

INSTYTUT MEDYCYNY DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ  
IM. M. MOSSAKOWSKIEGO POLSKIEJ AKADEMII NAUK

ZAKŁAD FIZJOLOGII STOSOWANEJ

Anna Karolina Strasz

**Ocena nieinwazyjnych metod badania aktywności  
współczulnego układu nerwowego u ludzi na podstawie  
reakcji układu krążenia na wysiłek statyczny  
i niedokrwienie powysiłkowe**

Praca doktorska wykonana pod kierunkiem

Dr hab. inż. Gerarda Cybulskiego

Warszawa 2013

<http://rcin.org.pl>

## *Gorąco pragnę podziękować*

*mojemu Promotorowi dr hab. inż. Gerardowi Cybulskiemu*

*za życzliwość i mądrość, opiekę naukową, wszelką pomoc, motywowanie do pracy,*

*dr Wiktorowi Niewiadomskiemu*

*za mądrość, zaangażowanie, poświęcony czas,*

*za dobrą szkołę twórczego i profesjonalnego podejścia do nauki, pomoc w realizacji projektu,*

*dr Annie Gąsiorowskiej*

*za nieocenione wsparcie i okazane serce, za wspaniały przykład rzetelności i wytrwałości w  
pracy,*

*Koleżankom i Kolegom z Zakładu Fizjologii Stosowanej*

*za fachową pomoc i życzliwą atmosferę.*

## Spis treści

<b>WYKAZ CZĘSTO UŻYWANYCH SKRÓTÓW .....</b>	<b>7</b>
<b>1. STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>2. ABSTRACT .....</b>	<b>14</b>
<b>3. WSTĘP.....</b>	<b>18</b>
<b>3.1 Rola współczulnego układu nerwowego w patogenezie i patofizjologii chorób układu krążenia oraz chorób metabolicznych .....</b>	<b>18</b>
<b>3.2 Metody oceny aktywności układu współczulnego .....</b>	<b>20</b>
3.2.1 Metody inwazyjne.....	20
3.2.1.1 Mikroneurograficzna rejestracja aktywności elektrycznej w nerwach współczulnych unerwiających naczynia krwionośne mięśni szkieletowych i skóry .....	20
3.2.1.2 Oznaczanie poziomu noradrenaliny we krwi i w moczu.....	21
3.2.1.3 Farmakologiczne blokowanie działania układu współczulnego .....	21
3.2.2 Metody nieinwazyjne.....	21
3.2.2.1 Próba określenia aktywności układu współczulnego przy pomocy wolnego komponentu zmienności rytmu serca (LF HRV) .....	22
3.2.2.2 Wolny komponent zmienności ciśnienia tętniczego (LF BPV) jako miara aktywności układu współczulnego .....	25
3.2.2.3 Wpływ aktywności układu współczulnego na amplitudę załamka T .....	25
3.2.2.4 Długość okresu przedwyrzutowego lewej komory serca (PEP) jako wskaźnik aktywności układu współczulnego .....	26
3.2.2.5 Próba użycia ilorazu odstępu QT do interwału QS2 (QT/QS2) jako wskaźnika aktywności układu współczulnego .....	27
3.2.2.6 Wiarygodność nieinwazyjnych metod oceny współczulnego układu nerwowego oraz znaczenie wpływu częstości skurczów serca na wartość wskaźników aktywności układu współczulnego .....	28
<b>3.3 Reakcja układu krążenia i układu autonomicznego na wysiłek izometryczny i na niedokrwienie powysiłkowe .....</b>	<b>29</b>
3.3.1 Wprowadzenie.....	29

3.3.2 Ciśnienie tętnicze i rytm serca w czasie wysiłku i w czasie niedokrwienia powysiłkowego. Kluczowa rola metabolitów wysiłkowych w kształtowaniu reakcji układu krążenia na niedokrwienie powysiłkowe .....	30
3.3.3 Rola układu autonomicznego w kształtowaniu reakcji układu krążenia na niedokrwienie powysiłkowe .....	32
3.3.3.1 Dwa źródła oddziaływania na układ autonomiczny w czasie wysiłku fizycznego .....	32
3.3.3.2 Aktywność nerwów współczulnych podczas wysiłku izometrycznego oraz niedokrwienia powysiłkowego .....	34
3.3.3.3 Rola polecenia ośrodkowego i metabolitów wysiłkowych w kształtowaniu aktywności układu autonomicznego .....	34
3.3.3.4 Mechanoreceptory i metaboreceptory .....	37
3.3.3.5 Wpływ wewnątrzkomórkowego pH w mięśniach pracujących na MSNA, ciśnienie tętnicze i opór naczyniowy podczas wysiłku oraz niedokrwienia powysiłkowego .....	39
3.3.3.6 Rola odruchu z baroreceptorów podczas wysiłku izometrycznego i niedokrwienia powysiłkowego .....	41
3.3.3.7 Reakcja układu krążenia i układu autonomicznego na wysiłek izometryczny i niedokrwienie powysiłkowe - podsumowanie .....	45
3.3.3.8 Możliwość zastosowania schematu niedokrwienia powysiłkowego do oceny wiarygodności metod oznaczania aktywności układu współczulnego .....	46
<b>4. CEL PRACY .....</b>	<b>48</b>
<b>5. MATERIAŁY I METODY.....</b>	<b>49</b>
<b>5.1 Badani .....</b>	<b>49</b>
<b>5.2 Protokół .....</b>	<b>49</b>
<b>5.3 Rejestrowane sygnały biologiczne .....</b>	<b>51</b>
<b>5.4 Analiza sygnałów .....</b>	<b>52</b>
<b>5.5 Analiza danych .....</b>	<b>58</b>
<b>5.6 Analiza statystyczna .....</b>	<b>59</b>
<b>6. WYNIKI .....</b>	<b>60</b>
<b>6.1 Zmiany częstości skurczów serca i ciśnienia tętniczego .....</b>	<b>60</b>

6.2 Zmiany hemodynamiczne obliczane na podstawie SV1 otrzymanej przy pomocy metody konturograficznej (SV1, CO1, TPR1).....	67
6.3 Zmiany hemodynamiczne obliczane na podstawie ciśnienia tętna (PP, HRxPP, TPR2) .....	71
6.4 Zmiany hemodynamiczne obliczane na podstawie SV3 otrzymanej z sygnału ciągłego zapisu ciśnienia tętniczego z wykorzystaniem modelu układu krążenia ModelFlow (SV3, CO3, TPR3) .....	75
6.5 Zmiany amplitudy załamka T .....	78
6.6 Zmiany okresu przedwyrzutowego (PEP).....	79
6.7 Zmiany czasu wyrzutu krwi z lewej komory serca (LVET) .....	80
6.8 Zmiany ilorazu okresu przedwyrzutowego i okresu wyrzutu krwi z lewej komory serca (PEP/LVET) .....	81
6.9 Zmiany ilorazu okresu przedwyrzutowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (PEP/DBP) ....	82
6.10 Zmiany odstępu QT .....	83
6.11 Zmiany interwału QS2 .....	85
6.12 Zmiany ilorazu QT/QS2.....	86
6.13 Zmiany wskaźnika zmienności rytmu serca o niskiej częstotliwości (LF HRV).....	86
6.14 Zmiany wskaźnika zmienności rytmu serca o wysokiej częstotliwości (HF HRV) .....	87
6.15 Zmiany ilorazu komponentu zmienności rytmu serca o niskiej częstotliwości i o wysokiej częstotliwości (LF/HF HRV).....	88
6.16 Zmiany wskaźnika zmienności ciśnienia tętniczego o niskiej częstotliwości (LF BPV) .....	89
6.17 Zmiany wskaźnika zmienności ciśnienia tętniczego o wysokiej częstotliwości (HF BPV) .....	90
6.18 Zmiany ilorazu komponentu zmienności ciśnienia tętniczego o niskiej częstotliwości i o wysokiej częstotliwości (LF/HF BPV) .....	91
6.19 Podsumowanie uzyskanych wyników .....	92
<b>7. DYSKUSJA.....</b>	<b>98</b>

<b>7.1 Pożądany przebieg zmian wskaźnika aktywności współczulnej w czasie wysiłku statycznego i niedokrwienia powysiłkowego.....</b>	<b>98</b>
<b>7.2 Reakcja hemodynamiczna na wysiłek statyczny i niedokrwienie powysiłkowe .....</b>	<b>98</b>
7.2.1 Ciśnienie tętnicze i częstość skurczów serca podczas wysiłku statycznego i niedokrwienia powysiłkowego .....	98
7.2.2 Brak jednoznacznego określenia przyczyny wzrostu ciśnienia tętniczego w czasie wysiłku statycznego .....	99
7.2.3 Brak spójności w ocenie zmiany całkowitego oporu obwodowego w czasie wysiłku statycznego .....	99
7.2.4 Wzrost TPR podczas niedokrwienia powysiłkowego .....	103
<b>7.3 Wskaźniki zmienności rytmu serca i zmienności ciśnienia tętniczego .....</b>	<b>104</b>
<b>7.4 Amplituda załamka T elektrokardiogramu .....</b>	<b>106</b>
<b>7.5 Podokresy skurczu lewej komory serca .....</b>	<b>106</b>
<b>7.6 Różnice zależne od płci w wielkości reakcji układu krążenia na wysiłek statyczny i niedokrwienie powysiłkowe .....</b>	<b>108</b>
<b>8. WNIOSKI.....</b>	<b>110</b>
<b>9. PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>111</b>

## Wykaz często używanych skrótów

**BP** (z ang. *blood pressure*) – ciśnienie krwi

**BPV** (z ang. *blood pressure variability*) – zmienność ciśnienia tętniczego

**CO** (z ang. *cardiac output*) – pojemność minutowa serca

**DBP** (z ang. *diastolic blood pressure*) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi

**HF BPV** (z ang. *high frequency of blood pressure variability*) – szybki komponent zmienności ciśnienia tętniczego

**HF HRV** (z ang. *high frequency of heart rate variability*) – szybki komponent zmienności częstości skurczów serca

**HG** (z ang. *handgrip*) – ściskanie dynamometru ręcznego

**HR** (z ang. *heart rate*) – częstość skurczów serca

**HRV** (z ang. *heart rate variability*) – zmienność częstości skurczów serca

**LF BPV** (z ang. *low frequency of blood pressure variability*) – wolny komponent zmienności ciśnienia tętniczego

**LF HRV** (z ang. *low frequency of heart rate variability*) – wolny komponent zmienności częstości skurczów serca

**LVET** (z ang. *left ventricular ejection time*) – czas wyrzutu krwi z lewej komory serca

**MAP** (z ang. *mean arterial pressure*) – średnie ciśnienie tętnicze

**MSNA** (z ang. *muscle sympathetic nerve activity*) – aktywność pozazwojowych nerwów współczulnych unerwiających naczynia krwionośne mięśni szkieletowych

**MVC** (z ang. *maximal voluntary contraction*) – maksymalna siła skurczu

**PEP** (z ang. *pre-ejection period*) – okres przedwyrzutowy lewej komory serca

**PNS** (z ang. *parasympathetic nervous system*) – przywspółczulny układ nerwowy

**PP** (z ang. *pulse pressure*) – ciśnienie tętna

**QS2** – okres pomiędzy załamkiem Q elektrokardiogramu a początkiem drugiego tonu serca

**QT** – odstęp QT elektrokardiogramu

**RPE** (z ang. *ratings of perceived exertion*) – skala postrzegania ciężkości wysiłku

**SBP** (z ang. *systolic blood pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze krwi

**SNS** (z ang. *sympathetic nervous system*) – współczulny układ nerwowy

**SSNA** (z ang. *skin sympathetic nervous system*) – aktywność pozazwojowych nerwów współczulnych unerwiających skórę

**SV** (z ang. *stroke volume*) – objętość wyrzutowa

**TPR** (z ang. *total peripheral resistance*) – całkowity opór obwodowy



## 1. STRESZCZENIE

Rozpowszechnienie chorób związanych ze zmianami aktywności współczulnego układu nerwowego (*Sympathetic nervous system, SNS*) staje się coraz większym problemem na świecie, dlatego też możliwość nieinwazyjnej, wiarygodnej oceny aktywności tego układu jest niezwykle istotna.

