jest więc wykonanie dalszych bardziej szczegółowych badań biorących pod uwagę wpływ czasu trwania palenia oraz odstawienia, intensywność ekspozycji, oraz jednorodność grupy badanej pod względem wieku i płci (Hildebrit i wsp., 2016).

Trening fizyczny

W niniejszej pracy nie wykryto istotnych zależności pomiędzy treningiem a chemowrażliwością, co kontrastuje z doniesieniami występującymi w dostępnej literaturze. Nieliczne badania obrazują wpływ treningu na odpowiedź oddechową z chemoreceptorów obwodowych u zdrowych sportowców. Mimo różnic w metodologii, doborze grupy badanej (biegacze, pływacy, kajakarze, lekkoatleci) oraz czasu wykonywania treningu (8 tygodni-15 lat) obraz tych wyników jest dość spójny i wskazuje na spadek HVR w odpowiedzi na długotrwały trening (Miller i wsp., 2017; Scoggin i wsp., 1978; Arce-Álvarez i wsp., 2021; Byrne-Ouinn i wsp., 1971). Również zespół Katayama potwierdził wpływ treningu wytrzymałościowego na HVR, pokazując brak wzrostu HVR u osób trenujących w komorze hipobarycznej symulującej warunki wysokogórskie, w przeciwieństwie do osób nie trenujących, u których narażenie na ciągłą hipoksję prowadziło do wzmocnionego HVR (Katayama i wsp., 1999, 1998). Porównywalne rezultaty otrzymano na modelu zwierzęcym. Kelly i wsp. donieśli o osłabieniu wentylacji spoczynkowej u wyselekcjonowanych myszy biegających na kole przez 7-11 tygodni (Kelly i wsp., 2014). Ponadto korzystne efekty treningu zauważono u pacjentów z chorobami o podłożu

współczulnym takimi jak: OSA (Berger i wsp., 2019; Maki-Nunes i wsp., 2015), nadciśnienie tętnicze (Cornelissen i Fagard, 2005; Izdebska i wsp., 1999), HF (Irade i wsp., 2018; Marcus i wsp., 2015; Stickli i Miller, 2008). Spekuluje się, iż może to wynikać z wpływu treningu wytrzymałościowego na napięcie współczulne. Zmniejszenie napięcia współczulnego na skutek treningów wytrzymałościowych ma duże znaczenie dla prawidłowej czynności układu sercowo-naczyniowego (Cornelissen i Fagard, 2005; Mueller, 2007).

Najlepszy podzbiór czynników w kształtowaniu wysokiej chemowrażliwości- modele liniowe i nieliniowe

W niniejszej pracy podjęto próbę zidentyfikowania grupy czynników wspólnie wyjaśniających wielkość chemowrażliwości. Opracowano model zapewniający duże dopasowanie (73%) co oznacza, iż wyjaśnia on blisko $\frac{3}{4}$ zmienności chemowrażliwości w badanej populacji. W skład tego modelu weszły takie czynniki, jak: PChS-HR, punktacja w skali Apgar, „narodziny w terminie lub poza terminem”, oraz „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 uśrednionego modelu najsilniejsza okazała się PChS-HR ($\beta = 0,67$) (predyktor dodatni) oraz w drugiej kolejności „narodziny poza terminem” ($\beta = -0,43$) (predyktor ujemny).

Znaczenie PChS-HR jako korelata wysokiej chemowrażliwości, może świadczyć o wpływie zwiększonej wentylacji (HVR) na odpowiedź sercową w efekcie działania odruchu z mechanoreceptorów płucnych, aktywowanych przez inflację płuc. Potwierdziły to liczne eksperymenty wykorzystujące model zwierzęcy (Daly i wsp., 1962; Daly i Scott, 1959, 1958; Kato i wsp., 1988; Scott, 1966). Należy jednak zaznaczyć, iż pochodzenie tachykardii jako odpowiedzi wtórnej do odpowiedzi wentylacyjnej jest obecnie kwestionowane, ponieważ rezultaty badań przeprowadzonych na zwierzętach nie zostały potwierdzone u ludzi. Paleczny i wsp. wykazali, że zwiększenie częstości akcji serca nie jest następstwem hiperwentylacji (Paleczny i wsp., 2019). Dostępne dane nie dają więc spójnego obrazu wyników.

W niniejszej pracy w celu uniezależnienia komponenty hemodynamicznej odruchu od zmian wentylacji zastosowano metodę kontrolowanego oddychania (podrozdział „Kontrolowane oddychanie”). W takich warunkach eksperymentu nie znaleziono istotnych statystycznie

różnic pomiędzy częstością akcji serca w odpowiedzi na przejściową hipoksję w grupie osób o niższej i wyższej chemowrażliwości.

Z kolei „narodziny poza terminem” okazały się silnym predyktorem niskiej chemowrażliwości. Mimo, iż w analizowanej grupie badanych urodzonych poza terminem, znalazły się również w dwie osoby pochodzące z ciąż przenoszonych, większość stanowiły wcześniaki. Zgodnie z wcześniejszymi rozważaniami, można by przypuszczać, iż osłabienie HVR wynika z – często stosowanej jako terapii w leczeniu poporodowym urodzonych przedwcześnie – hiperoksji (Bates i wsp., 2014; Debevec i wsp., 2019; Freislich i wsp., 2022; Narang i wsp., 2022).

Natomiast przyczyna występowania osłabionego HVR u osób urodzonych po terminie pozostaje niejasna i trudna do wyjaśnienia ze względu na brak dostępnej literatury dotyczącej tego tematu. Uzasadnione jest więc wykonanie dalszych analiz opierających się na grupie osób urodzonych poza terminem o większej liczebności, zróżnicowanej na osoby urodzone przedwcześnie oraz po terminie.

Ograniczenia metodologiczne i interpretacyjne

Ocena związku podwyższonej chemowrażliwości z wybranymi czynnikami hemodynamicznymi, antropometrycznymi, behawioralnymi i okołoporodowymi była utrudniona ze względu na charakter grupy badanej, a mianowicie jej jednorodność, zwłaszcza pod względem wieku i stanu zdrowia oraz losowość doboru osób, które do niej trafiły. W naszej grupie badanej nie znalazły się osoby zamieszkujące w warunkach wysokogórskich, nurkujące swobodnie czy grające na instrumentach dętych, dlatego mimo pewnych przesłanek, które wskazują na związek tych czynników ze zmiennością chemowrażliwości, czynniki te musiały zostać wykluczone z analizy. Również liczebność osób urodzonych poza terminem czy osób, które przy porodzie otrzymały 8 punktów w skali Apgar, jest niewielka w grupie badanej, dlatego niektóre nasze spostrzeżenia oparte są na kilku przypadkach.

Należy podkreślić również pewne ograniczenia związane z metodologią. W niniejszej pracy skupialiśmy się na prostych i łatwo dostępnych metodach badawczych, takich jak metoda przejściowej hipoksji do oceny chemowrażliwości czy metoda sekwencyjna oceny wrażliwości baroreceptorów tętnicznych. Stąd nie została wykorzystana trudna do przeprowadzenia metoda mikroneurografii, polegająca na bezpośrednim pomiarze efferentnej aktywności współczulnej do naczyń. Uwzględnienie pomiaru MSNA pozwoliłoby na uzyskanie bardziej kompletnego obrazu wyników.

Powszechnie stosowana metoda przejściowej hipoksji również posiada swoje ograniczenia. Znany jest wazodylatacyjny wpływ hipoksji na naczynia krwionośne, dlatego warto rozważyć, czy wykorzystanie innej metody pobudzenia CB nie byłoby korzystnym rozwiązaniem w celu wyeliminowania bezpośredniego działania niedotlenienia. Metoda single-breath CO₂ spełniałaby te warunki, zmieniając bodziec na hiperkapnię. Jednak Chua i wsp., nie znajdując korelacji pomiędzy wynikami w metodzie przejściowej hipoksji oraz single-breath CO₂, zasugerowali istnienie odrębnych ścieżek odruchu z CB dla hipoksji oraz hiperkapnii. Zaproponowali oni stosowanie obydwu metod łącznie do odpowiedniej oceny odruchu z CHP (Chua i Coats, 1995).

Podsumowanie

W niniejszym badaniu po raz pierwszy podjęto się szerokiej oceny potencjalnego wpływu wybranych czynników hemodynamicznych, antropometrycznych, behawioralnych oraz okołoporodowych na chemowrażliwość, analizując ich powiązania z czynnością komponenty wentylacyjnej odruchu w relatywnie licznej grupie osób zdrowych. Ewentualne kliniczne następstwa podwyższonej chemowrażliwości u osób zdrowych nie zostały dotychczas zbadane. Godnym podkreślenia efektem tej pracy jest zidentyfikowanie odpowiedzi oporu naczyniowego (ocenianego nieinwazyjnie) na przejściową hipoksję jako markera podwyższonej chemowrażliwości. Odnotowany w niniejszym badaniu, większy spadek oporu u osób o wyższej chemowrażliwości potwierdził wcześniejsze nowatorskie doniesienia Tubka i wsp. u pacjentów z HF.

Interesujące wydają się być obserwacje w zakresie potencjalnego wpływu czynników okołoporodowych na chemowrażliwość, choć z uwagi na skrajnie niewielką liczebność osób urodzonych z niską masą urodzeniową oraz poza terminem w niniejszym projekcie, wyniki te należy traktować ostrożnie.

Zaobserwowane w niniejszej pracy powiązanie podwyższonej chemowrażliwości z wysoką masą urodzeniową (> 4000g) jest trudne do wyjaśnienia, ze względu na rozliczne czynniki środowiskowe mogące kształtować rozwój płodu w czasie ciąży (Khalyfa i wsp., 2014). Należy rozważyć wpływ ewentualnej otyłości matki podczas ciąży (Yogev i Catalano, 2009), zwiększone ryzyko komplikacji podczas porodu noworodków o wysokiej masie urodzeniowej, narażenie na zaburzenia oddychania matki podczas ciąży a przez to narażenie płodu na przerywaną hipoksję (Cortese i wsp., 2015; Khalyfa i wsp., 2017). Z kolei niską chemowrażliwość zauwa-

żono u osób urodzonych poza terminem (w naszej grupie badanej były to głównie osoby urodzone przedwcześnie). Przepuszczalnie może to być wynik hiperoksji często stosowanej w terapii u wcześniaków (Bates i wsp., 2014). Niezależnie jednak od mechanizmu patofizjologicznego leżącego u podłoża wykazanych związków, wymienione czynniki powinny być brane pod uwagę przy tworzeniu modeli predykcyjnych podwyższonej chemowrażliwości u osób zdrowych, a być może również w populacjach klinicznych.

Poszukiwanie wśród wybranych czynników hemodynamicznych, antropometrycznych, behawioralnych i okołoporodowych predyktorów wysokiej chemowrażliwości mogących przynieść implikacje w praktyce klinicznej ma istotne znaczenie zwłaszcza dla pacjentów chorujących na schorzenia powiązane ze wzmocnionym odruchem z CHP, dlatego potrzebne są dalsze szczegółowe badania dotyczące tego zagadnienia.

VII. 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/SpO₂%, 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.

VIII. 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_2 i CO_2 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 przesłanek 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 (N_2) do wdychanego powietrza (od 3-7 podań) skutkującym krótkotrwałymi spadkami saturacji krwi (SpO_2). Zależność pomiędzy wentylacją minutową (PChS-MV, ang. peripheral chemosensitivity- minute ventilation, $\text{L}/\text{min}/\% \text{SpO}_2$), a SpO_2 przed podaniem N_2 oraz wielkością tych parametrów po podaniu 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, uderzeń/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/SpO₂%, 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:

- e. większy spadek oporu naczyniowego w odpowiedzi na hipoksję,
- f. urodzenie w terminie (w porównaniu z urodzeniem poza terminem),
- g. normalna lub wysoka masa urodzeniowa (w porównaniu z masą poniżej 3000 g),
- h. 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 grupy. Ponadto jest to jedna z wielu analiz stosujących warunki kontrolowanego oddychania do wykluczenia wpływu odpo-

wiedzi 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.

IX. Abstrakt

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 O₂ and CO₂ 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 hemodynamic, 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 (N_2) to the inspired air (from 3-7 administrations) resulting in short-term drops in blood saturation (SpO_2). The relationship between peripheral chemosensitivity- minute ventilation (PChS MV, $\text{L}/\text{min}/\% \text{SpO}_2$) and SpO_2 before N_2 administration and the magnitude of these parameters after 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/SpO₂%, 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.