Jako wskaźniki aktywności SNS opisano w piśmiennictwie: składową widma zmienności rytmu serca oraz składową widma zmienności ciśnienia tętniczego związane z niskimi częstotliwościami fluktuacji tych sygnałów z zakresu 0,04 – 0,15 Hz (odpowiednio LF HRV i LF BPV), amplitudę załamka T uzyskiwaną z sygnału EKG, okres przedwyrzutowy lewej komory serca (*Pre-ejection period, PEP*) a także wskaźnik QT/QT2 (będący ilorazem odstępu QT elektrokardiogramu oraz interwału QT2 trwającego od załamka Q do drugiego tonu serca).

Potencjalną wadą wielu z wymienionych wskaźników jest ich zależność od rytmu serca, który kształtowany jest zarówno przez układ współczulny jak i układ przywspółczulny. Może to zmniejszać a nawet znosić specyficzność tych wskaźników w stosunku do układu współczulnego.

Celem pracy jest zbadanie wiarygodności wybranych wskaźników aktywności współczulnego układu nerwowego uzyskanych metodami nieinwazyjnymi. W celu weryfikacji tych wskaźników postanowiono zastosować schemat doświadczalny umożliwiający otrzymanie niskiej i wysokiej aktywności współczulnej przy zachowaniu podobnego spoczynkowego rytmu serca, co pozwala na ocenę wpływu częstości skurczów serca na wartość wskaźników.

Zastosowano znany w piśmiennictwie schemat niedokrwienia powysiłkowego. Schemat ten umożliwia porównanie wybranych wskaźników w okresie spoczynku powysiłkowego – niska aktywność układu współczulnego, wysoka aktywność układu przywspółczulnego, i w okresie niedokrwienia powysiłkowego – wysoka aktywność układu współczulnego, wysoka aktywność układu przywspółczulnego.

W badaniach wzięły udział 34 zdrowe młode osoby (16 mężczyzn oraz 18 kobiet). Badani wykonywali wysiłek statyczny polegający na zaciśnięciu ręki na dynamometrze ręcznym z siłą 30% siły maksymalnej mięśni zginaczy palców i utrzymywaniu skurczu na tym poziomie przez 2 min (*Handgrip, HG*).

Doświadczenie polegało na przeprowadzeniu dwóch testów. W pierwszym teście po zakończeniu HG nie zastosowano okluzji naczyń krwionośnych. W drugim teście wykonywano okluzję naczyń krwionośnych ramienia kończyny pracującej tuż przed zakończeniem skurczu za pomocą mankietu ciśnieniowego napompowanego do wysokości 20 mm Hg powyżej ciśnienia skurczowego obserwowanego w ostatniej fazie HG. Pomiedzy pierwszym a drugim testem miała miejsce 15 min przerwa.

Rejestrowano następujące sygnały: aktywność elektryczna serca (EKG), ciśnienie tętnicze z palca (Portapres), tętno z tętnicy szyjnej oraz tony serca. Ponadto rejestrowano czynność oddechową.

Z analizy zapisu EKG uzyskano między innymi amplitudę załamka T i odstęp QT, a także obliczono wskaźniki widmowe: składową HF reprezentującą udział wysokich częstotliwości (0,15 – 0,4 Hz) oraz składową LF reprezentującą niskie częstotliwości (0,04 – 0,15 Hz) w widmie HRV (HF i LF HRV) i w widmie BPV (HF i LF BPV).

Na podstawie zapisu EKG, tonów serca oraz przebiegu tętna szyjnego obliczono podokresy skurczu lewej komory serca (*Systolic time intervals*, STI).

Objętość wyrzutową (*Stroke volume*, SV) i pojemność minutową (*Cardiac output*, CO) ze wzoru  $CO=HR \times SV$  (*Heart rate*, HR) i całkowity opór obwodowy (*Total peripheral resistance*, TPR) ze wzoru  $TPR=MAP/CO$  (*Mean arterial pressure*, MAP) obliczano na podstawie ciągłego zapisu ciśnienia tętniczego uzyskiwanego przy pomocy urządzenia Portapres.

Zastosowano trzy metody obliczania SV. Pierwszą była metoda konturograficzna, a uzyskane dzięki niej trzy wielkości hemodynamiczne oznaczone są jako SV1, CO1, TPR1. Drugą metodą było zastąpienie pola pod krzywą przebiegu ciśnienia tętniczego wartością ciśnienia pulsu PP. Otrzymane tą metodą wielkości oznaczone są jako PP,  $HR \times PP$  i TPR2, przy czym zakłada się, że PP jest proporcjonalne do SV,  $HR \times PP$  jest proporcjonalne do CO, TPR2 jest proporcjonalne do  $MAP/HR \times PP$ . W trzeciej metodzie wykorzystano wielkości obliczone przez program własny firmy FMS, producenta Portapres, są one oznaczone przez SV3, CO3 i TPR3.

Rytm serca rósł w czasie HG. Wraz z zakończeniem HG rytm serca powracał do wartości wyjściowej niezależnie od tego czy po zakończeniu HG krążenie krwi w

kończynie pracującej zostało przywrócone czy też wytworzono niedokrwienie powysiłkowe.

Skurczowe, rozkurczowe oraz średnie ciśnienie tętnicze rosło w czasie HG. Po zakończeniu HG ciśnienie tętnicze zmniejszało się, jeśli krążenie krwi w kończynie pracującej zostało w pełni przywrócone. Jeśli jednak wytworzono niedokrwienie powysiłkowe to ciśnienie tętnicze utrzymywało się na podwyższonym poziomie do końca trwania niedokrwienia.

Całkowity opór naczyniowy TPR1 oraz TPR2 w czasie HG malały u obu płci, jednak spadek osiągał statystyczną istotność jedynie teście II u mężczyzn. Po zakończeniu wysiłku i przywróceniu pełnego krążenia krwi w kończynie uprzednio pracującej, TPR1 i TPR2 zwiększały się powracając do wartości wyjściowych u obu płci. Niedokrwienie powysiłkowe powodowało znaczny wzrost tego parametru u obojga płci.

TPR3 w czasie wysiłku rósł u kobiet i u mężczyzn, jednak wzrost ten osiągał istotność statystyczną jedynie u mężczyzn w drugiej minucie HG w teście I. Niedokrwienie powysiłkowe powodowało znaczny wzrost TPR3.

Podokresy skurczu: okres przedwyrzutowy (PEP), okres wyrzutu krwi z lewej komory serca (LVET) oraz interwał QS2 uległy skróceniu w czasie HG. Podczas niedokrwienia powysiłkowego wartość wracały do poziomu wyjściowego.

Zmiany LF HRV i HF BPV wykazywały istotność wzrostu jedynie w pierwszej minucie okluzji.

Wskaźniki PEP/LVET, QT/QS2, HF HRV, LF BPV, LF/HF HRV oraz LF/HF BPV nie zmieniały się czasie całego doświadczenia w istotny statystycznie sposób.

Uzyskane w tej pracy wyniki wskazują na to, że utrzymywanie się podwyższonego ciśnienia tętniczego w czasie niedokrwienia powysiłkowego spowodowane jest przez wzrost TPR. Wzrost ten ukazują wszystkie trzy metody oszacowania tego parametru użyte w niniejszej pracy. W piśmiennictwie znaleziono tylko dwie publikacje opisujące obraz zmian parametrów hemodynamicznych podczas niedokrwienia powysiłkowego. W pierwszej z nich podano, że przyczyną wzrostu ciśnienia tętniczego był wzrost TPR, w drugiej stwierdzono brak wzrostu TPR; przyczyną wzrostu ciśnienia tętniczego miał być wzrost CO.

Dane literaturowe wskazują, że wzrostowi tego oporu towarzyszy wzrost MSNA. Pozwala to zaproponować TPR jako wskaźnik aktywności układu współczulnego. Należy zwrócić uwagę na fakt, że wzrost TPR w czasie niedokrwienia powysiłkowego został wykazany także metodą, w której jako oszacowania objętości wyrzutowej użyto łatwo dostępnego parametru – ciśnienia tętna. Otwiera to możliwość szacowania aktywności współczulnej przez odpowiednie użycie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego uzyskanego w czasie standardowego pomiaru ciśnienia tętniczego.

W czasie HG zanotowano różne kierunki zmian TPR w zależności od zastosowanej metody. Ten zróżnicowany obraz zmian odzwierciedla brak spójności w danych literaturowych. Przyjmując, zgodnie z piśmiennictwem, że MSNA wzrasta istotnie podczas HG, brak wzrostu TPR w warunkach wysiłku izometrycznego może świadczyć o tym, że parametr ten nie wydaje się być dobrym wskaźnikiem aktywności układu współczulnego podczas tej formy wysiłku.

Podokresy skurczu skracają się w czasie wysiłku izometrycznego, gdy rytm serca przyspiesza. Wraz z powrotem rytmu serca do wartości spoczynkowych w okresie powysiłkowym, zarówno podczas spoczynku jak i podczas niedokrwienia powysiłkowego, długość tych podokresów powracała do wartości wyjściowych. Wydaje się, że zasadniczym czynnikiem wpływającym na długość podokresów skurczu jest częstość skurczów serca. Jeśli, jak stwierdza to wielu badaczy, wzrost rytmu serca w czasie wysiłku izometrycznego jest efektem hamowania układu przywspółczulnego przez polecenie ośrodkowe, to skrócenie podokresów skurczu staje się wskaźnikiem zmniejszenia aktywności tego układu. Oznacza to, że podokresy skurczu nie powinny być stosowane jako wskaźniki aktywności układu współczulnego.

Uważany przez niektórych autorów za wskaźnik aktywności współczulnej LF BPV nie zmieniał się w istotny sposób zarówno podczas HG jak i niedokrwienia powysiłkowego. Wskaźnik oparty o analizę zmienności rytmu serca LF HRV wzrósł statystycznie istotnie w czasie niedokrwienia powysiłkowego, natomiast w czasie HG wykazywał tendencję do zmniejszania się. Zmniejszanie się tego wskaźnika podczas HG mogłoby świadczyć o jego niezdolności do wykrywania wzrostu aktywności współczulnej w tej fazie testu. Jednak, jak miało to miejsce w przypadku

TPR, należy rozważyć możliwość, że w warunkach wysiłku izometrycznego wskaźnik może utracić zdolność prawidłowego wykrywania aktywności układu współczulnego. Być może zmiany LF HRV są wyrazem zmian ogólnej zmienności rytmu serca. Świadczyć o tym może brak istotnych statystycznie zmian wskaźnika LF/HF HRV podczas wszystkich faz doświadczenia. Duże, indywidualne zróżnicowanie odpowiedzi wskaźników widmowych na użyte w tej pracy bodźce może oznaczać, że ich zastosowanie praktyczne do indywidualnej oceny aktywności układu współczulnego byłoby bardzo trudne.

Uzyskane wyniki pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

1. TPR1, TPR2 i TPR3 prawidłowo różnicują aktywność układu współczulnego w okresie powysiłkowym, co może oznaczać, że w warunkach spoczynku mogą być stosowane jako wiarygodne wskaźniki aktywności SNS.  
Użycie tych parametrów w czasie wysiłku izometrycznego może prowadzić do błędnej oceny aktywności SNS.
2. Długość podokresów skurczu jest zależna głównie od częstości skurczów serca, co oznacza, że podokresy te są niespecyficznymi wskaźnikami aktywności układu współczulnego. Być może słuszniejsze byłoby traktowanie ich jako wskaźników aktywności układu przywspółczulnego.
3. Zmiany żadnego z pozostałych badanych wskaźników, którym przypisuje się zdolność odzwierciedlania aktywności SNS, nie przedstawiały opisywanych w piśmiennictwie zmian SNS.

## 2. ABSTRACT

The prevalence of diseases associated with changes in sympathetic nervous system (SNS) activity is becoming a growing problem in the world, therefore the possibility of non-invasive, reliable evaluation of this activity is important.

Among non-invasively obtained indices of SNS activity described in the literature are: a component of heart rate variability spectrum and component of blood pressure variability spectrum, associated with the low frequency fluctuations of the signals from the range 0.04 - 0.15 Hz (LF HRV, and LF BPV, respectively), T-wave amplitude obtained from ECG signal, left ventricular pre-ejection period (PEP) and QT/QT2 (quotient of QT interval of electrocardiogram and QT2 interval lasting from Q wave to the second heart sound).

Many of SNS activity indices are heart rate dependent and heart rate depends both on sympathetic and parasympathetic system. This dependence can reduce, even completely, the specificity of these indices for the SNS.

Aim of this study is to determine the reliability of selected non-invasively obtained indices of SNS activity. To this end, the experimental setup allowing to produce low and high sympathetic activity while maintaining resting heart rate was applied.

This was achieved with well-known in the literature post-exercise ischemia scheme. This scheme allows to compare selected indices during post-exercise rest - low sympathetic activity, high parasympathetic activity, and during post-exercise ischemia - high sympathetic activity, high parasympathetic activity. By using this scheme it is possible to assess heart rate influence on these indices.

In the study participated 34 healthy young adults (16 men and 18 women). Subjects performed isometric handgrip (HG) with 30% of maximum voluntary contraction maintained for 2 minutes. Experiment consisted of two tests. The first HG was followed by rest. In the second test the blood flow in the working arm was arrested by a cuff placed around the arm inflated to 20 mm Hg above systolic blood pressure observed in the last phase of HG. Between first and the second test there was a 15 minute break.

The following signals were recorded: electrical activity of the heart (ECG), finger blood pressure (Portapres), carotid pulse pressure and heart sounds. In addition, respiratory activity was registered.

All the computer stored signals were processed off-line by software purposefully developed by us.

Two ECG derived signals, T wave amplitude and QT interval, were analyzed. Heart rate variability (HRV) and blood pressure variability (BPV) were analyzed with spectral analysis and HF, LF HRV and HF, LF BPV were obtained.

The following systolic time intervals (STI) - PEP, LVET (*Left ventricular ejection time*) and QS2, were determined from ECG, heart sounds and carotid pulse pressure signals.

Stroke volume (SV), cardiac output (CO) according to the formula  $CO=HR \times SV$  (*Heart rate*, HR) and total peripheral resistance (TPR) according to the formula  $TPR=MAP/CO$  (*Mean arterial pressure*, MAP) were calculated from the continuous blood pressure signal obtained with Portapres. There were three methods used to calculate SV. The first was a pulse contour method and three hemodynamic parameters obtained were termed SV1,  $CO1=HR \times SV1$ ,  $TPR1=MAP/CO1$ . In the second method the pulse contour area was replaced with pulse pressure (PP) under the assumption that PP is proportional to SV. Accordingly, cardiac output was proportional to  $HR \times PP$ , and TPR2 was proportional to the  $MAP/HR \times PP$ . In the third method TPR was calculated by the proprietary FMS Portapres program and they were termed SV3, CO3 and TPR3.

Heart rate increased during HG. Upon completion of HG HR returned to baseline levels regardless of whether the blood flow in the working limb after HG was restored or occluded by the post-exercise ischemia.

Systolic, diastolic and mean arterial pressure rose during HG. After HG, when the blood flow in the working limb was fully restored, blood pressure returned to baseline. If, however, post-exercise ischemia was produced, blood pressure remained at an elevated level until the end of ischemia.

TPR1 and TPR2 decreased during HG, but the decrease was statistically significant only in men in the second test. After HG, TPR1 and TPR2 decreased returning to baseline. Post-exercise ischemia significantly increased TPR1 and TPR2.

TPR3 increased during HG, reaching statistical significance only in men. Post-exercise ischemia resulted in a significant increase in TPR3 in both sexes.

Systolic time intervals: PEP and LVET and QS2 interval were significantly reduced during HG. After HG, during rest and during post-exercise ischemia values of PEP, LVET and QS2 returned to baseline levels.

Changes in LF HRV and HF BPV were statistically significantly greater in the first minute of post-exercise ischemia.

Indices PEP/LVET, QT/QS2, HF HRV, LF BPV, LF/HF HRV and LF/HF BPV did not change during the entire experiment in a statistically significant way.

Results obtained in this study reveal that maintained blood pressure elevation during post-exercise ischemia is most likely caused by increased TPR. Such increase was demonstrated by all three methods of estimating this parameter used in this study.

Literature data indicate that the increase of TPR is accompanied by an increase of MSNA. This allows to propose the TPR as an index of sympathetic activity. It should be noted that the increase in TPR during post-exercise ischemia was also demonstrated using the method in which as SV estimation, easily available parameter - pulse pressure, was used. This opens the possibility of estimating sympathetic activity by the use of systolic and diastolic blood pressure obtained during a standard blood pressure measurement.

During HG different directions of the change depending on the used method were recorded. These disparate results reflect inconsistency in this matter in the literature. According to the literature, MSNA increases significantly during HG, therefore lack of increase in TPR during HG may indicate that this parameter is not a reliable index of sympathetic activity during this form of exercise.

Systolic time intervals (STI) were shorter during isometric exercise when heart rate increased. During post-exercise rest, STI returned to baseline. It seems that the main factor affecting the length of STI is heart rate. The consequence of this finding is that the length of STI may be dependent on the parasympathetic system activity. If in fact, as many researchers state, the increase in heart rate during isometric exercise is an effect of parasympathetic inhibition by central command, shortening of STI results from decreased activity of this system. The results obtained



in this study indicate that STI should not be used as indices of sympathetic nervous system activity.

LF BPV, considered by some authors as a SNS activity index, did not change significantly during HG and post-exercise ischemia. Index based on heart rate variability analysis LF HRV increased significantly during post-exercise ischemia, but during HG tended to decrease. This decrease may indicate that LF HRV is unable to detect SNS activity increase in this phase of the test. However, as it happened in case of TPR, it should be considered that during isometric exercise this index may lose the ability to indicate SNS activity change. Perhaps, the increase in LF HRV during post-exercise ischemia may be due to change in overall heart rate variability. No significant change during the experiment in LF/HF HRV may be a confirmation of this statement. Large individual variation of spectral indices used in this study in response to stimuli used, may mean that their ability to assess the sympathetic nervous system activity in particular subject would be very poor.

The obtained results allow to draw the following conclusions:

- 1.** TPR1, TPR2 and TPR3 properly differentiate sympathetic activity during the post-exercise period, which may mean that at rest can be used as reliable indices of SNS activity. However, their use during isometric exercise can lead to an incorrect assessment of SNS activity.
- 2.** Systolic time intervals duration is mainly dependent on heart rate, which may mean that they are non-specific indices of sympathetic nervous system activity. Perhaps it would be more accurate to treat them as indices of parasympathetic activity.
- 3.** Changes in any of the other tested indices, which are believed to reflect SNS activity, did not follow postulated course of SNS activity described in the literature.

### 3. WSTĘP

#### 3.1 Rola współczulnego układu nerwowego w patogenezie i patofizjologii chorób układu krążenia oraz chorób metabolicznych

Podwyższona aktywność współczulnego układu nerwowego (*Sympathetic nervous system*, SNS) współistnieje z chorobami układu krążenia, takimi jak nadciśnienie tętnicze, zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego czy miażdżyca, przy czym może ona odgrywać istotną rolę w rozwoju tych chorób (Graham i wsp., 2004; Haynes, 2005; Hart i Charkoudian, 2011; Patel i Zheng, 2012). Przykładem niekorzystnego działania podwyższonej aktywności adrenergicznej jest przyspieszenie akcji serca, które uznaje się za niezależny czynnik ryzyka zaburzeń rytmu serca i nagłej śmierci sercowej (Akutsu i wsp., 2009). Wysoka aktywność układu współczulnego może mieć też związek z przebudową śródbłonna ścian tętnic, a przez to prowadzić do przyspieszenia procesów prowadzących do miażdżycy (Budhiraja i wsp., 2007; Gbemisola i Rosas, 2010).

Istnieje teoria, że podwyższona aktywność tego układu jest przyczyną powstania, utrzymywania się oraz pogłębiania nadciśnienia (Tsiofulis i wsp., 2011). Wzrost ciśnienia tętniczego może być wynikiem nieprawidłowej czynności zarówno obwodowej części SNS jak i jego części ośrodkowej (Grassi, 2009). Jedną z przyczyn występowania podwyższonej aktywności współczulnej w nadciśnieniu tętniczym może być nieprawidłowe działanie odruchu z baroreceptorów. Jednakże w przeciwieństwie do udowodnionego uszkodzenia części przywspółczulnej tego odruchu, nie ma pewności co do istnienia uszkodzenia części współczulnej (Grassi i wsp., 1998).

Podwyższona aktywność adrenergiczna występuje w cukrzycy i otyłości oraz jest cechą zaburzeń przemiany materii zaliczających się do tzw. zespołu metabolicznego (Mancia i wsp., 2007), takich jak: otyłość brzuszna, insulinooporność, hiperinsulinemia, leptynooporność, dyslipidemia, upośledzenie tolerancji glukozy (Tentolouris i wsp., 2008; Patel i wsp., 2008; Straznicki i wsp., 2008; Khoo, 2010; Voulgari i wsp., 2012). Rozpowszechnienie otyłości i zespołu metabolicznego staje się coraz większym problemem na świecie (Lambert i wsp., 2010).

W zespole metabolicznym często występuje nadciśnienie tętnicze. Współistnienie nadciśnienia, otyłości i zaburzeń metabolicznych każe doszukiwać się elementów łączących te zaburzenia. Być może elementem takim jest współczulny układ nerwowy (Esler i wsp., 2006). Przesłanką do takiego stwierdzenia jest istnienie powiązań pomiędzy czynnikami pobudzającymi aktywność układu współczulnego z jednej strony, a z drugiej wpływu układu współczulnego na te czynniki. Wzrost aktywności układu współczulnego może zachodzić pod wpływem podwyższonego stężenia insuliny. Obserwuje się towarzyszące hiperinsulinemii patologiczne podwyższenie poziomu aktywności współczulnej (Anderson i wsp., 1991). Poziom tego hormonu jest zwiększony w osoczu osób z nadciśnieniem tętniczym (Carlyle i wsp., 2002; Hall, 2003). Wzrost aktywności współczulnej i wzrost stężenia angiotensyny II prowadzą do wzrostu reabsorpcji sodu i wazokonstrykcji (Feldstein i Julius, 2009).

U osób otyłych pobudzenie aktywności współczulnej może zachodzić również poprzez działanie leptyny, adiponektyny oraz innych substancji produkowanych przez adipocyty (Kalil i Haynes, 2012). U osób cierpiących na nadciśnienie tętnicze poziom leptyny jest skorelowany z ilością noradrenaliny, która wydostaje się z przestrzeni synaptycznej zakończeń nerwów współczulnych unerwiających nerki i pojawia się we krwi wypływającej z tego narządu (*Renal norepinephrine spillover*) (Feldstein i Julius, 2009).

Tryb życia wpływa na aktywność adrenergiczną. Zwiększone spożycie sodu, a także alkoholu częściowo mogą być odpowiedzialne za związany z nadciśnieniem tętniczym podwyższony poziom aktywności współczulnej (van de Borne i wsp., 1997; Grassi i wsp., 2002). Głodzenie tłumi aktywność współczulną, natomiast przekarmianie ma odwrotne działanie. Sądzi się, że nadmierne przyjmowanie pokarmów u osób otyłych wiąże się z podwyższonym poziomem aktywności współczulnej (Esler i wsp., 2006).

Natomiast wysiłek fizyczny i utrata wagi zdają się obniżać poziom aktywności współczulnej u osób z otyłością, mogą także obniżać ciśnienie tętnicze i normalizować inne zaburzenia występujące u osób otyłych (Joyner i Green, 2009; Kalil i Haynes, 2012).

Ponadto zwiększoną aktywność układu współczulnego obserwuje się u osób z bezdechem sennym (Somers i wsp., 1995).