X. Piśmiennictwo

- Abboud, F., Thames, M., 1983. Interaction of cardiovascular reflexes in circulatory control. *Handbook of Physiology, Section 2 III*, 675–753.
- Abdala, A.P., McBryde, F.D., Marina, N., Hendy, E.B., Engelman, Z.J., Fudim, M., Sobotka, P.A., Gourine, A.V., Paton, J.F.R., 2015. Hypertension is critically dependent on the carotid body input in the spontaneously hypertensive rat 17, 4269–4277. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.237800>
- Acker, H., Lubbers, D.W., 1977. The Kinetics of Local Tissue Po₂ Decrease after Perfusion Stop within the Carotid Body of the Cat in vivo and in vitro. *Pflügers Arch.* 369, 135-140.
- Acker, H., Lübbers, D.W., Purves, M.J., 1971. Local oxygen tension field in the glomus caroticum of the cat and its change at changing arterial PO₂. *Pflügers Arch.* 329, 136–155. <https://doi.org/10.1007/BF00586988>
- Aitken, M.L., Franklin, J.L., Pierson, D.J., Schoene, R.B., 1986. Influence of body size and gender on control of ventilation. *Journal of Applied Physiology* 60, 1894–1899. <https://doi.org/10.1152/jappl.1986.60.6.1894>
- Akkermans, J., Diepeveen, M., Ganzevoort, W., Van Montfrans, G.A., Westerhof, B.E., Wolf, H., 2009. Continuous Non-Invasive Blood Pressure Monitoring, a Validation Study of Nexfin in a Pregnant Population. *Hypertension in Pregnancy* 28, 230–242. <https://doi.org/10.1080/10641950802601260>
- Al-Matary, A., Kutbi, I., Qurashi, M., Khalil, M., Alvaro, R., Kwiatkowski, K., Cates, D., Rigatto, H., 2004. Increased peripheral chemoreceptor activity may be critical in destabilizing breathing in neonates. *Seminars in Perinatology* 28, 264–272. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2004.08.003>
- Alvaro, R., ALVAREZ, J., Kwiatkowski, K.I.M., Cates, D., Rigatto, H., 1992. Small Preterm Infants (51500 g) Have Only a Sustained Decrease in Ventilation in Response to Hypoxial. *Pediatric research*, 32, 3–6.
- Alves, M.J.D.N.N., Dos Santos, M.R., Nobre, T.S., Martinez, D.G., Pereira Barretto, A.C., Brum, P.C., Rondon, M.U.P.B., Middlekauff, H.R., Negrão, C.E., 2012. Mechanisms of Blunted Muscle Vasodilation During Peripheral Chemoreceptor Stimulation in Heart Failure Patients. *Hypertension* 60, 669–676. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195776>
- Andrade, D.C., Arce-Alvarez, A., Toledo, C., Díaz, H.S., Lucero, C., Quintanilla, R.A., Schultz, H.D., Marcus, N.J., Amann, M., Del Rio, R., 2018. Revisiting the physiological effects of exercise training on autonomic regulation and chemoreflex control in heart failure: Does ejection fraction matter? *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 314, H464–H474. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00407.2017>
- Arce-Álvarez, A., Veliz, C., Vazquez-Muñoz, M., von Igel, M., Alvares, C., Ramirez-Campillo, R., Izquierdo, M., Millet, G.P., Del Rio, R., Andrade, D.C., 2021. Hypoxic Respiratory Chemoreflex Control in Young Trained Swimmers. *Frontiers in Physiology* 12, 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.632603>
- Argacha, J.F., Khaët, O., Gujic, M., Adamopoulos, D., Beloka, S., Dreyfuss, C., Degaute, J.P., Van De Borne, P., 2008. Nicotine increases chemoreflex sensitivity to hypoxia in non-smokers. *Journal of Hypertension* 26, 284–294. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f2b93c>
- Arnold, J.M., Fitchett, D.H., Howlett, J.G., Lonn, E.M., Tardif, J.C., 2008. Resting heart rate: A modifiable prognostic indicator of cardiovascular risk and outcomes? *Canadian Journal of Cardiology* 24, 3–8. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(08\)71019-5](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(08)71019-5)
- Badoer, E., 2020. The Carotid Body a Common Denominator for Cardiovascular and Metabolic Dysfunction? *Frontiers in Physiology* 11, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01069>
- Bak, Z., Sjöberg, F., Rousseau, A., Steinvall, I., Janerot-Sjöberg, B., 2007. Human cardiovascular dose-response to supplemental oxygen. *Acta Physiologica* 191, 15–24. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2007.01710.x>
- Barker, D.J.P., Osmond, C., Golding, J., Kuh, D., Wadsworth, M.E.J., 1989. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *British Medical Journal* 298, 564–567. <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6673.564>

- Bates, M., Farrell, E., Eldridge, M., 2014. Abnormal Ventilatory Responses in Adults Born Prematurely. *N Engl J Med* 370, 584–585.
- Bavis, R.W., 2005. Developmental plasticity of the hypoxic ventilatory response after perinatal hyperoxia and hypoxia. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 149, 287–299. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2005.04.003>
- Berger, M., Raffin, J., Pichot, V., Hupin, D., Garet, M., Labeix, P., Costes, F., Barthélémy, J.C., Roche, F., 2019. Effect of exercise training on heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 29, 1254–1262. <https://doi.org/10.1111/sms.13447>
- Bernardi, L., Wdowczyk-Szulc, J., Valenti, C., Castoldi, S., Passino, C., Spadacini, G., Sleight, P., 2000. Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability. *Journal of the American College of Cardiology* 35, 1462–1469. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00595-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00595-7)
- Biscoe, J., Bradley, G.W., Purves, M.J., 1970. The relation between carotid body chemoreceptor discharge, carotid sinus pressure and carotid body venous flow. *J. Physiol.* 99–120.
- Bisgard, G.E., Olson, E.B., Wang, Z.Y., Bavis, R.W., Fuller, D.D., Mitchell, G.S., 2003. Adult carotid chemoafferent responses to hypoxia after 1, 2, and 4 wk of postnatal hyperoxia. *Journal of Applied Physiology* 95, 946–952. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00985.2002>
- Blanco, C., Mccooke, H., Way, H., Hospital, S.A., 1984. The response to hypoxia of arterial chemoreceptors in fetal sheep and new-born lambs. 25–37.
- Boguszewski, M.C.S., Johannsson, G., Fortes, L.C., Sverrisdóttir, Y.B., 2004. Low birth size and final height predict high sympathetic nerve activity in adulthood. *Journal of Hypertension* 22, 1157–1163. <https://doi.org/10.1097/00004872-200406000-00017>
- Böhm, M., Reil, J.C., Deedwania, P., Kim, J.B., Borer, J.S., 2015. Resting heart rate: Risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. *American Journal of Medicine* 128, 219–228. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.09.016>
- Boscan, P., Pickering, A.E., Paton, J.F.R., 2002. The nucleus of the solitary tract: An integrating station for nociceptive and cardiorespiratory afferents. *Experimental Physiology* 87, 259–266. <https://doi.org/10.1113/eph8702353>
- Bozdogan, H., 1987. Model selection and Akaike's Information Criterion (AIC): The general theory and its analytical extensions. *Psychometrika* 52, 345–370. <https://doi.org/10.1007/BF02294361>
- Brogna, F., Felipe, I.S.A., Salgado, H.C., Paton, J.F.R., 2021. Autonomic innervation of the carotid body as a determinant of its sensitivity: Implications for cardiovascular physiology and pathology. *Cardiovascular Research* 117, 1015–1032. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa250>
- Burki, N.K., Baker, R.W., 1984. Ventilatory regulation in eucapnic morbid obesity. *Am Rev Respir Dis* Apr., 538–43.
- Burnham, K.P., Anderson, D.R. (Eds.), 2004. *Model Selection and Multimodel Inference*. Springer New York, New York, NY. <https://doi.org/10.1007/b97636>
- Byrne-Ouinn, E., Grover, F., Weil, J.V., 1971. Ventilatory control in the athlete. *Journal of Applied Physiology* 30, 91–98.
- Calder, N.A., Williams, B.A., Smyth, J., Boon, A.W., Kumar, P., Hanson, M.A., 1994. Absence of ventilatory responses to alternating breaths of mild hypoxia and air in infants who have had bronchopulmonary dysplasia: Implications for the risk of sudden infant death. *Pediatric Research* 35, 677–681. <https://doi.org/10.1203/00006450-199406000-00011>
- Campan, M.J., Tagaito, Y., Li, J., Balbir, A., Tankersley, C.G., Smith, P., Schwartz, A., Donnell, C.P.O., Matthew, J., Tagaito, Y., Li, J., Tankersley, C.G., Smith, P., Schwartz, A., Donnell, C.P.O., 2023. Phenotypic variation in cardiovascular responses to acute hypoxic and hypercapnic exposure in mice 15–20. <https://doi.org/10.1152/physiol-genomics.00197.2003>.
- Cargill, K.R., Chiba, T., Murali, A., Mukherjee, E., Crinzi, E., Sims-Lucas, S., 2020. Prenatal hypoxia increases susceptibility to kidney injury. *PLoS ONE* 15, 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229618>
- Casey, B.M., McIntire, D.D., Leveno, K.J., 2001. The Continuing Value of the Apgar Score for the Assessment of Newborn Infants. *Obstetric and Gynecologic Survey* 56, 406–407. <https://doi.org/10.1097/00006254-200107000-00010>

- Cavanaugh, J.E., 1997. Unifying the derivations for the Akaike and corrected Akaike information criteria. *Statistics and Probability Letters* 33, 201–208. [https://doi.org/10.1016/s0167-7152\(96\)00128-9](https://doi.org/10.1016/s0167-7152(96)00128-9)
- Chang, A.J., Ortega, F.E., Riegler, J., Madison, D.V., Krasnow, M.A., 2015. Oxygen regulation of breathing through an olfactory receptor activated by lactate. *Nature* 527, 240–244. <https://doi.org/10.1038/nature15721>
- Chantry, A.A., Lopez, E., 2011. Complications fœtales et néonatales des grossesses prolongées. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* 40, 717–725. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2011.09.007>
- Chapman, K.R., Cherniack, N.S., 1987. Aging effects on the interaction of hypercapnia and hypoxia as ventilatory stimuli. *Journals of Gerontology* 42, 202–209. <https://doi.org/10.1093/geronj/42.2.202>
- Chapman, P.F., 2005. Cognitive aging: Recapturing the excitation of youth? *Current Biology* 15, 31–33. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.12.018>
- Cheitlin, M.D., 2003. Aging Changes in the Cardiovascular System Affecting Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Disease Lv Function and Cardiac Output At Rest and With Response To Exercise 12, 9–13.
- Chen, X., Liu, Y., Sun, X., Yin, Z., Li, H., Deng, K., Cheng, C., Liu, L., Luo, X., Zhang, R., Liu, F., Zhou, Q., Wang, C., Li, L., Zhang, L., Wang, B., Zhao, Y., Zhou, J., Han, C., Zhang, H., Yang, X., Pang, C., Yin, L., Feng, T., Zhao, J., Zhang, M., Hu, D., 2018. Comparison of body mass index, waist circumference, conicity index, and waist-to-height ratio for predicting incidence of hypertension: the rural Chinese cohort study. *J Hum Hypertens* 32, 228–235. <https://doi.org/10.1038/s41371-018-0033-6>
- Chin, K.Y., Panerai, R.B., 2012. Comparative study of Finapres devices. *Blood Pressure Monitoring* 17, 171–178. <https://doi.org/10.1097/MBP.0b013e328356e1b3>
- Chua, T., Coats, A., 1995. The reproducibility and comparability of tests of the peripheral chemoreflex: comparing the transient hypoxic ventilatory drive test and the single-breath carbon dioxide response test in healthy subjects. *European Journal of Clinical Investigation* 25, 887–892. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1995.tb01962.x>
- Chua, T.P., Clark, A.I., Amadi, A.A., Coats, A.J.S., 1996. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 27, 650–657. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00523-4](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00523-4)
- Ciriello, J., Moreau, J.M., 2012. Leptin signaling in the nucleus of the solitary tract alters the cardiovascular responses to activation of the chemoreceptor reflex. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 303, R727–R736. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00068.2012>
- Cnattingius, S., Norman, M., Granath, F., Petersson, G., Stephansson, O., Frisell, T., 2017. Apgar Score Components at 5 Minutes: Risks and Prediction of Neonatal Mortality. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 31, 328–337. <https://doi.org/10.1111/ppe.12360>
- Cohen, G., Roux, J.C., Grailhe, R., Malcolm, G., Changeux, J.P., Lagercrantz, H., 2005. Perinatal exposure to nicotine causes deficits associated with a loss of nicotinic receptor function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102, 3817–3821. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409782102>
- Conde, S.V., Monteiro, E.C., 2006. Activation of nicotinic ACh receptors with $\alpha 4$ subunits induces adenosine release at the rat carotid body. *British Journal of Pharmacology* 147, 783–789. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706676>
- Conde, S.V., Sacramento, J.F., Guarino, M.P., 2018. Carotid body: A metabolic sensor implicated in insulin resistance. *Physiological Genomics* 50, 208–214. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00121.2017>
- Cornelissen, V.A., Fagard, R.H., 2005. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 46, 667–675. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000184225.05629.51>
- Cortese, R., Khalyfa, A., Bao, R., Andrade, J., Gozal, D., 2015. Epigenomic profiling in visceral white adipose tissue of offspring of mice exposed to late gestational sleep fragmentation. *International Journal of Obesity* 39, 1135–1142. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.38>
- Cox, B., Whichelow, M., Prevost, A., 1998. The development of cardiovascular disease in relation to anthropometric indices and hypertension in British adults. *Int J Obes* 22, 966–973. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800705>