## **3.2 Metody oceny aktywności układu współczulnego**

### **3.2.1 Metody inwazyjne**

#### **3.2.1.1 Mikroneurograficzna rejestracja aktywności elektrycznej w nerwach współczulnych unerwiających naczynia krwionośne mięśni szkieletowych i skóry**

Odbierane są dwa rodzaje impulsacji z nerwów współczulnych, jedna skierowana do naczyń krwionośnych skórnych (*Skin sympathetic nervous activity*, SSNA), a druga do mięśni szkieletowych (*Muscle sympathetic nervous activity*, MSNA). Metoda pomiaru MSNA, rozwinięta przez Hagbarth i Vallbo, pozwala na bezpośrednią ocenę aktywności adrenergicznej u ludzi (Vallbo i Hagbarth, 1967; Vallbo i wsp., 2004). W metodzie tej mikroelektrody umieszczone najczęściej w nerwie strzałkowym pozwalają na zapis aktywności zazwojowych włókien współczulnych unerwiających naczynia krwionośne w mięśniach szkieletowych.

Na generowanie impulsów wpływ ma oddychanie – pod koniec wydechu rośnie ich liczba, najmniej impulsów pojawia się pod koniec wdechu (Eldridge, 1971; Eckberg i wsp., 1985).

Wartość MSNA jest podobna w nerwie pośrodkowym w kończynie górnej i w nerwie strzałkowym w kończynie dolnej, co wskazuje na to, że poziom MSNA reprezentuje ogólny poziom aktywności współczulnej w naczyniach krwionośnych niepracujących mięśni szkieletowych (Sundlöf i Wallin, 1977). U tej samej osoby w tej samej chwili obserwuje się bardzo podobny poziom MSNA w różnych częściach ciała, natomiast pomiędzy poszczególnymi osobami stwierdzono ogromne zróżnicowanie tej aktywności (Sundlöf i Wallin, 1978). Pomiar MSNA jest metodą referencyjną dla różnych innych metod badających w sposób bezpośredni chwilową aktywność SNS. Wadą mikroneurografii jest jej inwazyjność oraz konieczność unieruchomienia badanej części ciała.

### **3.2.1.2 Oznaczanie poziomu noradrenaliny we krwi i w moczu**

Brown i Gillespie (1957) w badaniach wykonywanych na kotach udowodnili, że wpływ noradrenaliny ze szczelin synaptycznych (*Spillover*) jest zsynchronizowany z wyładowaniami impulsów z nerwów współczulnych. Jednak stężenie noradrenaliny w osoczu, poza tempem jej uwalniania, zależy również od jej wtórnego wychwytu oraz metabolizmu, co sprawia, że do krwiobiegu trafia jedynie 10% uwalnianej noradrenaliny. Poziom noradrenaliny w osoczu i moczu nie odzwierciedla ilości uwalnianego hormonu z zakończeń presynaptycznych w danej chwili, oddaje raczej uśredniony dla pewnego okresu poziom jej wydzielania. Zatem metoda ta nie oddaje charakteru dynamicznych zmian aktywności współczulnego układu nerwowego, co więcej oznaczenie poziomu katecholamin charakteryzuje się ograniczoną powtarzalnością (Hjemdahl, 1993; Grassi i Esler, 1999). Ponadto istnieją duże różnice w aktywności układu współczulnego w obrębie poszczególnych narządów, stąd stężenie noradrenaliny w osoczu będzie wypadkową różnych poziomów aktywności tego układu w różnych narządach.

### **3.2.1.3 Farmakologiczne blokowanie działania układu współczulnego**

Blokada farmakologiczna wybranej części układu autonomicznego wykonywana jest w celu określenia wpływu tej części na interesującą badacza czynność organizmu poprzez porównanie tej czynności przed i w trakcie blokady. W tym celu podawana jest w infuzji dożylniej substancja selektywnie blokująca aktywność wybranych rodzajów receptorów układu autonomicznego. Na przykład używając propranololu do blokady układu współczulnego, a atropiny do blokady układu przywspółczulnego można oszacować ilościowo wpływ tych układów na rytm serca. (Maciel i wsp., 1987; Gallo i wsp., 1995). Blokada farmakologiczna układu przywspółczulnego została użyta do weryfikacji omówionej niżej oceny aktywności tego układu przy pomocy analizy zmienności rytmu serca (Fouad i wsp., 1984).

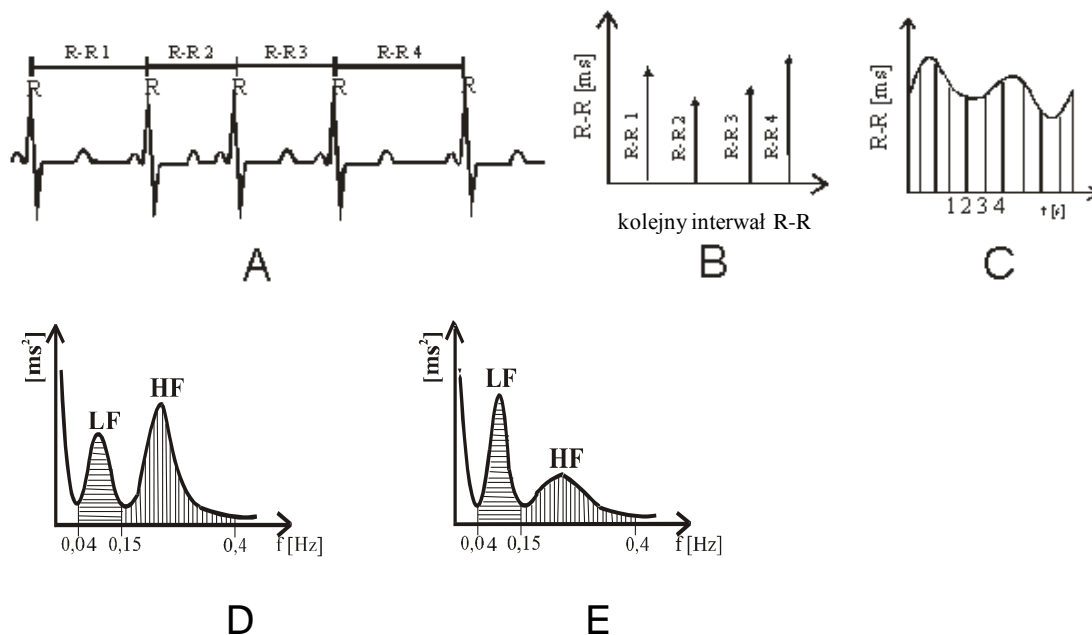
### **3.2.2 Metody nieinwazyjne**

Od wielu lat poszukiwana jest wiarygodna metoda nieinwazyjnej oceny aktywności układu autonomicznego. Mała skuteczność tego poszukiwania powoduje,

że jego cel jest określany jako nieosiągalny (Esler i wsp., 1988). Ciągłe brak jest metody uznanej za „złoty standard” (Grassi i Esler, 1999).

### **3.2.2.1 Próba określenia aktywności układu współczulnego przy pomocy wolnego komponentu zmienności rytmu serca (LF HRV)**

Poszczególne interwały pomiędzy załamkami R są niejednakowe. Jest to zjawisko fizjologicznie prawidłowe, które określamy zmiennością rytmu serca (*Heart rate variability*, HRV). Zjawisko to można przedstawić graficznie w taki sposób, że na osi czasu zaznacza się punkty odpowiadające momentom zakończenia kolejnych interwałów RR a następnie prowadzi się od tych punktów odcinki równoległe do osi Y o wysokości odpowiadającej długości trwania tych interwałów (Ryc. 1. A i B). Linia łącząca końce pionowo ustawionych odcinków reprezentujących czas trwania interwałów RR obrazuje przebieg rytmu serca w funkcji czasu (Ryc. 1. C). Analiza widmowa tej funkcji pozwala uzyskać wykres zwany widmem zmienności rytmu serca, który w skrócie można nazwać widmem HRV. W widmie tym na osi poziomej odłożona jest częstotliwość, a na osi pionowej wielkość odpowiadająca w przybliżeniu amplitudzie fluktuacji rytmu serca o danej częstotliwości (widmo amplitudowe) lub kwadratowi tej amplitudy (widmo mocy). Dwa przykładowe widma HRV pokazane są na rycinie 1. D i E. Widmo mocy obrazuje dystrybucję zmienności sygnału pomiędzy poszczególne częstotliwości, przy czym miarą całkowitej zmienności sygnału jest wariancja zmian rytmu serca w czasie.



**Rycina 1.** Wyznaczanie składowych widma zmienności rytmu serca na podstawie zapisu EKG. Objasnienia w tekście.

W widmie HRV wyróżnia się dwa zakresy częstotliwości. Pierwszy obejmuje szybkie fluktuacje o okresie 2,5 - 7 s (0,15 - 0,4 Hz). Fluktuacja rytmu serca o częstotliwości z tego zakresu powodowana jest przez fluktuację aktywności układu przywspółczulnego o takiej samej częstotliwości. Istnieją też fluktuacje aktywności układu współczulnego o takich częstotliwościach, ale nie odzwierciedlają się one w zmienności rytmu serca. Uważa się, że przyczyną tego jest właściwość węzła zatokowo-przedsionkowego, która nie pozwala szybkim zmianom aktywności układu współczulnego powodować szybkich zmian rytmu serca (Saul i wsp., 1991). W zakresie 0,15 - 0,4 Hz mieści się częstotliwość arytmii oddechowej powodowanej przez oddychanie w tempie 10 – 15 oddechów na minutę, to jest w rytmie oddechowym obserwowanym w spoczynku. Tę część wariacji zmienności rytmu serca, która związana jest z wymienionym zakresem częstotliwości nazywa się składową HF (*High frequency*, HF).

Drugi zakres częstotliwości widma HRV obejmuje fluktuacje rytmu serca o częstotliwościach wolniejszych (0,04 - 0,15 Hz), czyli takich, których okresy zawierają się w przedziale 7 - 20 s. Fluktuacje z tego zakresu mogą być powodowane zarówno przez zmiany aktywności układu przywspółczulnego, jak i współczulnego. Część wariacji HRV, związaną z tym zakresem częstotliwości określa się jako

składową LF (*Low frequency*, LF). Składowa LF zawiera fluktuacje rytmu serca związane z tzw. rytmem dziesięciosekundowym powodowanym przez spontaniczną zmienność napięcia mięśniówki naczyń krwionośnych (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Koskinen i wsp. (2009) powołując się na ustalenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego przyjmują, iż składowa HF odzwierciedla wpływ układu przywspółczulnego na węzeł zatokowy. Wielkość składowej LF próbowano wiązać z aktywnością układu współczulnego; pozwalałoby to równocześnie oceniać przy pomocy analizy zmienności rytmu serca aktywność układu przywspółczulnego i współczulnego. O ile jednak wielkość HF stała się akceptowanym wskaźnikiem aktywności przywspółczulnej, to uznanie wielkości LF jako odzwierciedlenia aktywności współczulnej nie zostało powszechnie zaakceptowane (Yang i Kuo, 1999).

Najważniejszym zarzutem wobec wiarygodności składowej LF jest brak zgodności pomiędzy wielkością tej składowej a aktywnością współczulną mierzoną bezpośrednio (MSNA). Przykładem niedoskonałości oceny aktywności układu współczulnego przy pomocy składowej LF jest niezdolność do wskazania wzrostu aktywności adrenergicznej w czasie wysiłku fizycznego oraz w niewydolności serca (Notarius i wsp., 1999; Goldberger, 1999).

Przyjmując, że wielkość składowej LF jest wypadkową aktywności układu współczulnego i przywspółczulnego, zaproponowano użycie jako miary aktywności układu współczulnego ilorazu tych składowych - LF/HF. Hopf i wsp. (1995) wykazali, że blokada przedzwojowa sercowych nerwów współczulnych nie wpływa na wielkość LF ani wtedy, gdy aktywność układu współczulnego jest niska – pozycja leżąca – ani wtedy, gdy aktywność ta jest podwyższona – pozycja stojąca. Równocześnie blokada ta zmniejszyła stosunek LF/HF podczas pionizacji, co wskazywałoby na możliwość użycia tego ilorazu jako wskaźnika aktywności współczulnej. Koskinen i wsp. (2009) stwierdzają, że iloraz LF/HF jest szeroko stosowany jako wskaźnik równowagi współczulno-przywspółczulnej. Zastosowanie tego wskaźnika zostało skrytykowane przez Eckberga (1997), przy czym krytyka ta dotyczy również znaczenia pojęcia równowagi współczulno-przywspółczulnej.