- Daly, J, Bondurant, S., 1962. Effects of oxygen breathing on the heart rate , blood pressure , and cardiac index of normal men-resting , with reactive hyperemia , and after atropine * Oxygen breathing has been used extensively to treat a wide variety of clinical disorders . An underst. *Journal of Clinical Investigation* 41, 126–132.
- Daly, M.B., Korner, P.I., Angell-James, J.E., Oliver, J.R., 1978. Cardiovascular-respiratory reflex interactions between carotid bodies and upper-airways receptors in the monkey. *The American journal of physiology* 234.
- Daly, M.D., Ward, J., Wood, L.M., 1986. Modification by lung inflation of the vascular responses from the carotid body chemoreceptors and other receptors in dogs. *The Journal of Physiology* 378, 13–30. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1986.sp016205>
- Daly, M.D.B., Scott, M.J., 1959. The effect of hypoxia on the heart rate of the dog with special reference to the contribution of the carotid body chemoreceptors. *The Journal of Physiology* 145, 440–446. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1959.sp006152>
- Daly, M.D.B., Scott, M.J., 1958. The effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors on heart rate in the dog. *The Journal of Physiology* 144, 148–166. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1958.sp006092>
- Darnall, R.A., 2015. The Carotid Body and Arousal in the Fetus and Neonate. *Gerontology* 61, 515–525. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2012.06.005>.The
- de Castro, F., 2009. Towards the sensory nature of the carotid body: Hering, De Castro and Heymans. *Frontiers in Neuroanatomy* 3, 1–11. <https://doi.org/10.3389/neuro.05.023.2009>
- Debevec, T., Pialoux, V., Millet, G.P., Martin, A., Mramor, M., Osredkar, D., 2019. Exercise overrides blunted hypoxic ventilatory response in prematurely born men. *Frontiers in Physiology* 10, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00437>
- Dekker, R.J., Van Thienen, J.V., Rohlena, J., De Jager, S.C., Elderkamp, Y.W., Seppen, J., De Vries, C.J.M., Biessen, E.A.L., Van Berkel, T.J.C., Pannekoek, H., Horrevoets, A.J.G., 2005. Endothelial KLF2 Links Local Arterial Shear Stress Levels to the Expression of Vascular Tone-Regulating Genes. *The American Journal of Pathology* 167, 609–618. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63002-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63002-7)
- Del Rio, R., Marcus, N.J., Schultz, H.D., 2013. Inhibition of hydrogen sulfide restores normal breathing stability and improves autonomic control during experimental heart failure. *Journal of Applied Physiology* 114, 1141–1150. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01503.2012>
- Despas, F., Lambert, E., Vaccaro, A., Labrunee, M., Franchitto, N., Lebrin, M., Galinier, M., Senard, J.M., Lambert, G., Esler, M., Pathak, A., 2012. Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure. *Journal of Hypertension* 30, 753–760. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328350136c>
- Di Fiore, J.M., Poets, C.F., Gauda, E., Martin, R.J., MacFarlane, P., 2016. Cardiorespiratory events in preterm infants: etiology and monitoring technologies. *J Perinatol* 36, 165–171. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.164>
- Di Giulio, C., 2018. Ageing of the carotid body. *Journal of Physiology* 596, 3021–3027. <https://doi.org/10.1113/JP275300>
- Di Giulio, C., Cacchio, M., Bianchi, G., Rapino, C., Di Ilio, C., 2003. Selected contribution: Carotid body as a model for aging studies: Is there a link between oxygen and aging? *Journal of Applied Physiology* 95, 1755–1758. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00406.2003>
- Di Rienzo, M., Parati, G., Castiglioni, P., Tordi, R., Mancina, G., Pedotti, A., 2001. Baroreflex effectiveness index: An additional measure of baroreflex control of heart rate in daily life. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 280, 744–751. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2001.280.3.r744>
- Di Vanna, A., Braga, A.M.F.W., Laterza, M.C., Ueno, L.M., Rondon, M.U.P.B., Barretto, A.C.P., Middlekauff, H.R., Negrão, C.E., 2007. Blunted muscle vasodilatation during chemoreceptor stimulation in patients with heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 293, H846–H852. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00156.2007>
- DiBona, G.F., 2004. The Sympathetic Nervous System and Hypertension Recent Developments. *Hypertension* 43, 147–150. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000113047.47711.f>
- Dick, W.F., 1995. Anaesthesia for caesarean section (epidural and general): effects on the neonate. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 59, S61–S67. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(95\)02075-4](https://doi.org/10.1016/0028-2243(95)02075-4)

- Duffin, J., 2007. Measuring the ventilatory response to hypoxia. *Journal of Physiology* 584, 285–293. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.138883>
- Eckberg, D.L., Bastow, H., Scruby, A.E., 1982. Modulation of human sinus node function by systemic hypoxia. *Journal of Applied Physiology* 52, 570–577. <https://doi.org/10.1152/jappl.1982.52.3.570>
- Edelman, N.H., Epstein, P.E., Cherniack, N.S., Lahiri, S., 1973. Ventilatory responses to transient hypoxia and hypercapnia in man' 302–314.
- Eden, G.J., Hanson, M.A., 1987. Effects of chronic hypoxia from birth on the ventilatory response to acute hypoxia in the newborn rat. *The Journal of Physiology* 392, 11–19. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1987.sp016766>
- Eden, R.D., Seifert, L.S., Winegar, A., Spellacy, W.N., 1987. Perinatal characteristics of uncomplicated postdate pregnancies. *Obstet Gynecol* 69, 296–299.
- Edmunds, N.J., Marshall, J.M., 2001. Edmunds Marshal 2001 Vasodilatation oxygen delivery and oxygen consumption in rat hindlimb during systemic hypoxia roles of 251–259.
- Erickson, G., Dobson, N.R., Hunt, C.E., 2021. Immature control of breathing and apnea of prematurity: the known and unknown. *Journal of Perinatology* 41, 2111–2123. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01010-z>
- Esler, M., Straznicky, N., Eikelis, N., Masuo, K., Lambert, G., Lambert, E., 2006. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension* 48, 787–796. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000242642.42177.49>
- Eyzaguirre, C., Zapata, P., 1984. Perspectives in carotid body research. *Journal of Applied Physiology* 57, 931–957. <https://doi.org/10.1152/jappl.1984.57.4.931>
- Feldman, J.L., Mitchell, G.S., Nattie, E.E., 2003. Breathing: Rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annual Review of Neuroscience* 26, 239–266. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.26.041002.131103>
- Ferguson, D.W., Berg, W.J., Sanders, J.S., Kempf, J.S., 1990. Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: Evidence from direct microneurographic recordings. *Journal of the American College of Cardiology* 16, 1125–1134. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90544-Y](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90544-Y)
- Fernández, R., Larraín, C., Zapata, P., 2002. Acute ventilatory and circulatory reactions evoked by nicotine: Are they excitatory or depressant? *Respiratory Physiology and Neurobiology* 133, 173–182. [https://doi.org/10.1016/S1569-9048\(02\)00185-4](https://doi.org/10.1016/S1569-9048(02)00185-4)
- Ferner, K., Mortola, J.P., 2009. Ventilatory response to hypoxia in chicken hatchlings: A developmental window of sensitivity to embryonic hypoxia. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 165, 49–53. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2008.10.004>
- Fewell, J.E., Smith, F.G., Ng, V.K.Y., 2001. Prenatal exposure to nicotine impairs protective responses of rat pups to hypoxia in an age-dependent manner. *Respiration Physiology* 127, 61–73. [https://doi.org/10.1016/S0034-5687\(01\)00232-8](https://doi.org/10.1016/S0034-5687(01)00232-8)
- Fletcher, C., Miller, C., 1992. Carotid chemoreceptors , systemic blood pressure , and chronic episodic hypoxia mimicking sleep apnea. *Journal of Applied Physiology* 72, 1978-1984. <https://doi.org/10.1152/jappl.1992.72.5.1978>
- Freislich, Z., Stoecklin, B., Hemy, N., Pillow, J.J., Hall, G.L., Wilson, A.C., Simpson, S.J., 2022. The ventilatory response to hypoxia is blunted in some preterm infants during the second year of life. *Frontiers in Pediatrics* 10, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.974643>
- Frieden, T.R., Bloomberg, M.R., 2007. How to prevent 100 million deaths from tobacco. *Lancet* 369, 1758–1761. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60782-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60782-X)
- Fukuda, Y., Sato, A., Trzebski, A., 1987. Carotid chemoreceptor discharge responses to hypoxia and hypercapnia in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Journal of the Autonomic Nervous System* 19, 1–11. [https://doi.org/10.1016/0165-1838\(87\)90139-1](https://doi.org/10.1016/0165-1838(87)90139-1)
- Gandevia, B.Y.S.C., McCloskey, D.I., Potter, E.K., Box, P.O., 1978. Reflex bradycardia occurring in response to diving , nasopharyngeal stimulation and ocular pressure , and its modification by respiration and swallowing From the School of Physiology and Pharmacology , University of New South Wales , 1 . *Digital pressure* 383–394.

- García-Río, F., Villamor, A., Gómez-Mendieta, A., Lores, V., Rojo, B., Ramírez, T., Villamor, J., 2007. The progressive effects of ageing on chemosensitivity in healthy subjects. *Respiratory Medicine* 101, 2192–2198. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.04.015>
- Gauda, E.B., Conde, S., Bassi, M., Zoccal, D.B., Almeida Colombari, D.S., Colombari, E., Despotovic, N., 2020. Leptin: Master Regulator of Biological Functions that Affects Breathing, in: Terjung, R. (Ed.), *Comprehensive Physiology*. Wiley, pp. 1047–1083. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190031>
- Gauda, E.B., Cristofalo, E., Nunez, J., 2007. Peripheral arterial chemoreceptors and sudden infant death syndrome. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 157, 162–170. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2007.02.016>
- Gentry, C.L., Wilkins, L.H., Lukas, R.J., 2003. Effects of prolonged nicotinic ligand exposure on function of heterologously expressed, human $\alpha 4\beta 2$ - and $\alpha 4\beta 4$ -nicotinic acetylcholine receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 304, 206–216. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.041756>
- Giannoni, A., Emdin, M., Bramanti, F., Bs, C., Iudice, G., Bs, C., Francis, D.P., Barsotti, A., Piepoli, M., Passino, C., 2009. Combined Increased Chemosensitivity to Hypoxia and Hypercapnia as a Prognosticator in Heart Failure 53. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.030>
- Giannoni, A., Emdin, M., Poletti, R., Bramanti, F., Prontera, C., Piepoli, M., Passino, C., 2008. Clinical significance of chemosensitivity in chronic heart failure: influence on neurohormonal derangement, Cheyne–Stokes respiration and arrhythmias. *Clinical Science* 114, 489–497. <https://doi.org/10.1042/CS20070292>
- Giannoni, A., Gentile, Francesco Buoncristiani, F., Borrelli, C., Sciarrone, P., Spiesshoefer, Jens Bramanti, F., Iudice, G., Javaheri, S., Emdin, M., Passino, C., 2022. Chemoreflex and Baroreflex Sensitivity Hold a Strong Prognostic Value in Chronic Heart Failure. *JACC Journals sep*, 662–676.
- Giannoni, A., Passino, C., Mirizzi, G., Del Franco, A., Aimò, A., Emdin, M., 2014. Treating chemoreflex in heart failure: Modulation or demolition? *Journal of Physiology* 592, 1903–1904. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.272740>
- Gole, Y., Gargne, O., Coulange, M., Steinberg, J.G., Bouhaddi, M., Jammes, Y., Regnard, J., Boussuges, A., 2011. Hypoxia-induced alterations in cardiovascular function and autonomic control during return to normoxic breathing. *European Journal of Applied Physiology* 111, 937–946. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1711-4>
- Gomez-Cabrera, M.C., Domenech, E., Viña, J., 2008. Moderate exercise is an antioxidant: Upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radical Biology and Medicine* 44, 126–131. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.001>
- Gonzalez, C., Almaraz, L., Obeso, A., Rigual, R., 1994. Carotid body chemoreceptors: From natural stimuli to sensory discharges, *Physiological Reviews*. <https://doi.org/10.1152/physrev.1994.74.4.829>
- Gourine, A.V., 2005. On the peripheral and central chemoreception and control of breathing: An emerging role of ATP. *Journal of Physiology* 568, 715–724. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.095968>
- Grassi, B., Ferretti, G., Ferrigno, M., Panzacchi, A., Lundgren, C.E.G., Marconi, C., Cerretelli, P., 1994. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in elite breath-hold divers. *Respiration Physiology* 98, 341. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(94\)90082-5](https://doi.org/10.1016/0034-5687(94)90082-5)
- Greenough, A., Lagercrantz, H., Pool, J., Dahlin, I., 1987. Plasma catecholamine levels in preterm infants. Effect of birth asphyxia and Apgar score. *Acta Paediatrica Scandinavica* 76, 54–59.
- Guyenet, P.G., 2014. Regulation of breathing and autonomic outflows by chemoreceptors. *Comprehensive Physiology* 4, 1511–1562. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140004>
- Guyenet, P.G., Stornetta, R.L., Abbott, S.B.G., Depuy, S.D., Fortuna, M.G., Kanbar, R., 2010. Central CO₂ chemoreception and integrated neural mechanisms of cardiovascular and respiratory control. *Journal of Applied Physiology* 108, 995–1002. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00712.2009>
- Guyton, A.C., Hall, J.E., 2006. *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier.
- Haass, M., Kübler, W., 1997. Notice and sympathetic neurotransmission. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 10, 657–665. <https://doi.org/10.1007/BF00053022>

- Habeck, J.O., Holzhausen, H.J., 1985. An ultrastructural study of the vascular alterations within the carotid bodies of spontaneously hypertensive rats (SHR). *Experimental Pathology* 27, 195–200. [https://doi.org/10.1016/S0232-1513\(85\)80059-1](https://doi.org/10.1016/S0232-1513(85)80059-1)
- Hafström, O., Milerad, J., Sundell, H.W., 2002. Prenatal nicotine exposure blunts the cardiorespiratory response to hypoxia in lambs. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 166, 1544–1549. <https://doi.org/10.1164/rccm.200204-289OC>
- Hanson, M.A., Kumar, P., Williams, B.A., 1989. The effect of chronic hypoxia upon the development of respiratory chemoreflexes in the newborn kitten. *The Journal of Physiology* 411, 563–574. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1989.sp017590>
- Harding, R., Tester, M.L., Moss, T.J., Davey, M.G., Louey, S., Joyce, B., Hooper, S.B., Maritz, G., 2000. Effects of intra-uterine growth restriction on the control of breathing and lung development after birth. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 27, 114–119. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2000.03191.x>
- Hart, E.C., Charkoudian, N., Wallin, B.G., Curry, T.B., Eisenach, J.H., Joyner, M.J., 2009. Sex Differences in Sympathetic Neural-Hemodynamic Balance: Implications for Human Blood Pressure Regulation. *Hypertension* 53, 571–576. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126391>
- Harthmann, A.D., De Angelis, K., Costa, L.P., Senador, D., Schaan, B.D., Krieger, E.M., Irigoyen, M.C., 2007. Exercise training improves arterial baro- and chemoreflex in control and diabetic rats. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 133, 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2006.10.004>
- Heeringa, J., Berkenbosch, A., De Goede, J., Olievier, C.N., 1979. Relative contribution of central and peripheral chemoreceptors to the ventilatory response to CO₂ during hyperoxia. *Respiration Physiology* 37, 365–379. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(79\)90082-3](https://doi.org/10.1016/0034-5687(79)90082-3)
- Heistad, D.D., Abboud, F.M., Mark, A.L., Schmid, P.G., 1974. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflexes. Modulation of the chemoreceptor reflex by changes in baroreceptor activity. *Journal of Clinical Investigation* 53, 1226–1236. <https://doi.org/10.1172/JCI107669>
- Heistad, D.D., Abboud, F.M., Mark, A.L., Schmid, P.G., 1972. Impaired reflex vasoconstriction in chronically hypoxemic patients. *The Journal of clinical investigation* 51, 331–337. <https://doi.org/10.1172/JCI106818>
- Heistad, D.D., Wheeler, R.C., 1970. Effect of acute hypoxia on vascular responsiveness in man. *Journal of Clinical Investigation* 49, 1252–1265. <https://doi.org/10.1172/jci106338>
- Hennersdorf, M.G., Hillebrand, S., Perings, C., Strauer, B., 2001. Chemoreflexsensitivity in chronic heart failure patients. *European J of Heart Fail* 3, 679–684. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(01\)00189-1](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(01)00189-1)
- Hering, D., Zdrojewski, Z., Kro, E., Kucharska, W., Somers, V.K., Rutkowski, B., Kara, T., 2007. Tonic chemoreflex activation contributes to the elevated muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic renal failure 157–161.
- Herman, M., Tarran, R., 2020. E-cigarettes, nicotine, the lung and the brain: multi-level cascading pathophysiology. *Journal of Physiology* 598, 5063–5071. <https://doi.org/10.1113/JP278388>
- Hertzberg, T., Lagercrantz, H., 1987. Postnatal sensitivity of the peripheral chemoreceptors in newborn infants. *Archives of Disease in Childhood* 62, 1238–1241. <https://doi.org/10.1136/adc.62.12.1238>
- Heymans, C., Bouckaert, J.J., 1930. Sinus caroticus and respiratory reflexes: I. Cerebral blood flow and respiration. Adrenaline apnoea. *The Journal of Physiology* 69, 254–266. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1930.sp002648>
- Hildebrandt, W., Sauer, R., Koehler, U., Bärtsch, P., Kinscherf, R., 2016. Lower hypoxic ventilatory response in smokers compared to non-smokers during abstinence from cigarettes. *BMC Pulmonary Medicine* 16, 14–17. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0323-0>
- Hockman, D., Burns, A.J., Schlosser, G., Gates, K.P., Jevans, B., Mongera, A., Fisher, S., Unlu, G., Knapik, E.W., Kaufman, C.K., Mosimann, C., Zon, L.I., Lancman, J.J., Dong, P.D.S., Lickert, H., Tucker, A.S., Baker, C.V.H., 2017. Evolution of the hypoxia-sensitive cells involved in amniote respiratory reflexes. *eLife* 6, 1–28. <https://doi.org/10.7554/eLife.21231>

- Hogan, L., Ingemarsson, I., Thorngren-Jerneck, K., Herbst, A., 2007. How often is a low 5-min Apgar score in term newborns due to asphyxia? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 130, 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.03.002>
- Holgert, H., Hökfelt, T., Hertzberg, T., Lagercrantz, H., 1995. Functional and developmental studies of the peripheral arterial chemoreceptors in rat: Effects of nicotine and possible relation to sudden infant death syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92, 7575–7579. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.16.7575>
- Honda, Y., Ohyabu, Y., Sato, M., Masuyama, H., Nishibayashi, Y., Maruyama, R., Tanaka, Y., Nakajo, I., Shirase, H., Hayashida, K., 1986. Department of Physiology, School of Medicine, Chiba University, Chiba, 280 Japan and *School of Physical Education, Tokai University, Hiratsuka, 254 Japan. *Japanese Journal of Physiology* 36, 177–187.
- Huang, Y.H., Rose Brown, A., Cross, S.J.B., Cruz, J., Rice, A., Jaiswal, S., Fregosi, R.F., 2010. Influence of prenatal nicotine exposure on development of the ventilatory response to hypoxia and hypercapnia in neonatal rats. *Journal of Applied Physiology* 109, 149–158. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01036.2009>
- Hudson, S., Johnson, C.D., Marshall, J.M., 2011. Changes in muscle sympathetic nerve activity and vascular responses evoked in the spinotrapezius muscle of the rat by systemic hypoxia. *Journal of Physiology* 589, 2401–2414. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.201814>
- IJzerman, R.G., Stehouwer, C.D.A., De Geus, E.J., Van Weissenbruch, M.M., Delemarre-van de Waal, H.A., Boomsma, D.I., 2003. Low birth weight is associated with increased sympathetic Activity: Dependence on genetic factors. *Circulation* 108, 566–571. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000081778.35370.1B>
- Iturriaga, R., 2018. Translating carotid body function into clinical medicine. *Journal of Physiology* 596, 3067–3077. <https://doi.org/10.1113/JP275335>
- Iturriaga, R., Alcayaga, J., Chapleau, M.W., Somers, V.K., 2021. Carotid body chemoreceptors: physiology, pathology, and implications for health and disease. *Physiological reviews* 101, 1177–1235. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2019>
- Izdebska, E., Cybulska, I., Sawicki, M., Izdebski, J., Trzebski, A., 1998. Postexercise decrease in arterial blood pressure, total peripheral resistance and in circulatory responses to brief hyperoxia in subjects with mild essential hypertension. *Journal of Human Hypertension* 12, 855–860. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000716>
- Izdebska, E., Izdebski, J., Cybulska, I., Makowiecka-Ciesla, M., Trzebski, A., 1999. Moderate exercise training reduces arterial chemoreceptor reflex drive in mild hypertension. *Journal of Physiology and Pharmacology* 57, 93–102.
- Izzo, J.L., Taylor, A.A., 1999. The sympathetic nervous system and baroreflexes in hypertension and hypotension. *Current Hypertension Reports* 1, 254–263. <https://doi.org/10.1007/s11906-999-0030-9>
- Janssen, B.J.A., Smits, J.F.M., 2002. Autonomic control of blood pressure in mice: basic physiology and effects of genetic modification. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 282, R1545–R1564. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00714.2001>
- Javaheri, S., 1999. A Mechanism of Central Sleep Apnea in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 341, 949–954. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909233411304>
- Jaźwiec, P., Gać, P., Poręba, M., Sobieszcańska, M., Mazur, G., Poręba, R., 2016. The volume of the carotid bodies and blood pressure variability and pulse pressure in patients with essential hypertension. *Clinical Radiology* 71, 616.e7-616.e13. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.02.022>
- Johnston, B.M., Gluckman, P.D., 1989. Lateral pontine lesions affect central chemosensitivity in unanesthetized fetal lambs. *Journal of Applied Physiology* 67, 1113–1118. <https://doi.org/10.1152/jappl.1989.67.3.1113>
- Jonsson, M.M., Lindahl, S.G.E., Eriksson, L.I., 2005. Effect of propofol on carotid body chemosensitivity and cholinergic chemotransduction. *Anesthesiology* 102, 110–116. <https://doi.org/10.1097/00000542-200501000-00019>
- Jouppila, P., Kuikka, J., Jouppila, R., Hollmen, A., 1979. Effect of induction of general anesthesia for cesarean section on intervillous blood flow. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 58, 249–253. <https://doi.org/10.3109/00016347909154043>