### **3.2.2.2 Wolny komponent zmienności ciśnienia tętniczego (LF BPV) jako miara aktywności układu współczulnego**

Z widma zmienności ciśnienia tętniczego (*Blood pressure variability*, BPV) można wydzielić dwa komponenty, których wielkość będzie zależała od zmienności skojarzonej z takimi samymi pasmami częstotliwości, jak ma to miejsce w przypadku widma HRV. Sugerowano, iż zmiany wielkości wolnej składowej BPV (LF BPV) odzwierciedlają zmiany aktywności współczulnego układu nerwowego (Schächinger i wsp., 2001; Zhang i wsp., 2002). W piśmiennictwie wskaźnik LF BPV utożsamiany jest zazwyczaj z wolną składową zmienności ciśnienia skurczowego oznaczaną jako LF SBP lub LF SAP (*Systolic blood pressure*, SBP; *Systolic arterial pressure*, SAP).

Schächinger i wsp. (2001) wykazali, że sposób wpływania na czynność układu współczulnego powoduje odmienny obraz zmian LF BPV. Ani podanie adrenaliny ani blokada receptora  $\beta_1$  nie zmienia LF BPV. Natomiast stymulacja układu współczulnego osiągnięta poprzez obniżenie ciśnienia tętniczego podaniem nitroprusydku sodu powoduje zwiększenie LF BPV, a zmniejszenie aktywności tego układu poprzez wzrost ciśnienia tętniczego wywołanego podaniem noradrenaliny zmniejsza LF BPV. Wyniki uzyskane przez tych badaczy wykazały, że zdolność wybranego wskaźnika do oceny aktywności układu współczulnego może zależeć od rodzaju testu.

### **3.2.2.3 Wpływ aktywności układu współczulnego na amplitudę załamka T**

Wzrost aktywności SNS wpływa na proces repolaryzacji komórek. Wielkość amplitudy załamka T została uznana za wiarygodny wskaźnik wpływu aktywności współczulnego układu nerwowego na mięsień sercowy, a zmniejszanie się amplitudy załamka T ma świadczyć o wzroście aktywności tego układu (Furedy i Heslegrave, 1983). Podanie propranololu powoduje wzrost amplitudy załamka T, izoproterenol powoduje obniżenie się tej amplitudy. Te wyniki mogą wspierać hipotezę, że na amplitudę załamka T znaczący wpływ ma oddziaływanie układu współczulnego na serce poprzez receptory  $\beta$  (Conrada i wsp., 1989).

Kline i wsp. (1998) potwierdzając wartość amplitudy załamka T jako wskaźnika współczulnego wpływu na mięsień sercowy sugerują ostrożność przy wykorzystaniu go przy bardzo wysokim rytmie serca (około 200 skurczów/min). W stosunkowo niedawnej pracy Baumert i wsp. (2011) stwierdzili, że amplituda załamka T zmniejsza się wraz ze wzrostem aktywności nerwów współczulnych unerwiających naczynia krwionośne w mięśniach szkieletowych (MSNA) spowodowanej pionizacją u pacjentów z zespołem posturalnej tachykardii ortostatycznej.

#### **3.2.2.4 Długość okresu przedwyrzutowego lewej komory serca (PEP) jako wskaźnik aktywności układu współczulnego**

Okres przedwyrzutowy (*Pre-ejection period*, PEP) jest uznawany za dobry wskaźnik aktywności układu współczulnego (Burgess i wsp. 1997), przy założeniu, że porównuje się pomiary wykonywane w tej samej pozycji ciała (Houtveen i wsp., 2005; Goedhart i wsp., 2008). Na znaczenie pozycji ciała zwrócili już uwagę Cacioppo i wsp. (1994), badający PEP podczas różnych form blokady farmakologicznej obu części układu autonomicznego w pozycji siedzącej i stojącej. Potrzeba brania pod uwagę pozycji ciała wynika stąd, że zmiana tej pozycji może zmieniać objętość końcowo rozkurczową lewej komory, co wpływa na kurczliwość mięśnia sercowego i poprzez to wpływa na długość PEP. Autorzy ci uważają PEP za najbardziej specyficzny i wrażliwy wskaźnik aktywności współczulnej, zaś do oceny aktywności przywspółczulnej proponują stosowanie HF HRV. Skrócenie PEP obserwowane u osób z zespołem metabolicznym może świadczyć o podwyższonej aktywności współczulnej u tych badanych (Licht i wsp., 2010).

Jednak wyciąganie wniosków na podstawie długości PEP lub jego zmiany wymaga roztropności. Wspomniani już wcześniej Schächinger i wsp. (2001), którzy wykazali, że różne sposoby pobudzania i hamowania aktywności układu współczulnego zmieniają odpowiedź wskaźnika LF BPV pokazali, że podobnie dzieje się w przypadku PEP. Podanie adrenaliny powoduje skrócenie PEP, zablokowanie receptora  $\beta_1$  wydłuża PEP. PEP skraca się również, gdy wzrost aktywności układu współczulnego spowodowany został obniżeniem ciśnienia tętniczego poprzez podanie nitroprusydku sodu, ale zmniejszenie tej aktywności

poprzez wzrost ciśnienia tętniczego wywołanego podaniem noradrenaliny powoduje także niewielkie, ale jednak istotne skrócenie PEP.

Znacznym utrudnieniem w stosowaniu tego wskaźnika jest to, że niewielki zakres zmian jakim wskaźnik ten podlega, powoduje konieczność precyzyjnego pomiaru jego wartości (Meijer i wsp., 2008).

Długość PEP maleje ze wzrostem skurczów serca; zgodnie ze wzorem podanym przez Lewis i wsp. (1977) np. dla HR równego 60 uderzeń/min wynosi dla mężczyzn  $107 \pm 10$  ms, a kobiet  $109 \pm 10$  ms (średnia  $\pm$  SD), a wzrost rytmu serca o 10 uderzeń powoduje skrócenie PEP o 4 ms. Fakt, że skracanie się interwału RR wiąże się ze skróceniem PEP, każe postawić pytanie czy każde skrócenie interwału RR, również to spowodowane przez układ przywspółczulny jest przyczyną skrócenia PEP. Gdyby bowiem tak było, to trudno byłoby traktować skrócenie PEP jako wiarygodny dowód wzrostu aktywności układu współczulnego.

### **3.2.2.5 Próba użycia ilorazu odstępu QT do interwału QS2 (QT/QS2) jako wskaźnika aktywności układu współczulnego**

Wskaźnik QT/QS2 jest ilorazem okresu trwania odstępu QT w przebiegu elektrokardiogramu oraz okresu trwania interwału QS2, gdzie S2 jest początkiem drugiego tonu serca (Boudoulas i wsp., 1981). Wartość tego wskaźnika według De Caprio i wsp. (1989) wynosi  $0,93 \pm 0,05$  (średnia  $\pm$  SD). Wzrost wskaźnika QT/QS2 może świadczyć o wzroście aktywności układu współczulnego, na co wskazują jego zmiany podczas stymulacji układu współczulnego w testach czynnościowych, takich jak pionizacja czy też wysiłek fizyczny lub przez podanie agonisty receptorów  $\beta$ . W wyniku tej stymulacji skraca się zarówno QT jak i QS2, jednak w wyniku silniejszego skrócenia interwału QS2 niż odstępu QT dochodzi do wzrostu tego wskaźnika. Podanie propranololu zapobiega zmianom w QT/QS2 wywołanym przez izoproterenol oraz przez wysiłek dynamiczny lub izometryczny (De Caprio i wsp., 1989).

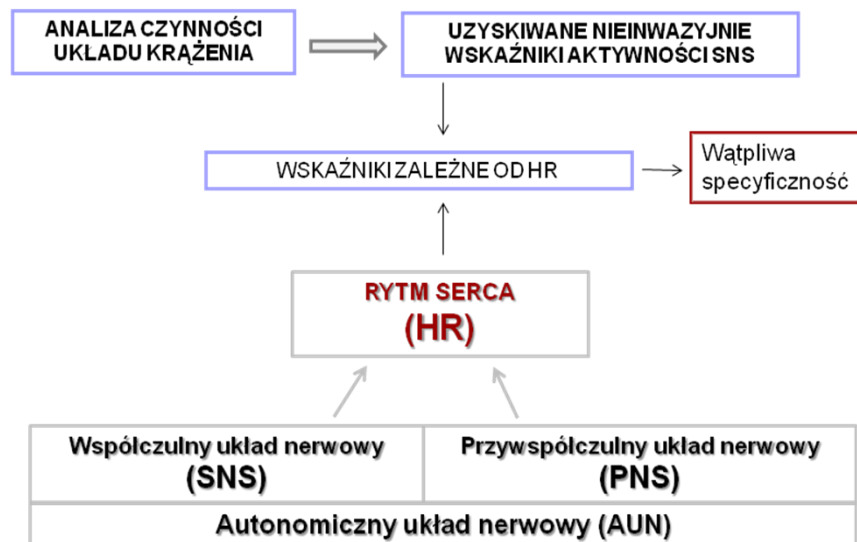
Wiarygodność tego wskaźnika poddawana jest jednak w wątpliwość. Purzycki i wsp. (1992) wskazują na brak zmian wartości QT/QS2 w łagodnym nadciśnieniu tętniczym lub jej zmniejszenie w nadciśnieniu granicznym; taki

kierunek zmian jest przeciwny do tego jakiego powinniśmy się spodziewać przy założeniu, że tym stanom towarzyszy wzrost aktywności układu współczulnego.

Wskaźnik QT/QTc jest obecnie bardzo rzadko używany, w ostatnich latach użył go Sharma i wsp. (2004) do oceny zmiany aktywności układu współczulnego wywołanej krótkotrwałym treningiem fizycznym.

### **3.2.2.6 Wiarygodność nieinwazyjnych metod oceny współczulnego układu nerwowego oraz znaczenie wpływu częstości skurczów serca na wartość wskaźników aktywności układu współczulnego**

Istnienie wielu chorób związanych ze zmianami aktywności układu współczulnego sprawia, iż ważne jest, aby dysponować metodami pozwalającymi w sposób wiarygodny oceniać tę aktywność. Wiarygodność dotychczas stosowanych metod nieinwazyjnej oceny aktywności współczulnej wzbudza wątpliwości. Jedną z przyczyn tych wątpliwości jest fakt, że wartość wskaźników uzyskanych w wyniku stosowania tych metod może zależeć w większym lub mniejszym stopniu od częstości skurczów serca, która jest kształtowana przez obydwie części układu autonomicznego (Ryc. 2). Warto w tym miejscu zwrócić uwagę na stwierdzenie (Rowell i O'Leary, 1990), że wzrost rytmu serca do poziomu jego rytmu własnego (tj. rytmu, który ma serce przy założeniu braku wpływu zarówno układu przywspółczulnego jak i współczulnego; typowa wartość to ok. 100 sk/min) zachodzi na skutek zanikania hamowania rytmu przez układ przywspółczulny, zaś wzrost rytmu serca powyżej rytmu własnego wynika z narastającego pobudzenia przez układ współczulny.



**Rycina 2.** Nieinwazyjne wskaźniki aktywności współczulnej są uzyskiwane z analizy czynności układu krążenia. Wskaźniki te nie są wolne od wpływu rytmu serca, który zależny jest od obu części autonomicznego układu nerwowego, co poddaje w wątpliwość specyficzność tych wskaźników.