- Kåhlin, J., Eriksson, L.I., Ebberlyd, A., Fagerlund, M.J., 2010. Presence of nicotinic, purinergic and dopaminergic receptors and the TASK-1 K⁺-channel in the mouse carotid body. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 172, 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2010.05.001>
- Kara, T., Narkiewicz, K., Somers, V.K., 2003. Chemoreflexes - Physiology and clinical implications. *Acta Physiologica Scandinavica* 177, 377–384. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.2003.01083.x>
- Karemaker, J.M., 2017. An introduction into autonomic nervous function. *Physiological Measurement* 38, R89–R118. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aa6782>
- Karim, F., Hainsworth, R., Sofola, O.A., Wood, L.M., 1980. Responses of the heart to stimulation of aortic body chemoreceptors in dogs. *Circulation Research* 46, 77–83. <https://doi.org/10.1161/01.RES.46.1.77>
- Katayama, K., Sato, Y., Ishida, K., Mori, S., Miyamura, M., 1998. The effects of intermittent exposure to hypoxia during endurance exercise training on the ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia in humans. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 78, 189–194. <https://doi.org/10.1007/s004210050406>
- Katayama, K., Sato, Y., Morotome, Y., Shima, N., Ishida, K., Mori, S., Miyamura, M., 1999. Ventilatory chemosensitive adaptations to intermittent hypoxic exposure with endurance training and detraining. *Journal of Applied Physiology* 86, 1805–1811. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.86.6.1805>
- Kato, H., Menon, A.S., Slutsky, A.S., 1988. Mechanisms mediating the heart rate response to hypoxemia. *Circulation* 77, 407–414. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.77.2.407>
- Katz-Salamon, M., Eriksson, M., Jonsson, B., 1996. Development of peripheral chemoreceptor function in infants with chronic lung disease and initially lacking hyperoxic response. *Archives of Disease in Childhood* 75, 4–9. <https://doi.org/10.1136/fn.75.1.f4>
- Kawakami, Y., Yamamoto, H., Yoshikawa, T., Shida, A., 1982. Respiratory chemosensitivity in smokers. Studies on monozygotic twins. *American Review of Respiratory Disease* 126, 986–990.
- Keir, D.A., Duffin, J., Floras, J.S., 2020. Measuring Peripheral Chemoreflex Hypersensitivity in Heart Failure. *Frontiers in Physiology* 11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.595486>
- Keir, D.A., Duffin, J., Millar, P.J., Floras, J.S., 2019. Simultaneous assessment of central and peripheral chemoreflex regulation of muscle sympathetic nerve activity and ventilation in healthy young men. *The Journal of Physiology* 597, 3281–3296. <https://doi.org/10.1113/JP277691>
- Kelly, S.A., Rezende, E.L., Chappell, M.A., Gomes, F.R., Kolb, E.M., Malisch, J.L., Rhodes, J.S., Mitchell, G.S., Garland, T., 2014. Exercise training effects on hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in mice selected for increased voluntary wheel running. *Experimental Physiology* 99, 403–413. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2013.076018>
- Khalyfa, A., Cortese, R., Qiao, Z., Ye, H., Bao, R., Andrade, J., Gozal, D., 2017. Late gestational intermittent hypoxia induces metabolic and epigenetic changes in male adult offspring mice. *Journal of Physiology* 595, 2551–2568. <https://doi.org/10.1113/JP273570>
- Khalyfa, A., Mutskov, V., Carreras, A., Khalyfa, A.A., Hakim, F., Gozal, D., 2014. Sleep fragmentation during late gestation induces metabolic perturbations and epigenetic changes in adiponectin gene expression in male adult offspring mice. *Diabetes* 63, 3230–3241. <https://doi.org/10.2337/db14-0202>
- Kim, J.L.C. and I., 2013. Carotid chemoreceptor “resetting” revisited. *Respir Physiol Neurobiol* January 1;, 30–43. <https://doi.org/doi:10.1016/j.resp.2012.09.002>
- Kiremitli, T., Kiremitli, S., Ulug, P., Dinc, K., Uzel, K., Arslan, Y.K., 2021. Are the body shape index, the body roundness index and waist-to-hip ratio better than BMI to predict recurrent pregnancy loss? *Reproductive Medicine and Biology* 20, 327–333. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12388>
- Kluge, 1985. N. An ultrastructural study of the vascular Vascularization and morphology of carotid bodies in patients with essential hypertension. *Acta Physiol Pol* . 36, 76-82.
- Konturek, S., Brzozowski, T., 2019. Konturek- Fizjologia człowieka. Edra Urban & Partner.
- Kronenberg, R.S., Drage, C.W., 1973. Attenuation of the ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia with aging in normal men. *Journal of Clinical Investigation* 52, 1812–1819. <https://doi.org/10.1172/JCI107363>

- Kronenberg, R.S., Gabel, R.A., Severinghaus, J.W., 1975. Normal chemoreceptor function in obesity before and after heart bypass surgery to force weight reduction. *The American Journal of Medicine* 59, 349–353. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(75\)90393-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(75)90393-9)
- Kruszyński, Z., 2013. *Anestezjologia i intensywna terapia położnicza*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.
- Kumar, P., Bin-Jaliah, I., 2007. Adequate stimuli of the carotid body: More than an oxygen sensor? *Respiratory Physiology and Neurobiology* 157, 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2007.01.007>
- Kunitomo, F., Kimura, H., Tatsumi, K., Kuriyama, T., Watanabe, S., Honda, Y., 1988. Sex differences in awake ventilatory drive and abnormal breathing during sleep in eucapnic obesity. *Chest* 93, 968–976. <https://doi.org/10.1378/chest.93.5.968>
- Kwiatkowski, S., Torbe, A., Borowski, D., Breborowicz, G., Czajkowski, K., Huras, H., Kajdy, A., Kalinka, J., Kosinska-Kaczynska, K., Leszczynska-Gorzela, B., Rokita, W., Ropacka-Lesiak, M., Sieroszewski, P., Wielgos, M., Zim-mer, M., 2020. Polish Society of Gynecologists and Obstetricians Recommendations on diagnosis and management of fetal growth restriction. *Ginekol Pol* 91, 634–643. <https://doi.org/10.5603/GP.2020.0158>
- La Rovere, M.T., Pinna, G.D., Raczak, G., 2008. Baroreflex sensitivity: Measurement and clinical implications. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 13, 191–207. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2008.00219.x>
- Lah, F., 1990. Anaesthesia and the sick foetus. *Anaesthesia and Intensive Care* 18, 327–330. <https://doi.org/10.1177/0310057x9001800308>
- Lahiri, S., Mulligan, E., Nishino, T., Mokashi, A., Davies, R.O., 1981. Relative responses of aortic body and carotid body chemoreceptors to carboxyhemoglobinemia. *Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental and Exercise Physiology* 50, 580–586. <https://doi.org/10.1152/jappl.1981.50.3.580>
- Laitinen, T., Hartikainen, J., Vanninen, E., Niskanen, L., Geelen, G., Länsimies, E., 1998. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *Journal of Applied Physiology* 84, 576–583. <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.84.2.576>
- Lambert, E., Straznicky, N., Eikelis, N., Esler, M., Dawood, T., Masuo, K., Schlaich, M., Lambert, G., 2007. Gender differences in sympathetic nervous activity: influence of body mass and blood pressure. *Journal of Hypertension* 25, 1411–1419. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3281053af4>
- Lato, K., Bekes, I., Widschwendter, P., Friedl, T.W.P., Janni, W., Reister, F., Froeba, G., Friebe-Hoffmann, U., 2018. Hypotension due to spinal anesthesia influences fetal circulation in primary caesarean sections. *Arch Gynecol Obstet* 297, 667–674. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4641-0>
- Leimbach, W.N., Wallin, B.G., Victor, R.G., Aylward, P.E., Sundlöf, G., Mark, A.L., 1986. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 73, 913–919. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.73.5.913>
- Lemke, R., Rehan, V., Alvaro, R., Kryger, M., Cates, D.B., Kwiatkowski, K., 1996. A comparison of the ventilatory response to hypoxia in neonates and adult subjects during sleep. *Pediatric Research* 39.
- Leonard, E.M., Salman, S., Nurse, C.A., 2018. Sensory processing and integration at the carotid body tripartite synapse: Neurotransmitter functions and effects of chronic hypoxia. *Frontiers in Physiology* 9, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00225>
- Lesske, J., Fletcher, E.C., Bao, G., Unger, T., 1997. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia – influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system 1593–1603.
- Lhuissier, F.J., Canouï-Poitaine, F., Richalet, J.P., 2012. Ageing and cardiorespiratory response to hypoxia. *Journal of Physiology* 590, 5461–5474. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.238527>
- Li, Y.L., Ding, Y., Agnew, C., Schultz, H.D., 2008. Exercise training improves peripheral chemoreflex function in heart failure rabbits. *Journal of Applied Physiology* 105, 782–790. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90533.2008>
- Limberg, J.K., 2018. Glucose, insulin, and the carotid body chemoreceptors in humans. *Physiological Genomics* 50, 504–509. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00032.2018>

- Lipman, R.D., Salisbury, J.K., Taylor, J.A., 2003. Spontaneous Indices Are Inconsistent With Arterial Baroreflex Gain. *Hypertension* 42, 481–487. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000091370.83602.E6>
- Liu, J., Boujedaini, N., Cazin, L., Mallet, E., Clabaut, M., 2000. Developmental changes in cardio-respiratory responses to hypoxia and hypercapnia in anesthetized low-birth-weight rats. *Respiration Physiology* 123, 189–199. [https://doi.org/10.1016/S0034-5687\(00\)00176-6](https://doi.org/10.1016/S0034-5687(00)00176-6)
- Liu, Z.H., Wang, D.X., 2020. Potential impact of epidural labor analgesia on the outcomes of neonates and children. *Chinese medical journal* 133, 2353–2358. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000900>
- López-Barneo, J., López-López, J.R., Ureña, J., González, C., 1988. Chemotransduction in the carotid body: K⁺ current modulated by PO₂ in type I chemoreceptor cells. *Science* 241, 580–582. <https://doi.org/10.1126/science.2456613>
- Lukas, C.L.G.R.J., 2002. No Regulation of nicotinic acetylcholine receptor numbers and function by chronic nicotine exposure. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. [https://doi.org/DOI: 10.2174/1568007023339184](https://doi.org/DOI:10.2174/1568007023339184)
- Lumb, A.B., 2019. *Fizjologia oddychania według Nunna*. Elsevier.
- Maki-Nunes, C., Toschi-Dias, E., Cepeda, F.X., Rondon, M.U.P.B., Alves, M.J.N.N., Fraga, R.F., Braga, A.M.F.W., Aguilar, A.M., Amaro, A.C., Drager, L.F., Lorenzi-Filho, G., Negrão, C.E., Trombetta, I.C., 2015. Diet and exercise improve chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Obesity* 23, 1582–1590. <https://doi.org/10.1002/oby.21126>
- Mancia, G., 1975. Influence of carotid baroreceptors on vascular responses to carotid chemoreceptor stimulation in the dog. *Circulation Research* 36, 270–276. <https://doi.org/10.1161/01.RES.36.2.270>
- Marcus, N.J., Del Rio, R., Ding, Y., Schultz, H.D., 2018. KLF2 mediates enhanced chemoreflex sensitivity, disordered breathing and autonomic dysregulation in heart failure. *The Journal of Physiology* 596, 3171–3185. <https://doi.org/10.1113/JP273805>
- Marcus, N.J., Pügge, C., Mediratta, J., Schiller, A.M., del Rio, R., Zucker, I.H., Schultz, H.D., 2015. Exercise training attenuates chemoreflex-mediated reductions of renal blood flow in heart failure. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 309, H259–H266. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00268.2015>
- Mark Evans, A., 2006. Hypoxia, Cell Metabolism, and cADPR Accumulation. *Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction* 313–338. https://doi.org/10.1007/1-4020-7858-7_18
- Marshall, J.M., 2015. Interactions between local dilator and sympathetic vasoconstrictor influences in skeletal muscle in acute and chronic hypoxia. *Respiration Physiology* 12, 1400–1411. <https://doi.org/10.1113/EP085139>
- Marshall, M., 1994. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. *Physiological Reviews* 74, 543–594. <https://doi.org/10.1152/physrev.1994.74.3.543>
- Martcorena, E., 1969. Men Born at Sea Level : Altitudes *. *the American Journal of Cardiology* 23, 364–368.
- Martin, R.J., Wilson, C.G., 2012. Apnea of Prematurity, in: Prakash, Y.S. (Ed.), *Comprehensive Physiology*. Wiley, pp. 2923–2931. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100021>
- Matsukawa, T., Sugiyama, Y., Watanabe, T., Kobayashi, F., Mano, T., 1998. Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 275, R1600–R1604. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1998.275.5.R1600>
- Mazzeo, R.S., Bender, P.R., Brooks, G.A., Butterfield, G.E., Groves, B.M., Sutton, J.R., Wolfel, E.E., Reeves, J.T., 1991. Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high-altitude exposure. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 261, 419–424. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1991.261.4.e419>
- McBryde, F.D., Abdala, A.P., Hendy, E.B., Pijacka, W., Marvar, P., Moraes, D.J.A., Sobotka, P.A., Paton, J.F.R., 2013. for the treatment of neurogenic hypertension. *Nature Communications*. <https://doi.org/10.1038/ncomms3395>
- McCorry, L.K., 2007. Physiology of the Autonomic Nervous System. *American Journal of Pharmaceutical Education* 15, 1–11. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1964.tb00252.x>
- Messenger, S.A., Ciriello, J., 2013. Effects of intermittent hypoxia on leptin signalling in the carotid body. *Neuroscience* 232, 216–225. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.11.018>

- Messenger, S.A., Moreau, J.M., Ciriello, J., 2012. Intermittent hypoxia and systemic leptin administration induces pSTAT3 and Fos/Fra-1 in the carotid body. *Brain Research* 1446, 56–70. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.01.074>
- Miller, A.J., Sauder, C.L., Cauffman, A.E., Blaha, C.A., Leuenberger, U.A., 2017. Endurance training attenuates the increase in peripheral chemoreflex sensitivity with intermittent hypoxia. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 312, R223–R228. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00105.2016>
- Milone, S.D., Newton, G.E., Parker, J.D., 1999. Hemodynamic and biochemical effects of 100% oxygen breathing in humans. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 77, 124–130. <https://doi.org/10.1139/y99-010>
- Milsom, W.K., Bureson, M.L., 2007. Peripheral arterial chemoreceptors and the evolution of the carotid body. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 157, 4–11. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2007.02.007>
- Mirizzi, G., Giannoni, A., Ripoli, A., Iudice, G., Bramanti, F., Emdin, M., Passino, C., 2016. Prediction of the Chemoreflex Gain by Common Clinical Variables in Heart Failure. *PLoS ONE* 11, e0153510. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153510>
- Monahan, K.D., 2007. Effect of aging on baroreflex function in humans. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 293. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00031.2007>
- Mortola, J.P., 2010. Small birth weight does not compromise ventilatory chemosensitivity in the 1-day old hatchling. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 172, 206–209. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2010.05.014>
- Moss, T.J., Davey, M.G., McCrabb, G.J., Harding, R., 1996. Development of ventilatory responsiveness to progressive hypoxia and hypercapnia in low-birth-weight lambs. *Journal of Applied Physiology* 81, 1555–1561. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.4.1555>
- Mueller, P.J., 2007. Exercise training and sympathetic nervous system activity: Evidence for physical activity dependent neural plasticity. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 34, 377–384. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04590.x>
- Murphy, M.A., 1985. Standard curves for birth weight. *J Reprod Med* 30, 101–105.
- Nakayama, K., 1961. Surgical removal of the carotid body for bronchial asthma. *Diseases of the chest* 40, 595–604. <https://doi.org/10.1378/chest.40.6.595>
- Nanduri, J., Prabhakar, N.R., 2013. Developmental programming of O₂ sensing by neonatal intermittent hypoxia via epigenetic mechanisms. *Respir Physiol Neurobiol* January 1, 105–109. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2012.07.016>
- Narang, B.J., Manferdelli, G., Millet, G.P., Debevec, T., 2022. Respiratory responses to hypoxia during rest and exercise in individuals born pre-term: a state-of-the-art review. *European Journal of Applied Physiology* 122, 1991–2003. <https://doi.org/10.1007/s00421-022-04965-9>
- Narkiewicz, K., Borne, P.J.H., Montano, N., 1998. Contribution of Tonic Chemoreflex Activation to Sympathetic Activity and Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 97, 943–945. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.10.943>
- Narkiewicz, K., Borne, P.J.H.V.D., Pesek, C.A., Dyken, M.E., Montano, N., Somers, V.K., 1999a. Selective Potentiation of Peripheral Chemoreflex Sensitivity in Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 99, 1183–1189. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.9.1183>
- Narkiewicz, K., Kato, M., Pesek, C.A., Somers, V.K., 1999b. Human obesity is characterized by a selective potentiation of central chemoreflex sensitivity. *Hypertension* 33, 1153–1158. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.33.5.1153>
- Narkiewicz, K., Phillips, B.G., Kato, M., Hering, D., Bieniaszewski, L., Somers, V.K., 2005. Gender-Selective Interaction Between Aging, Blood Pressure, and Sympathetic Nerve Activity. *Hypertension* 45, 522–525. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000160318.46725.46>
- Narkiewicz, K., Ratcliffe, L.E.K., Hart, E.C., Briant, L.J.B., Chrostowska, M., Wolf, J., Szyndler, A., Hering, D., Abdala, A.P., Manghat, N., Burchell, A.E., Durant, C., Lobo, M.D., Sobotka, P.A., Patel, N.K., Leiter, J.C., Engelman, Z.J., Nightingale, A.K., Paton, J.F.R., 2016. Unilateral Carotid Body Resection in Resistant Hypertension: A Safety and Feasibility Trial. *JACC: Basic to Translational Science* 1, 313–324. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2016.06.004>

- Nattie, E., Li, A., 2012. Central chemoreceptors: Locations and functions. *Comprehensive Physiology* 2, 221–254. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100083>
- Ngan Kee, W.D., Khaw, K.S., Ng, F.F., 2004. Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section †. *British Journal of Anaesthesia* 92, 469–474. <https://doi.org/10.1093/bja/ae088>
- Niewinski, P., Engelman, Z.J., Fudim, M., Tubek, S., Paleczny, B., Jankowska, E.A., Banasiak, W., Sobotka, P.A., Ponikowski, P., 2013a. Clinical predictors and hemodynamic consequences of elevated peripheral chemosensitivity in optimally treated men with chronic systolic heart failure. *Journal of Cardiac Failure* 19, 408–415. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.03.013>
- Niewiński, P., Janczak, D., Rucinski, A., Jazwiec, P., Sobotka, P.A., Engelman, Z.J., Fudim, M., Tubek, S., Jankowska, E.A., Banasiak, W., Hart, E.C.J., Paton, J.F.R., Ponikowski, P., 2013b. Carotid body removal for treatment of chronic systolic heart failure. *International Journal of Cardiology* 168, 2506–2509. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.011>
- Niewinski, P., Janczak, D., Rucinski, A., Tubek, S., Engelman, Z.J., Jazwiec, P., Banasiak, W., Sobotka, P.A., Hart, E.C.J., Paton, J.F.R., Ponikowski, P., 2014a. Dissociation between blood pressure and heart rate response to hypoxia after bilateral carotid body removal in men with systolic heart failure. *Experimental Physiology* 99, 552–561. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2013.075580>
- Niewinski, P., Tubek, S., Banasiak, W., Paton, J.F.R., Ponikowski, P., 2014b. Consequences of peripheral chemoreflex inhibition with low-dose dopamine in humans. *Journal of Physiology* 592, 1295–1308. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.266858>
- Niewinski, P., Tubek, S., Paton, J.F.R., Banasiak, W., Ponikowski, P., 2021. Oxygenation pattern and compensatory responses to hypoxia and hypercapnia following bilateral carotid body resection in human. *The Journal of Physiology* 599.8, 2323–2340. <https://doi.org/doi/pdf/10.1113/JP281524>
- Nisar, S., 2021. Maternal and Fetal Outcome in Postdated Pregnancies. *jmscr* 09. <https://doi.org/10.18535/jmscr/v9i2.41>
- Nock, M.L., DiFiore, J.M., Arko, M.K., Martin, R.J., 2004. Relationship of the ventilatory response to hypoxia with neonatal apnea in preterm infants. *Journal of Pediatrics* 144, 291–295. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.11.035>
- Nurse, C.A., Leonard, E.M., Salman, S., 2018. Role of glial-like type II cells as paracrine modulators of carotid body chemoreception. *Physiological Genomics* 50, 255–262. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00142.2017>
- Nylund, L., Dahlin, I., Lagercrantz, H., 1987. Fetal catecholamines and the Apgar score. *Journal of Perinatal Medicine* 15, 340–344. <https://doi.org/10.1515/jpme.1987.15.4.340>
- Pagano, G., 1900. Sur la sensibilité du coeur et des vaisseaux sanguins. *Arch Ital Biol* 33, 1–36.
- Paleczny, B., Niewiński, P., Rydlewska, A., Piepoli, M.F., Borodulin-Nadzieja, L., Jankowska, E.A., Ponikowska, B., 2014. Age-related reflex responses from peripheral and central chemoreceptors in healthy men. *Clinical Autonomic Research* 24, 285–296. <https://doi.org/10.1007/s10286-014-0263-9>
- Paleczny, B., Sreedyński, R., Tubek, S., Adamiec, D., Ponikowski, P., Ponikowska, B., 2019. Hypoxic tachycardia is not a result of increased respiratory activity in healthy subjects. *Experimental Physiology* 104, 476–489. <https://doi.org/10.1113/EP087233>
- Paleczny, B., Siennicka, A., Zacharski, M., Jankowska, E.A., Ponikowska, B., Ponikowski, P., 2016. Increased body fat is associated with potentiation of blood pressure response to hypoxia in healthy men: relations with insulin and leptin. *Clinical Autonomic Research* 26, 107–116. <https://doi.org/10.1007/s10286-015-0338-2>
- Pandit, J.J., 2002. The variable effect of low-dose volatile anaesthetics on the acute ventilatory response to hypoxia in humans: A quantitative review. *Anaesthesia* 57, 632–643. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2002.02604.x>
- Pandit, J.J., O’Gallagher, K., 2008. Effects of volatile anesthetics on carotid body response to hypoxia in animals. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 605, 46–50. https://doi.org/10.1007/978-0-387-73693-8_8
- Parati, G., DiRienzo, M., Mancina, G., 2000. How to measure baroreflex sensitivity: From the cardiovascular laboratory to daily life. *Journal of Hypertension* 18, 7–19. <https://doi.org/10.1097/00004872-200018010-00003>

- Parati, G., Ochoa, J.E., Torlasco, C., Salvi, P., Lombardi, C., Bilo, G., 2015. Aging, High Altitude, and Blood Pressure: A Complex Relationship. *High Altitude Medicine and Biology* 16, 97–109. <https://doi.org/10.1089/ham.2015.0010>
- Paton, J.F.R., Nalivaiko, E., Boscan, P., Pickering, A.E., 2006. Reflexly evoked coactivation of cardiac vagal and sympathetic motor outflows: Observations and functional implications. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 33, 1245–1250. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2006.04518.x>
- Paton, J.F.R., Sobotka, P.A., Fudim, M., Engleman, Z.J., Hart, E.C.J., McBryde, F.D., Abdala, A.P., Marina, N., Gourine, A.V., Lobo, M., Patel, N., Burchell, A., Ratcliffe, L., Nightingale, A., 2013. The carotid body as a therapeutic target for the treatment of sympathetically mediated diseases. *Hypertension* 61, 5–13. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00064>
- Paton, Ratcliffe, L., Hering, D., Wolf, J., Sobotka, P.A., Narkiewicz, K., 2013. Revelations About Carotid Body Function Through its Pathological Role in Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 15, 273–280. <https://doi.org/10.1007/s11906-013-0366-z>
- Pawar, A., Nanduri, J., Yuan, G., Khan, S.A., Wang, N., Kumar, G.K., Prabhakar, N.R., 2009. Reactive oxygen species-dependent endothelin signaling is required for augmented hypoxic sensory response of the neonatal carotid body by intermittent hypoxia. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 296, 735–742. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90490.2008>
- Pawar, A., Peng, Y.-J., Jacono, F.J., Prabhakar, N.R., 2008. Comparative analysis of neonatal and adult rat carotid body responses to chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 23, 1–7. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00644.2007.Comparative>
- Peng, Y.J., Rennison, J., Prabhakar, N.R., 2004. Intermittent hypoxia augments carotid body and ventilatory response to hypoxia in neonatal rat pups. *Journal of Applied Physiology* 97, 2020–2025. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00876.2003>
- Peppard, P., Young, T., Palta, M., Skatrud, J., 2000. Prospective Study of 9 the Association Between Sleep-Disordered. *The New England Journal of Medicine* MAY 11, 20.
- Peterson, D.D., Pack, A.I., Silage, D.A., Fishman, A.P., 1981. Effects of aging on ventilatory and occlusion pressure responses to hypoxia and hypercapnia. *American Review of Respiratory Disease* 124, 387–391. <https://doi.org/10.1164/arrd.1981.124.4.387>
- Peyronnet, J., Roux, J.C., Gélöën, A., Tang, L.Q., Pequignot, J.M., Lagercrantz, H., Dalmaz, Y., 2000. Prenatal hypoxia, impairs the postnatal development of neural and functional chemoafferent pathway in rat. *Journal of Physiology* 524, 525–537. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00525.x>
- Pick, J., 1959. The Discovery of the Carotid Body. *J Hist Med Allied Sci* XIV, 61–73. <https://doi.org/10.1093/jhmas/XIV.1.61>
- Pinna, G.D., Maestri, R., La Rovere, M.T., 2015. Assessment of baroreflex sensitivity from spontaneous oscillations of blood pressure and heart rate: Proven clinical value? *Physiological Measurement* 36, 741–753. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/36/4/741>
- Pisarri, T.E., Kendrick, J.E., 1984. Reduced effectiveness of the carotid baroreflex during arterial hypoxia in dogs. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 16. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1984.247.4.h623>
- Poets, C.F., Samuels, M.P., Southall, D.P., 1994. Epidemiology and pathophysiology of apnoea of prematurity. *Neonatology* 65, 211–219. <https://doi.org/10.1159/000244055>
- Pokorski, M., Marczak, M., 2003. Ventilatory response to hypoxia in elderly women. *Annals of Human Biology* 30, 53–64. <https://doi.org/10.1080/03014460210162000>
- Pokorski, M., Walski, M., Dymecka, A., Marczak, M., 2004. The aging carotid body. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society* 55 Suppl 3, 107–113.
- Ponikowski, P., Chua, T.P., Anker, S.D., Francis, D.P., Doehner, W., Banasiak, W., Poole-wilson, P.A., Piepoli, M.F., Coats, A.J.S., 2001. An Ominous Sign in Patients With Chronic Heart Failure 544–549.