### 3.3 Reakcja układu krążenia i układu autonomicznego na wysiłek izometryczny i na niedokrwienie powysiłkowe

#### 3.3.1 Wprowadzenie

Wzrost częstości skurczów serca obserwowany podczas wysiłku fizycznego, pionizacji czy reakcji na stres psychiczny jest uważany za dowód wzrostu aktywności układu współczulnego, choć często jest on spowodowany zmniejszeniem aktywności przywspółczulnej. Możliwe jest jednak uzyskanie podwyższonej aktywności układu współczulnego przy równoczesnym utrzymaniu rytmu serca na poziomie spoczynkowym. Dzieje się tak w czasie trwania niedokrwienia powysiłkowego.

Zastosowanie schematu wysiłku statycznego z następującym po nim niedokrwieniem powysiłkowym umożliwia uzyskanie różnej aktywności układu współczulnego przy wysokim poziomie aktywności układu przywspółczulnego i spoczynkowym poziomie rytmu serca.

Dzięki temu możliwe jest poszukiwanie takich wskaźników, które niezależnie od zmiany częstości skurczów serca będą reagować na wzrost aktywności współczulnej, a tym samym będą specyficznymi wskaźnikami tej aktywności.

### **3.3.2 Ciśnienie tętnicze i rytm serca w czasie wysiłku i w czasie niedokrwienia powysiłkowego. Kluczowa rola metabolitów wysiłkowych w kształtowaniu reakcji układu krążenia na niedokrwienie powysiłkowe.**

Historia powstawania schematu doświadczalnego z użyciem niedokrwienia powysiłkowego sięga lat trzydziestych ubiegłego wieku. Prawdopodobnie pierwszy opis użycia tego schematu jaki można znaleźć w piśmiennictwie to doświadczenie, w którym wysiłkowi towarzyszyła okluzja mięśni pracujących (Alam i Smirk, 1937). Badani podnosili dwunastokilogramowe obciążenie przy pomocy kończyn dolnych na wysokość 5 cm, 120 razy przez 3-5 minut. Wykonywali oni ćwiczenia bez okluzji lub z okluzją, przy czym okluzja ta była stosowana przez cały czas trwania doświadczenia. Zatrzymanie przepływu krwi przez kończynę uzyskiwano poprzez napompowanie mankietu okluzyjnego umieszczonego na udach do wartości powyżej ciśnienia skurczowego. Autorzy zatrzymywali przepływ krwi również w kończynie górnej stosując tę samą technikę. W tym przypadku wysiłek polegał na ściskaniu gumowej pompki sfigmomanometru co sekundę przez kilka minut a okluzja była stosowana również przez cały czas trwania wysiłku.

Alam i Smirk (1937) opisyli charakterystyczne zjawiska, towarzyszące przebiegowi tego doświadczenia. Kiedy przepływ krwi w kończynie pracującej był zatrzymany przez okluzję, ciśnienie tętnicze wzrastało znacznie silniej niż w czasie takiego samego wysiłku bez okluzji. Jeśli okluzja była kontynuowana po ustaniu wysiłku przez 3-4 minuty, to ciśnienie tętnicze utrzymywało się na podwyższonym poziomie aż do zakończenia okluzji. Kiedy przepływ krwi przez kończyny pracujące po zakończeniu wysiłku nie był ograniczony wówczas ciśnienie tętnicze szybko (w ciągu około 20 s) wracało do wartości wyjściowych.

W tych pionierskich badaniach zastosowano wysiłek dynamiczny, co wymagało okluzji kończyny pracującej trwającej przez cały czas wysiłku w celu uniknięcia wypłukiwania metabolitów wysiłkowych. W późniejszych badaniach w celu wywołania niedokrwienia powysiłkowego stosowano często wysiłki statyczne, które - pod warunkiem dostatecznie dużej siły skurczu mięśni - powodują zatrzymanie przepływu krwi przez mięśnie kończyny pracującej, co z kolei powoduje zatrzymanie metabolitów wysiłkowych w tych mięśniach.

Autorzy tłumaczą działanie metabolitów wysiłkowych na wzrost ciśnienia tętniczego w czasie okluzji poprzez ich wpływ na nerwy aferentne, których zakończenia sensoryczne, znajdujące się w mięśniach pracujących, były pobudzane przez te metabolity. Badacze zwracają uwagę na brak możliwości bezpośredniego oddziaływania metabolitów na struktury regulujące ciśnienie tętnicze, co jest oczywiste wobec zatrzymania ich wypływu poza mięśnie pracujące przez okluzję. Oznacza to, że wzrost ciśnienia spowodowany był przez odruch wywołany wysokim stężeniem metabolitów wysiłkowych w mięśniach pracujących. Autorzy nie wyjaśniają hemodynamicznego mechanizmu wzrostu ciśnienia tętniczego.

Inny model niedokrwienia wysiłkowego zastosowali Rowell i wsp. (1981) zatrzymując przepływ krwi przy pomocy mankietu okluzyjnego w kończynach dolnych w chwili zakończenia wysiłku dynamicznego (jazda na cykloergometrze) oraz 10, 20 lub 30 s przed jego zakończeniem. W czasie wysiłku średnie ciśnienie tętnicze oraz rytm serca rosły. Wzrost ciśnienia tętniczego obserwowany w czasie okluzji powysiłkowej był tym większy im dłużej trwało zatrzymanie przepływu krwi w czasie wysiłku, natomiast w każdym z tych przypadków rytm serca wracał do wartości wyjściowej.

Schemat doświadczenia zastosowany w tej pracy wywodzi się z pracy Mark i wsp. (1985). Przeprowadzili oni doświadczenie na 9 zdrowych osobach. Po 8 minutach spoczynku badani wykonywali dwuminutowy wysiłek polegający na uchwycie dynamometru ręcznego (*Handgrip*, HG) wykonywanego z siłą 30% maksymalnej siły skurczu (*Maximal voluntary contraction*, MVC), po którym następował dwuminutowy spoczynek. Po 10 minutach przerwy następowała druga część doświadczenia, różniąca się od pierwszej części tym, że po HG stosowana była okluzja przez 2 min, po której następował dwuminutowy spoczynek. Okluzja polegała na napompowaniu mankietu okluzyjnego, znajdującego się na przedramieniu kończyny pracującej, 5 s przed zakończeniem HG w celu uniemożliwienia wypłukania metabolitów wysiłkowych.

Rytm serca oraz ciśnienie tętnicze rosło w czasie pierwszej i drugiej minuty wysiłku izometrycznego. Podczas niedokrwienia powysiłkowego spowodowanego okluzją rytm serca szybko wrócił do wartości wyjściowych, podczas gdy ciśnienie tętnicze pozostało na podwyższonym poziomie. W przypadku nie zastosowania

okluzji po wykonaniu wysiłku rytm serca i ciśnienie tętnicze wracały do wartości wyjściowych.

Wzrost ciśnienia tętniczego może być spowodowany przez wzrost rytmu serca, wzrost objętości wyrzutowej i wzrostu całkowitego oporu naczyniowego. Wobec powrotu rytmu serca do wartości przedwysiłkowej w czasie niedokrwienia powysiłkowego prawdopodobnie głównym powodem wzrostu ciśnienia tętniczego było wzrost oporu obwodowego (Rowell i wsp., 1976; Victor i wsp., 1987).

### **3.3.3 Rola układu autonomicznego w kształtowaniu reakcji układu krążenia na niedokrwienie powysiłkowe**

Autonomiczny układ nerwowy steruje reakcją układu krążenia na wysiłki dynamiczne oraz statyczne poprzez podwyższenie aktywności współczulnego układu nerwowego oraz obniżenie aktywności przywspółczulnego układu nerwowego (Rowell i O'Leary, 1990, Mitchell, 2012).

#### **3.3.3.1 Dwa źródła oddziaływania na układ autonomiczny w czasie wysiłku fizycznego**

Wyróżnia się dwa źródła oddziaływania na układ autonomiczny w czasie wysiłku fizycznego. Pierwszym źródłem jest ośrodkowy układ nerwowy i to oddziaływanie, które towarzyszy skurczowi dowolnemu (*Volitional muscle contraction*), określa się mianem polecenia ośrodkowego (*Central command*) (Mitchell, 1983). Sądzi się, że sygnał z przodomózgowia przekazywany jest do pnia mózgu powodując równoczesną aktywację dróg somatomotorycznych oraz autonomicznych (Ryc. 3).

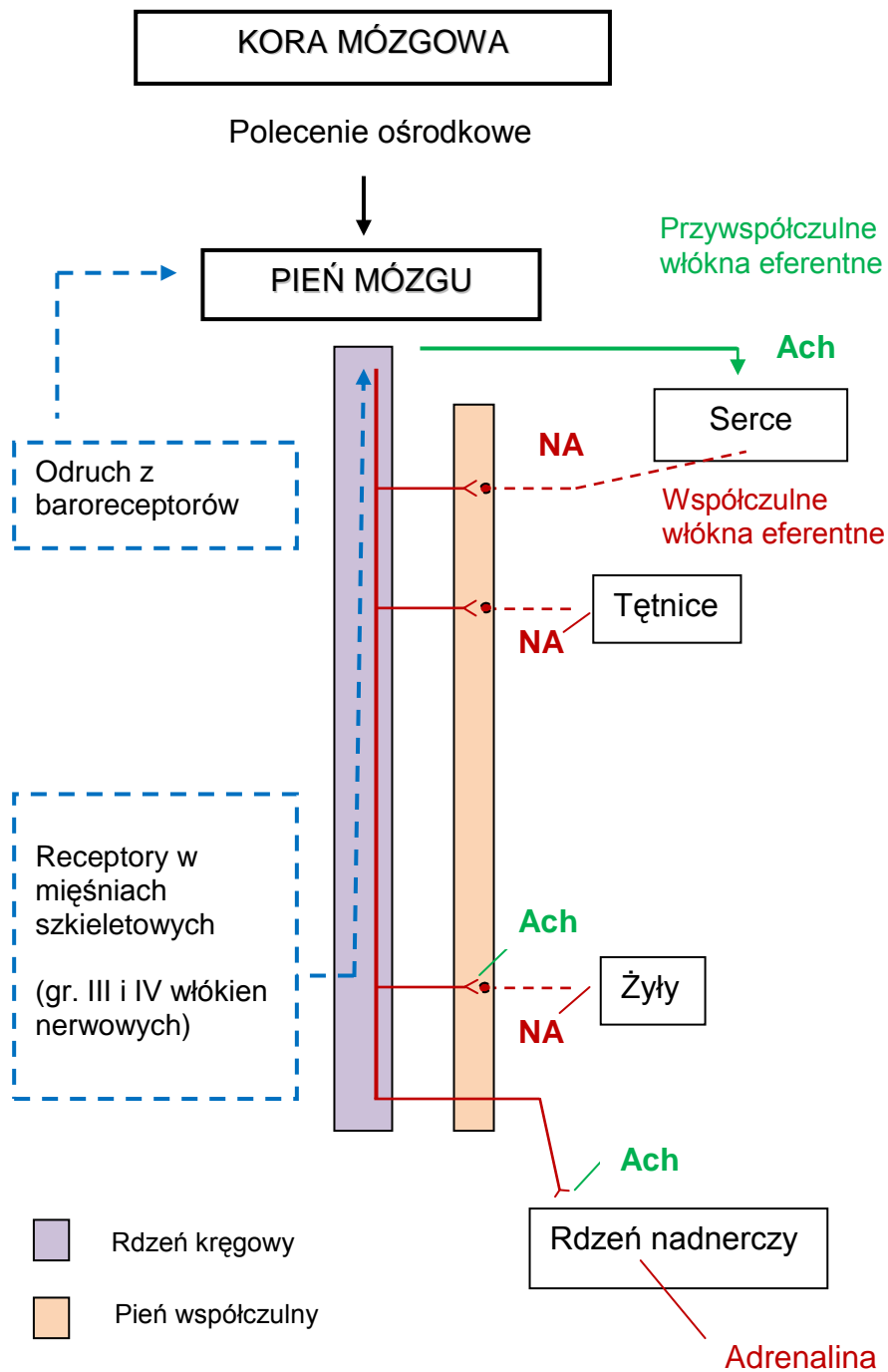
Już w 1913 roku Krogh i Lindhard udowodnili, że za zainicjowanie pobudzenia odpowiedzi układu krążenia na wysiłek w dużej części odpowiada pobudzenie centralne. Według autorów sygnał z kory motorycznej jest najbardziej prawdopodobnym wytłumaczeniem bardzo szybkiego wzrostu wentylacji oraz rytmu serca w czasie pierwszych sekund po rozpoczęciu wysiłku.