- Ponikowski, P., Chua, T.P., Piepoli, M., Ondusova, D., 1997. Augmented Peripheral Chemosensitivity as a Potential Input to Baroreflex Impairment and Autonomic Imbalance in Chronic Heart Failure. *Circulation* 96, 2586–2594. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.8.2586>
- Porzionato, A., Macchi, V., De Caro, R., 2018. Central and peripheral chemoreceptors in sudden infant death syndrome. *Journal of Physiology* 596, 3007–3019. <https://doi.org/10.1113/JP274355>
- Porzionato, A., Macchi, V., De Caro, R., 2013. Role of the carotid body in obesity-related sympathoactivation. *Hypertension* 61, 2013. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01248>
- Porzionato, A., Rucinski, M., Macchi, V., Stecco, C., Castagliuolo, I., Malendowicz, L.K., De Caro, R., 2011. Expression of leptin and leptin receptor isoforms in the rat and human carotid body. *Brain Research* 1385, 56–67. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.02.028>
- Prabhakar, N.R., Peng, Y.-J., 2004. Oxygen sensing in health and disease. *Journal of Applied Physiology* 96, 1–2. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01033.2003>
- Prabhakar, N.R., Peng, Y.J., Jacono, F.J., Kumar, G.K., Dick, T.E., 2005. Cardiovascular alterations by chronic intermittent hypoxia: Importance of carotid body chemoreflexes. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 32, 447–449. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2005.04209.x>
- Prabhakar, N.R., Peng, Y.J., Kumar, G.K., Pawar, A., 2007. Altered carotid body function by intermittent hypoxia in neonates and adults: Relevance to recurrent apneas. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 157, 148–153. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2006.12.009>
- Prabhakar, N.R., Peng, Y.J., Nanduri, J., 2022. Adaptive cardiorespiratory changes to chronic continuous and intermittent hypoxia, *Handbook of Clinical Neurology*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91534-2.00009-6>
- Prabhakar, N.R., Peng, Y.J., Nanduri, J., 2018. Recent advances in understanding the physiology of hypoxic sensing by the carotid body [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research* 7, 3–10. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16247.1>
- Prasad, B., Morgan, B.J., Gupta, A., Pegelow, D.F., Teodorescu, M., Dopp, J.M., Dempsey, J.A., 2020. The need for specificity in quantifying neurocirculatory vs . respiratory effects of eucapnic hypoxia and transient hyperoxia. *The Journal of Physiology* 598, 4803–4819. <https://doi.org/10.1113/JP280515>
- Przedpelska-Winiarczyk, M., Kułak, W., 2011. Skala Apgar obecnie. *Probl Hig Epidemiol* 92, 1–5.
- Rakoczy, R.J., Wyatt, C.N., 2018. Acute oxygen sensing by the carotid body: a rattlebag of molecular mechanisms. *Journal of Physiology* 596, 2969–2976. <https://doi.org/10.1113/JP274351>
- Reeves, S.R., Mitchell, G.S., Gozal, D., 2006. Early postnatal chronic intermittent hypoxia modifies hypoxic respiratory responses and long-term phrenic facilitation in adult rats. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 290, 1664–1671. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00851.2005>
- Reynolds, F., Seed, P.T., 2005. Anaesthesia for Caesarean section and neonatal acid-base status: A meta-analysis. *Anaesthesia* 60, 636–653. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2005.04223.x>
- Rezzonico, R., Mortola, J.P., 1989. Respiratory adaptation to chronic hypercapnia in newborn rats. *Journal of Applied Physiology* 67, 311–315. <https://doi.org/10.1152/jappl.1989.67.1.311>
- Ribeiro, M.J., Sacramento, J.F., Gonzalez, C., Guarino, M.P., Monteiro, E.C., Conde, S.V., 2013. Carotid Body Denervation Prevents the Development of 62, 2905–2916. <https://doi.org/10.2337/db12-1463>
- Rio, R.D., Marcus, N.J., Schultz, H.D., 2013. Carotid Chemoreceptor Ablation Improves Survival in Heart Failure Rescuing Autonomic Control of Cardiorespiratory Function 62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.079>
- Rosberg, V., Vishram-Nielsen, J.K., Kristensen, A.M.D., Pareek, M., Sehested, T.S.G., Nilsson, P.M., Linneberg, A., Palmieri, L., Giampaoli, S., Donfrancesco, C., Kee, F., Mancina, G., Cesana, G., Veronesi, G., Grassi, G., Kuulasmaa, K., Salomaa, V., Palosaari, T., Sans, S., Ferrieres, J., Dallongeville, J., Söderberg, S., Moitry, M., Drygas, W., Tamosiunas, A., Peters, A., Brenner, H., Schöttker, B., Grimsgaard, S., Biering-Sørensen, T., Olsen, M.H., 2022. Simple cardiovascular risk stratification by replacing total serum cholesterol with anthropometric measures: The MOR-GAM prospective cohort project. *Preventive Medicine Reports* 26, 101700. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2022.101700>

- Rowe, J.W., Troen, B.R., 1980. Sympathetic nervous system and aging in man. *Endocrine Reviews* 1, 167–179. <https://doi.org/10.1210/edrv-1-2-167>
- Saito, Y., Sakura, S., Kaneko, M., Kosaka, Y., 1993. The effects of epidural anesthesia on ventilatory response to hypoxia. *Journal of Clinical Anesthesia* 5, 46–49. [https://doi.org/10.1016/0952-8180\(93\)90087-U](https://doi.org/10.1016/0952-8180(93)90087-U)
- Salim, A.A., Kawasoe, S., Kubozono, T., Ojima, S., Kawabata, T., Ikeda, Y., Miyahara, H., Tokushige, K., Ohishi, M., 2022. Assessment of Future Hypertension Risk by Sex Using Combined Body Mass Index and Waist-to-Height Ratio. *Circ Rep* 4, 9–16. <https://doi.org/10.1253/circrep.CR-21-0139>
- Sasaki, K., Maruyama, R., 2014. Consciously controlled breathing decreases the high-frequency component of heart rate variability by inhibiting cardiac parasympathetic nerve activity. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 233, 155–163. <https://doi.org/10.1620/tjem.233.155>
- Schattenkerk, D.W.E., Van Lieshout, J.J., Van Den Meiracker, A.H., Wesseling, K.R., Blanc, S., Wieling, W., Van Montfrans, G.A., Settels, J.J., Wesseling, K.H., Westerhof, B.E., 2009. Nexfin Noninvasive Continuous Blood Pressure Validated Against Riva-Rocci/Korotkoff. *American Journal of Hypertension* 22, 378–383. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.368>
- Schmidt, H., Francis, D.P., Rauchhaus, M., Werdan, K., Piepoli, M.F., 2005. Chemo- and ergoreflexes in health, disease and ageing. *International Journal of Cardiology* 98, 369–378. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.01.002>
- Scoggin, C.H., Doekel, R.D., Kryger, M.H., Zwillich, C.W., Weil, J.V., 1978. Familial aspects of decreased hypoxic drive in endurance athletes. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology* 44, 464–468. <https://doi.org/10.1152/jappl.1978.44.3.464>
- Scott, M.J., 1966. The effects of hyperventilation on the reflex cardiac response from the carotid bodies in the cat. *The Journal of Physiology* 186, 307–320. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1966.sp008036>
- Sharma, D., Shastri, S., Farahbakhsh, N., Sharma, P., 2016. Intrauterine growth restriction—part 1. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 29, 3977–3987. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1152249>
- Siebenmann, C., Rasmussen, P., Hug, M., Keiser, S., Flück, D., Fisher, J.P., Hilty, M.P., Maggiorini, M., Lundby, C., 2017. Parasympathetic withdrawal increases heart rate after 2 weeks at 3454 m altitude. *The Journal of Physiology* 595, 1619–1626. <https://doi.org/10.1113/JP273726>
- Silva, T.M. da, Lima, W.G., Marques-Oliveira, G.H., Dias, D.P.M., Granjeiro, É.M., Silva, L.E.V., Fazan, R., Chaves, V.E., 2020. Cardiac sympathetic drive is increased in cafeteria diet-fed rats independent of impairment in peripheral baroreflex and chemoreflex functions. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 30, 1023–1031. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.02.007>
- Simon, P.M., Taha, Basel H, Peggy, M., Taha, Base H, Dempsey, J.A., Skatrud, J.B., 1995. Role of vagal feedback from the lung in hypoxic-induced tachycardia in humans.
- Sinharay, M., Chakraborty, M., Dasgupta, A., 2017. Assessment of Variations in Oxidative Stress in Newborns from Caesarian and Normal Delivery Based on Apgar Score. *Mymensingh Med J* 26(1), 175–183.
- Sinski, M., Lewandowski, J., Dobosiewicz, A., Przybylski, J., Abramczyk, P., Gaciong, Z., 2016. The effect of hyperoxia on central blood pressure in healthy subjects. *Archives of Medical Science* 12, 992–999. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.49038>
- Sinski, M., Lewandowski, J., Przybylski, J., Zalewski, P., Symonides, B., Abramczyk, P., Gaciong, Z., 2014. Deactivation of carotid body chemoreceptors by hyperoxia decreases blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension Research* 37, 858–862. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.91>
- Sladek, M., Parker, R.A., Grøgaard, J.B., Sundell, H.W., 1993. Long-lasting effect of prolonged hypoxemia after birth on the immediate ventilatory response to changes in arterial partial pressure of oxygen in young lambs. *Pediatric Research* 34, 821–828. <https://doi.org/10.1203/00006450-199312000-00025>
- Smit, B., Smulders, Y.M., Eringa, E.C., Oudemans - van Straaten, H.M., Girbes, A.R.J., Wever, K.E., Hooijmans, C.R., Spoelstra - de Man, A.M.E., 2018. Effects of hyperoxia on vascular tone in animal models: Systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 22, 1–16. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2123-9>

- Somers, V.K., Mark, A.L., Abboud, F.M., 1991. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *Journal of Clinical Investigation* 87, 1953–1957. <https://doi.org/10.1172/JCI115221>
- Somers, V.K., Mark, A.L., Abboud, F.M., 1988. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension* 11, 608–612. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.11.6.608>
- Steinback, C.D., Salzer, D., Medeiros, P.J., Kowalchuk, J., Shoemaker, J.K., 2009. Hypercapnic vs. hypoxic control of cardiovascular, cardiovagal, and sympathetic function. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 296, 402–410. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90772.2008>
- Stéphan-Blanchard, E., Chardon, K., Léké, A., Delanaud, S., Djeddi, D., Libert, J.P., Bach, V., Telliez, F., 2010. In utero exposure to smoking and peripheral chemoreceptor function in preterm neonates. *Pediatrics* 125. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2976>
- Sterni, L.M., Bamford, O.S., Wasicko, M.J., Carroll, J.L., 1999. Chronic hypoxia abolished the postnatal increase in carotid body type I cell sensitivity to hypoxia. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology* 277, 645–652. <https://doi.org/10.1152/ajplung.1999.277.3.1645>
- Stickland, M.K., Miller, J.D., 2008. The best medicine: Exercise training normalizes chemosensitivity and sympathoexcitation in heart failure. *Journal of Applied Physiology* 105, 779–781. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90889.2008>
- Sun, S., Wang, W., Zucker, I.H., Schultz, H.D., 1999. Enhanced activity of carotid body chemoreceptors in rabbits with heart failure: role of nitric oxide.
- Thomas, T., Marshall, J.M., 1997. The roles of adenosine in regulating the respiratory and cardiovascular systems in chronically hypoxic, adult rats. *Journal of Physiology* 501, 439–447. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1997.439bn.x>
- Thomson, A.J., Drummond, G.B., Waring, W.S., Webb, D.J., Maxwell, S.R.J., 2006. Effects of short-term isocapnic hyperoxia and hypoxia on cardiovascular function. *Journal of Applied Physiology* 101, 809–816. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01185.2005>
- Tintu, A.N., le Noble, F.A.C., Rouwet, E.V., 2007. Hypoxia disturbs fetal hemodynamics and growth. *Endothelium: Journal of Endothelial Cell Research* 14, 353–360. <https://doi.org/10.1080/10623320701746347>
- Townsend, N.E., Gore, C.J., Hahn, A.G., McKenna, M.J., Aughey, R.J., Clark, S.A., Kinsman, T., Hawley, J.A., Chow, C.M., 2002. Living high-training low increases hypoxic ventilatory response of well-trained endurance athletes. *Journal of Applied Physiology* 93, 1498–1505. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00381.2002>
- Traczyk, W., Trzebski, A., 2016. *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Trzebski, A., 1982. Editorial Comment Arterial Chemoreceptor Reflex and Hypertension 19, 562–566. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.19.6.562>
- Tubek, S., Niewiński, P., Paleczny, B., Langner, A., Banasiak, W., Ponikowski, P., 2018. Human carotid bodies as a therapeutic target: new insights from a clinician's perspective. *Kardiologia Polska* 76, 1426–1433. <https://doi.org/10.5603/KP.a2018.0178>
- Tubek, S., Niewiński, P., Paleczny, B., Langner-Hetmanczuk, A., Banasiak, W., Ponikowski, P., 2021. Acute hyperoxia reveals tonic influence of peripheral chemoreceptors on systemic vascular resistance in heart failure patients. *Scientific Reports* 11, 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99159-2>
- Tubek, S., Niewiński, P., Reczuch, K., Janczak, D., Rucinski, A., Paleczny, B., Engelman, Z.J., Banasiak, W., Paton, J.F.R., Ponikowski, P., 2016. Effects of selective carotid body stimulation with adenosine in conscious humans. *Journal of Physiology* 594, 6225–6240. <https://doi.org/10.1113/JP272109>
- Ullah, A., Barman, A., Haque, J., Khanum, M., Bari, I., 2009. Birthweight and early neonatal health: Bangladesh perspective. *Paediatric Perinatal Epidemiology* 23, 542–547. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2009.01063.x>
- Vongpatanasin, W., Tuncel, M., Mansour, Y., Arbique, D., Victor, R.G., 2001. Transdermal Estrogen Replacement Therapy Decreases Sympathetic Activity in Postmenopausal Women. *Circulation* 103, 2903–2908. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.24.2903>

- Wagenmakers, E.J., Farrell, S., 2004. AIC model selection using Akaike weights. *Psychonomic Bulletin and Review* 11, 192–196. <https://doi.org/10.3758/BF03206482>
- Walker, D.W., 1984. Peripheral and central chemoreceptors in the fetus and newborn. *Annual Review of Physiology* VOL. 46, 687–703. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.46.1.687>
- Warzycha, J., Halkiewicz, M., Baryła, M., Majer, J., 2013. Współczesne poglądy na etiopatogenezę i leczenie retinopatii wcześniaków. *Post Neonatol.* 19, 56–63.
- Watterberg, K.L., Aucott, S., Benitz, W.E., Cummings, J.J., Eichenwald, E.C., Goldsmith, J., Poindexter, B.B., Puopolo, K., Stewart, D.L., Wang, K.S., Ecker, J.L., Wax, J.R., Borders, A.E.B., El-Sayed, Y.Y., Heine, R.P., Jamieson, D.J., Mascola, M.A., Minkoff, H.L., Stuebe, A.M., Summers, J.E., Tuuli, M.G., Wharton, K.R., 2015. The apgar score. *Pediatrics* 136, 819–822. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2651>
- Weitz, G., Fehm, H.L., Dodt, C., 2004. Low birth weight and increased sympathetic activity. *Circulation* 109, 2003–2004. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000115205.70330.05>
- Wennergren, M., Krantz, M., Hjalmarson, O., 1987. Low Apgar score as a risk factor for respiratory disturbances in the newborn infant. *Journal of Perinatal Medicine* 15, 153–160. <https://doi.org/10.1515/jpme.1987.15.2.153>
- Wesseling, K.H., Jansen, J.R.C., Settels, J.J., Schreuder, J.J., 1993. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *Journal of Applied Physiology* 74, 2566–2573. <https://doi.org/10.1152/jap.1993.74.5.2566>
- Weyer, C., Pratley, R.E., Lindsay, R.S., Tataranni, P.A., 2000. Relationship between birth weight and body composition, energy metabolism, and sympathetic nervous system activity later in life. *Obesity Research* 8, 559–565. <https://doi.org/10.1038/oby.2000.72>
- Wolfel, E.E., Selland, M.A., Mazzeo, R.S., Reeves, J.T., 1994. Systemic hypertension at 4,300 m is related to sympathoadrenal activity. *Journal of Applied Physiology* 76, 1643–1650. <https://doi.org/10.1152/jap.1994.76.4.1643>
- Wyatt, C.N., Buckler, K.J., 2004. The effect of mitochondrial inhibitors on membrane currents in isolated neonatal rat carotid body type I cells. *Journal of Physiology* 556, 175–191. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.058131>
- Yogev, Y., Catalano, P.M., 2009. Pregnancy and Obesity. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 36, 285–300. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2009.03.003>
- Yuan, G., Vasavda, C., Peng, Y.-J., Makarenko, V.V., Raghuraman, G., Nanduri, J., Gadalla, M.M., Semenza, G.L., Kumar, G.K., Snyder, S.H., Prabhakar, N.R., 2015. Protein kinase G-regulated production of H₂S governs oxygen sensing HHS Public Access These results provide a mechanism for how three gases work in concert in the carotid body to regulate breathing. *Sci Signal* 8. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2005846>.Protein
- Zera, T., Moraes, D.J.A., da Silva, M.P., Fisher, J.P., Paton, J.F.R., 2019. The Logic of Carotid Body Connectivity to the Brain. *Physiology* 34, 264–282. <https://doi.org/10.1152/physiol.00057.2018>
- Zwillich, C.W., Sutton, F.D., Pierson, D.J., Creagh, E.M., Weil, J.V., 1975. Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *The American Journal of Medicine* 59, 343–348. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(75\)90392-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(75)90392-7)

XI. Załączniki

A. Opinia komisji bioetycznej

KOMISJA BIOETYCZNA
przy
Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu
ul. Pasteura 1; 50-367 WROCŁAW

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ Nr KB - 137/2019

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, powołana zarządzeniem Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 133/XV R/2017 z dnia 21 grudnia 2017 r. oraz działających w trybie przewidzianym rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. (Dz.U. nr 47, poz. 480) na podstawie ustawy o zawodzie lekarza z dnia 5 grudnia 1996 r. (Dz.U. nr 28 z 1997 r. poz. 152 z późniejszymi zmianami) w składzie:

dr hab. Jacek Daroszewski, prof. nadzw. (endokrynologia, diabetologia)
prof. dr hab. Krzysztof Grabowski (chirurgia)
dr Henryk Kaczkowski (chirurgia szczękowa, chirurgia stomatologiczna)
mgr Irena Knabel-Krzyszowska (farmacja)
prof. dr hab. Jerzy Liebhart (choroby wewnętrzne, alergologia)
ks. dr hab. Piotr Mrzyglód, prof. nadzw. (duchowny)
mgr Luiza Muller (prawo)
dr hab. Sławomir Sidorowicz (psychiatria)
dr hab. Leszek Szebom, prof. nadzw (pediatria, choroby zakaźne) Danuta Tarkowska (pielęgniarstwo)
prof. dr hab. Anna Wiela-Hojenska (farmakologia kliniczna)
dr hab. Andrzej Wojnar, prof. nadzw. (histopatologia, dermatologia) przedstawiciel Dolnośląskiej Izby Lekarskiej)
dr hab. Jacek Zieliński (filozofia)

pod przewodnictwem

prof. dr hab. Jana Komafela (ginekologia i położnictwo, onkologia)

Przestrzegając w działalności zasad Good Clinical Practice oraz zasad Deklaracji Helsińskiej, po zapoznaniu się z projektem badawczym pt.

„Ocena wybranych czynników wpływających na wrażliwość chemoreceptorów tętnicznych u osób zdrowych”

zgłoszonym przez mgr Dorota Adamiec zatrudniona w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz złożonymi wraz z wnioskiem dokumentarni, w tajnym głosowaniu postanowiła wyrazić zgody na przeprowadzenie badania w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu pod nadzorem prof. dr hab. Beaty Ponikowskiej pod warunkiem zachowania anonimowości uzyskanych danych.

Uwaga: Badanie to zostało objęte ubezpieczeniem odpowiedzialności cywilnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z tytułu prowadzonej działalności:

Pouczenie: W ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej UM we Wrocławiu

Opinia powyższa dotyczy: projektu badawczego będącego podstawą rozprawy doktorskiej.

Wrocław, dnia 18 lutego 2019 r.



Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KOMISJA BIOETYCZNA
przewodniczący
prof. dr hab. Jan Komafel

B. Ankieta

ANKIETA

Ankieta dotyczy wybranych aspektów życia osób zdrowych, uczestniczących w badaniach oceny wrażliwości odruchu z chemoreceptorów obwodowych w interakcji z innymi odruchami autonomicznymi. Dane te posłużą do próby ich korelacji ze zmiennością chemowrażliwości u osób badanych.

Proszę wpisać brakującą informację lub podkreślić właściwą odpowiedź. Przetwarzanie danych osobowych badanego odbędzie się w zakresie niezbędnym do realizacji projektu badawczego, w którym bierze udział.

Nazwisko i imię osoby badanej.....

.....Lat.....

Waga.....Wzrost.....miejsce zamieszkania.....

Przebyte choroby

.....
.....

Dane dotyczące porodu.

1. Waga dziecka.....Długość dziecka.....
2. Ile punktów w skali Apgar otrzymało dziecko? (skala od 1 do 10).....
Proszę o podanie przyczyny w przypadku podania mniejszej niż maksymalna liczba punktów a skali Apgar:.....
3. Jaki był sposób zakończenia ciąży?
 - a. Poród naturalny (przejdź do pytania nr 5)
 - b. Cesarskie cięcie (przejdź do pytania nr 4)
4. Jaka była przyczyna wykonania cięcia cesarskiego?.....
5. Czy poród odbył się w terminie?
 - a. Tak (przejdź do pytania 7)
 - b. Nie (przejdź do pytania 6)
6. W którym tygodniu ciąży odbył się poród?.....
7. Czy były komplikacje podczas porodu?
 - a. Tak (przejdź do pytania 8)
 - b. Nie (przejdź do następnej części ankiety)
8. Jakie komplikacje wystąpiły podczas porodu?.....

Inne dane:

1. Czy palisz papierosy?
 - a. Tak (przejdź do pytania nr 2)
 - b. Nie (przejdź do pytania nr 4)

2. Jak często palisz papierosy?.....
3. Jak długo palisz papierosy?.....
4. Czy paliłeś papierosy w przeszłości? (jeżeli tak to jak długo?).....
5. Czy grasz na instrumentach dętych? (jeżeli tak to jak długo?).....
6. Czy często przebywasz w warunkach wysokogórskich? (jeżeli tak to jak długo).....
7. Czy uprawiasz nurkowanie swobodne? (jeżeli tak jak często nurkujesz?).....
8. Czy uprawiasz sport?
 - a. w ogóle nie uprawiam sportu
 - b. uprawiam sport rekreacyjnie (zaznacz właściwy: spacer, ćwiczenia okazjonalne)
 - c. uprawiam sport po to, aby schudnąć / nie przytyć
 - d. trenuję (zaznacz właściwy: jogging,, pływanie, jazda na rowerze, tenis ziemny, koszykówka)

*Jeśli uprawiasz sport, spróbuj opisać intensywność swoich treningów (np. liczba godzin w tyg?)h / tyg.....

INNE UWAGI? (np. sport uprawiam tylko w zimie)

Dziękuję za wypełnienie ankiety.