Drugim źródłem oddziaływania na układ autonomiczny w czasie wysiłku są mięśnie pracujące. W tym przypadku czynność układu autonomicznego regulowana jest na zasadzie odruchu z mechanoreceptorów oraz metaboreceptorów w pracujących mięśniach szkieletowych (Smith i wsp., 2006; Murphy i wsp., 2011).



Rowell i wsp. (1981) podają, iż jako pierwsi Zuntz i Geppert w 1886 r. zasugerowali, że odpowiedź krążeniowo-oddechowa na wysiłek jest wynikiem pobudzenia chemowrażliwych zakończeń nerwowych w mięśni.

### KONTROLA NERWOWA UKŁADU KRAŻENIA W CZASIE WYSIŁKU



**Rycina 3.** Kontrola nerwowa układu krążenia w czasie wysiłku (według Smith i wsp., 2006). Ach – acetylocholina, NA – noradrenalina.

### **3.3.3.2 Aktywność nerwów współczulnych podczas wysiłku izometrycznego oraz niedokrwienia powysiłkowego**

Ogromnym wkładem w wyjaśnienie mechanizmów fizjologicznych reakcji układu krążenia na wysiłek izometryczny i na niedokrwienie powysiłkowe było zastosowanie mikroneuograficznej rejestracji aktywności adrenergicznej.

Mark i wsp. (1985) w opisanym wyżej doświadczeniu, prócz pomiaru ciśnienia tętniczego i częstości skurczów serca rejestrowali także MSNA i na tej podstawie obliczali poziom aktywności współczulnej dla każdej minuty obserwacji.

Dzięki rejestracji MSNA Mark i wsp. (1985) zaprzeczyli dotychczas prezentowanemu pogładowi jakoby po rozpoczęciu wysiłku fizycznego następował równoczesny spadek aktywności układu przywspółczulnego i wzrost aktywności układu współczulnego. Choć rytm serca oraz ciśnienie tętnicze rosło już w czasie pierwszej minuty HG, MSNA wzrastała dopiero w drugiej minucie z  $261 \pm 46$  do  $504 \pm 97$  jednostek (będących iloczynem częstotliwości występowania impulsów i ich amplitudy; średnia  $\pm$  SE).

Ważną obserwacją było stwierdzenie, że w czasie okluzji MSNA pozostawała na podwyższonym poziomie ( $631 \pm 115$  jednostek), podobnie jak ciśnienie tętnicze, gdy równocześnie rytm serca szybko wrócił do wartości wyjściowych. Gdy po wysiłku nie następowała okluzja, częstość skurczów serca, ciśnienie tętnicze oraz MSNA wracały do wartości wyjściowych.

Wyniki te sugerują, że przyczyną utrzymywania się podwyższonego ciśnienia tętniczego w czasie okluzji pomimo powrotu wartości rytmu serca do wartości wyjściowej mogłoby być zwiększenie się oporu naczyniowego wywołane wysoką aktywnością współczulną skierowaną do naczyń krwionośnych mięśni szkieletowych, tzn. wysoką MSNA. Należy jednak zastrzec, że występowanie wysokiej aktywności współczulnej skierowanej do naczyń krwionośnych mięśni szkieletowych, nie musi oznaczać automatycznie występowania wysokiej aktywności dosercowej układu współczulnego.

### **3.3.3.3 Rola polecenia ośrodkowego i metabolitów wysiłkowych w kształtowaniu aktywności układu autonomicznego**

Tłumacząc przebieg zmian rytmu serca, ciśnienia tętniczego i MSNA w trakcie wysiłku izometrycznego i następującego po nim niedokrwienia

powysiłkowego, Mark i wsp. (1985) wyrazili przypuszczenie, iż tachykardia serca towarzysząca wykonywaniu tego wysiłku, w szczególności w pierwszej jego fazie, była spowodowana hamowaniem układu przywspółczulnego przez polecenie ośrodkowe, a nie - jak dotąd zwykle się uważać wzrostem aktywności układu współczulnego.

Aby wyjaśnić późniejsze pojawienie się wzrostu aktywności MSNA oraz jego utrzymywanie się po wysiłku, gdy uprzednio pracujący mięsień pozostawał niedokrwiony, autorzy postulowali, że układ współczulny był pobudzony aktywacją wrażliwych na bodźce chemiczne włókien aferentnych. Aktywacja ta wymagała akumulacji w mięśniu metabolitów pojawiających się podczas jego pracy, co wyjaśniało opóźniony wzrost MSNA. Jeśli poprzez utrzymanie okluzji mięśnia pracującego uniemożliwiono odpływ metabolitów z tego mięśnia, powodowało to dalsze utrzymywanie się podwyższonego MSNA.

Badacze ci twierdzą, iż polecenie ośrodkowe hamuje MSNA. Może o tym świadczyć opisana przez nich obserwacja, kiedy to w wyniku wykonania skurczu dowolnego z siłą 20% MVC zanotowano znaczący wzrost rytmu serca oraz ciśnienia tętniczego wraz z równoczesnym spadkiem MSNA. Natomiast w wyniku elektrycznej stymulacji mięśnia (także do 20% MVC) zaobserwowano znaczny wzrost MSNA i ciśnienia tętniczego przy braku zmian w rytmie serca, co można tłumaczyć brakiem polecenia ośrodkowego, a tym samym brakiem jego wpływu na aktywność przywspółczulną i brakiem hamownia MSNA. Warto tu podkreślić fakt, że wysiłkowy wzrost ciśnienia tętniczego może zachodzić przy braku wzrostu MSNA. Jeśli istotnie polecenie ośrodkowe obniża MSNA, to może to stanowić wyjaśnienie utrzymywania się MSNA na wyższym poziomie podczas niedokrwienia po skurczu, niż w czasie drugiej minuty skurczu bez niedokrwienia. Brak jednak innych doniesień potwierdzających to twierdzenie.

Mechanizm kształtowania aktywności układu autonomicznego wydaje się podobny w odniesieniu do wysiłku statycznego i w odniesieniu do wysiłku dynamicznego. Autorzy pracy, w której po raz pierwszy wykonano pomiar MSNA podczas wysiłku dynamicznego u ludzi (Victor i wsp., 1987) wykazali, że podobnie jak w przypadku wysiłku statycznego, wraz z rozpoczęciem wysiłku dynamicznego (rytmiczne skurcze) nie zostaje pobudzony układ współczulny a początkowy wzrost

rytmu serca wywołany jest hamowaniem układu przywspółczulnego przez polecenie ośrodkowe. Badacze ci pokazali, iż rytmiczne skurcze wykonywane z siłą 50% MVC powodują stopniowy wzrost rytmu serca oraz ciśnienia tętniczego przy braku wzrostu MSNA. Brak zwiększania się MSNA można wyjaśnić istnieniem okresów relaksacji mięśni pracujących między skurczami, co pozwala na wypłukiwanie metabolitów co z kolei skutkuje brakiem pobudzenia metaboreceptorów. Gdy podczas rytmicznych skurczów dłoni badacze ci zastosowali mankiet ograniczający przepływ krwi w pracującym mięśniu spowodowało to uderzające podwyższenie MSNA.

W celu określenia udziału pobudzenia odmięśniowego i udziału polecenia ośrodkowego w kształtowaniu reakcji układu krążenia i układu współczulnego na wysiłek izometryczny Victor i wsp. (1989) zablokowali możliwość wykonania skurczu poprzez lokalne podanie tubokuraryny, w wyniku czego zablokowane zostały złącza nerwowo-mięśniowe w wybranej kończynie. W efekcie każda próba wykonania HG kończyła się niepowodzeniem, jednak samo usiłowanie wykonania wysiłku, bez faktycznego wykonania skurczu, prawdopodobnie poprzez działanie polecenia ośrodkowego powodowała wzrost MSNA, ciśnienia tętniczego oraz rytmu serca. Jednak wzrosty MSNA oraz ciśnienia tętniczego były znacznie niższe niż podczas wysiłku bez podania kurary. Stwierdzenie to pozostaje w sprzeczności z twierdzeniem Mark i wsp. (1985), według którego polecenie ośrodkowe hamuje MSNA. Próbę wyjaśnienia tej sprzeczności można znaleźć w pracy Seals i Victor (1991).

W przeciwieństwie do małego wzrostu MSNA i ciśnienia tętniczego w doświadczeniu Victor i wsp. (1989), wzrost rytmu serca był porównywalny z tym, jaki występował, gdy skurcz był faktycznie wykonany. Bardzo ważne było udowodnienie, że wzrost rytmu serca w czasie wysiłku izometrycznego powodowany był głównie przez obniżenie się aktywności przywspółczulnego układu nerwowego, a nie poprzez aktywację współczulną. Dowodem była obserwacja, że ten wzrost rytmu serca był silnie hamowany przez podanie atropiny, natomiast podanie propranololu na wzrost ten nie miało wpływu. Według Victor i wsp. (1989) za wzrost rytmu serca w czasie HG odpowiada polecenie ośrodkowe poprzez obniżenie poziomu aktywności przywspółczulnej. Wniosek autorów dotyczący roli

układu przywspółczulnego w kształtowaniu rytmu serca podczas wysiłków statycznych jest potwierdzeniem wyników badania Hollander i Bouman (1975), którzy wykazali, że blokada układu przywspółczulnego znosi wzrost rytmu serca podczas tego typu wysiłków. Stosując bardzo podobny schemat doświadczalny, choć w pracy tej brak jest pomiaru MSNA, Mitchell i wsp. (1989) doszli do podobnych wniosków jak Victor i wsp. (1989).

Szczególne znaczenie, w kontekście możliwego wpływu rytmu serca na wartość wskaźników mających oceniać aktywność współczulną, ma przypuszczenie, iż odruch z metaboreceptorów prawdopodobnie nie ma wpływu na aktywację współczulną węzła zatokowo – przedsionkowego w czasie wysiłku izometrycznego. Świadczyć o tym może to, że wraz z zakończeniem skurczu mięśni rytm serca wraca do wartości wyjściowych pomimo utrzymywania się podwyższonego poziomu MSNA w czasie trwania niedokrwienia powysiłkowego (McCloskey i Mitchell, 1972; Seals i wsp., 1988; Seals i Victor, 1991). Seals i Victor (1991) wysuwają twierdzenie, że w czasie wysiłku izometrycznego odruch z metaboreceptorów zwiększa głównie MSNA, podczas gdy wzrost rytmu serca wywołany jest przez polecenie ośrodkowe.

Warto też przypomnieć obserwację Mark i wsp (1985), pokazującą, że polecenie ośrodkowe nie tylko nie powoduje wzrostu MSNA, lecz nawet może tę aktywność obniżać. Jeśli dodamy do tego pogląd, że do wzrostu rytmu serca wywołanego poleceniem ośrodkowym dochodzi na drodze hamowania aktywności przywspółczulnej to reakcja układu krążenia na wysiłek statyczny może służyć raczej do wnioskowania o funkcjonowaniu układu przywspółczulnego, a każdym razem nie powinna być przypisywana wyłącznie działaniu układu współczulnego.

#### **3.3.3.4 Mechanoreceptory i metaboreceptory**

Podczas skurczu pobudzone są mechanoreceptory i metaboreceptory znajdujące się w mięśniach pracujących, natomiast w czasie niedokrwienia powysiłkowego tylko te drugie. U kotów zakończenia mechanoreceptorów znajdują się w tkance łącznej w mięśniach i są aktywowane poprzez mechaniczną deformację ich pól recepcyjnych (Andres i wsp., 1985; Seals and Victor, 1991). Zakończenia metaboreceptorów zlokalizowane są w przestrzeni międzykomórkowej mięśni szkieletowych i są pobudzone przez produkty metabolizmu mięśnia (Sterns i wsp.,

1991). McCord i wsp. (2009) twierdzą, że odruch z metaboreceptorów nie wyklucza działania odruchu z mechanoreceptorów, co więcej najprawdopodobniej działają jednocześnie. Wydaje się jednak, że w pobudzeniu MSNA dominującą rolę odgrywają metaboreceptory. Na przykład w przypadku wibracji mięśnia, która pobudza mechanoreceptory nie doszło do wzrostu MSNA (Mark i wsp., 1985).

Przypuszcza się że włókna typu III są związane głównie z pobudzeniem mechanoreceptorów a włókna typu IV z pobudzeniem metabolicznym (McCord i wsp., 2009).

W opisanym wcześniej doświadczeniu (Rowell i wsp., 1981), w którym badani wykonywali wysiłek dynamiczny kończynami dolnymi i w którym wywoływano niedokrwienie wysiłkowe przy pomocy zaciśnięcia mankietu okluzyjnego przed zakończeniem wysiłku zastosowano bupiwikainę w celu zablokowania transmisji nerwowej w nerwach czuciowych kończyn dolnych. W wyniku tej blokady nie wystąpił wzrost ciśnienia w czasie niedokrwienia powysiłkowego, natomiast odpowiedź presyjna na sam wysiłek nie została zniesiona. Autorzy sądzą, iż odpowiedź presyjna na niedokrwienie powysiłkowe jest wynikiem stymulacji niewielkich nerwów sensorycznych metabolitami wysiłkowymi w mięśniach uprzednio pracujących. Oznaczać to może, iż za wzrost ciśnienia tętniczego w czasie wysiłku statycznego oraz w czasie niedokrwienia powysiłkowego odpowiadają różne mechanizmy.

Z uwagi na to, iż aktywność współczulna w czasie wysiłku izometrycznego rośnie w drugiej minucie jego wykonywania (Mark i wsp., 1985) oraz z uwagi na to, że zakończenia receptorów metabolicznych aktywują układ współczulny z opóźnieniem w stosunku do rozpoczęcia wysiłku (Folkow i wsp., 1983; Mense i Stahnke, 1983; Mitchell i wsp., 1983) można przypuszczać, że właśnie ten typ receptorów jest pobudzany. Co więcej w czasie zastosowania okluzji powysiłkowej, kiedy uniemożliwiony zostaje odpływ zgromadzonych w trakcie wysiłku metabolitów stymulacja współczulna jest przez to nadal utrzymywana pomimo braku pobudzenia mechanoreceptorów oraz braku polecenia ośrodkowego (Mark i wsp., 1985; Seals i wsp., 1988).

W ostatnich latach próbowano ponownie określić rolę mechanoreceptorów w pobudzeniu aktywności układu współczulnego (Cui i wsp., 2006). Autorzy ci

zastosowali technikę uśredniania wielu przebiegów zmian MSNA, co pozwoliło zwiększyć zdolność wykrywania zmian MSNA skorelowanych z wybranym zdarzeniem. Zdarzeniem tym była krótkotrwała, trwająca zaledwie 5 s, pasywna bądź czynna zmiana długości mięśni łydki. W obu przypadkach zaobserwowano przejściowy wzrost aktywności MSNA przy czym był on nieco większy przy aktywnej zmianie długości mięśnia. Również obserwowano niewielkie przejściowe zmiany rytmu serca i ciśnienia tętniczego. Autorzy przypisują ten wzrost MSNA pobudzeniu pochodzącemu z mechanoreceptorów; uważają oni, że okres pięciosekundowy jest zbyt krótki na pobudzenie metaboreceptorów, a pojawienie się wzrostu MSNA zarówno podczas biernej jak i czynnej zmiany długości mięśnia wskazuje, że źródłem tych zmian nie może być wyłącznie pobudzenie ośrodkowe. Wzrost MSNA pojawiający się równocześnie ze zmianą długości mięśnia pozostaje w sprzeczności z wcześniejszymi obserwacjami, z których wynika, iż istotny wzrost MSNA pojawia się w drugiej minucie trwania wysiłku typu HG. Jednakże sprzeczność ta może być pozorna, gdyż zmiany wywołane przez autorów są bardzo małe i mogły pozostawać niezauważone przez autorów wcześniejszych prac.

W kolejnej publikacji (Cui i wsp., 2008) dotyczącej tego zagadnienia autorzy sugerują wzajemne oddziaływanie mechano- oraz metaboreceptorów. Stwierdzają, że warunkiem wystąpienia wzrostu MSNA w czasie krótkotrwałej zmiany długości mięśni przedramienia jest uprzednia aktywacja metaboreceptorów wywołana akumulacją metabolitów.

### **3.3.3.5 Wpływ wewnątrzkomórkowego pH w mięśniach pracujących na MSNA, ciśnienie tętnicze i opór naczyniowy podczas wysiłku oraz niedokrwienia powysiłkowego**

Określenie „metabolity wysiłkowe” nie jest precyzyjne i być może powinno się go zastąpić określeniem „wysiłkowy stan komórki mięśniowej” z tej racji, że wzrost MSNA korelował ze spadkiem poziomu wewnątrzkomórkowego pH w mięśniu pracującym. Wewnątrzkomórkowy poziom pH wydaje się specyficznym bodźcem pobudzającym MSNA, gdyż poziom MSNA nie korelował ze zmianami komórkowego poziomu nieorganicznego fosforanu oraz ADP (Victor i wsp., 1988).

Przyczyną spadku wewnątrzmięśniowego pH może być kumulacja jonów wodoru, spowodowana zwiększeniem glikolizy, będącej obok fosforylacji oksydacyjnej podstawowym mechanizmem produkcji wysokoenergetycznych fosforanów w mięśniach szkieletowych (Victor, 1988; Seals i Victor, 1991).

U osób z chorobą McArdle'a, w której występuje nadmierne gromadzenie glikogenu w mięśniach, wykonywaniu wysiłku izometrycznego towarzyszy rozkład glikogenu w pracujących mięśniach na skutek niedoboru mięśniowej fosforylasy glikogenowej (Pryor i wsp., 1990). Gdy osoby te wykonywały HG przez 90 s. z siłą 30 % MVC nie stwierdzono wzrostu MSNA oraz dużo słabszy wzrost ciśnienia tętniczego niż u osób zdrowych wykonujących taki sam wysiłek. Rytm serca u osób chorych i zdrowych zmienił się w podobny sposób. Inne bodźce, niezwiązane z wysiłkiem (próba Valsalvy, zanurzenie ręki w zimnej wodzie), wywoływały podobną reakcję MSNA u osób chorych i zdrowych. Obserwacje te potwierdzają przypuszczenie, że wzrost MSNA może być skutkiem pobudzenia metaboreceptorów poprzez spadek pH wywołany glikolizą. Ponadto potwierdza ona istnienie odrębnego mechanizmu odpowiedzialnego za wzrost częstości skurczów serca, gdyż ukazuje ona, że pomimo braku wzrostu MSNA może nastąpić wzrost rytmu serca, co z kolei sugeruje, że rytm ten jest sterowany przez polecenie ośrodkowe a nie przez odruch z metaboreceptorów.

Wewnątrzmięśniowy poziom pH może być tym czynnikiem, który podczas wysiłku jest odpowiedzialny za odpowiedź presyjną, gdyż dowiedziono, że w wyniku zarówno statycznego jak i dynamicznego wysiłku pobudzeniu współczulnemu towarzyszyło obniżenie pH wewnątrzkomórkowego w pracującym mięśniu. Sinoway i wsp. (1989) stwierdzili istnienie korelacji pomiędzy spadkiem komórkowego pH w mięśniu wywołanym wysiłkiem izometrycznym a wzrostem oporu obwodowego w łydce. Nishiasu i wsp. (1994b) mierzyli pH w mięśniach pracujących, ciśnienie tętnicze oraz rytm serca podczas wykonywania HG z siłą 50 % MVC przez 15, 30, 45 oraz 60 s. i następującej po HG dwuminutowej okluzji. Mierzone podczas niedokrwienia powysiłkowego pH było tym niższe im dłuższy był wysiłek. W spoczynku wynosiło  $7,11 \pm 0,03$  po HG trwających 15, 30, 45 i 60 s pH wynosiło odpowiednio  $6,98 \pm 0,03$ ,  $6,90 \pm 0,04$ ,  $6,72 \pm 0,06$  i  $6,54 \pm 0,06$ . Ciśnienie średnie w spoczynku wynosiło  $86 \pm 2$  mm Hg i nie zmieniło się w



wyniku wykonania HG trwającego 15 i 30 s ale wzrosło znacząco do 95 +/- 2 i 107 +/- 2 mm Hg w czasie HG trwającego odpowiednio 45 i 60 s. Pozwala to sądzić, że aktywacja odruchu z metaboreceptorów ma wartość progową pH = 6,8 (Nishiyasu i wsp., 1994b) poniżej której wraz ze spadkiem pH rośnie ciśnienie tętnicze.

Jednak nie można wykluczyć roli innych niż wysokie stężenie jonów wodorowych metabolitów wysiłkowych w pobudzeniu MSNA. Michikami i wsp. (2002) wykonali doświadczenie, którego wyniki mogą poddawać w wątpliwość twierdzenie o wyłącznym wpływie pH wewnątrzmięśniowego na aktywność MSNA. Autorzy ci wykazali, wykorzystując schemat doświadczenia z niedokrwieniem powysiłkowym (HG trwający 2 min z siłą 30% MVC oraz następująca po nim 2-minutowa okluzja, polegająca na napompowaniu mankieta ciśnieniowego do 250 mm Hg), że wykonywanie wysiłku statycznego z ręką podniesioną 50 cm. powyżej poziomu serca (ręka umieszczona na desce wspierającej) zwiększa istotnie MSNA. Aktywność ta była wyższa o 51% w porównaniu do MSNA w próbie z ręką umieszczoną na poziomie serca, a wzrost ciśnienia tętniczego był o 8,4 mm Hg wyższy, natomiast zmiany rytmu serca były podobne w obu przypadkach. Wzrost MSNA w czasie niedokrwienia powysiłkowego był o 71% większy przy próbie z uniesioną ręką niż przy próbie z ręką na poziomie serca. W czasie ostatnich 30 s okluzji pobierano krew i mierzono poziom mleczanu w osoczu, uznany przez niektórych badaczy za wskaźnik poziomu pobudzenia odruchu z metaboreceptorów (Rotto i Kaufman, 1988; Sinoway i wsp., 1993). Michikami i wsp. (2002) nie wykazali wpływu pozycji kończyny górnej na poziom mleczanu. Na tej podstawie wyrażają przypuszczenie, iż za wyższy poziom MSNA w doświadczeniu z uniesioną kończyną odpowiada hipoperfuzja. Zwiększone zmęczenie mięśni oraz zwiększona aktywacja współczulna w celu utrzymania zadanej siły skurczu oraz inne niemierzone w tej pracy metabolity, takie jak adenozyne, potas, prostaglandyny, nie wykluczają jednak możliwości silniejszego obniżenia pH wewnątrzmięśniowego.

### **3.3.3.6 Rola odruchu z baroreceptorów podczas wysiłku izometrycznego i niedokrwienia powysiłkowego**

Baroreceptory są to mechanoreceptory pobudzane zmianami ciśnienia tętniczego krwi. Odruch z baroreceptorów, wraz z odruchem z mechanoreceptorów sercowo-płucnych służy zmniejszaniu wahań ciśnienia tętniczego (Guyton i Hall,

2006). Poziom ciśnienia tętniczego jest rejestrowany przez receptory umieszczone w łuku aorty oraz w zatokach szyjnych reagujących na stopień rozciągnięcia ścian tych naczyń krwionośnych. Pobudzenie baroreceptorów tętniczych w wyniku podwyższenia ciśnienia tętniczego powoduje bradykardię, spadek kurczliwości serca, spadek obwodowego oporu naczyniowego oraz powrotu żylnego, zahamowanie aktywności baroreceptorów skutkuje działaniami przeciwnymi.

Mark i wsp. (1985) wykluczają możliwość działania baroreceptorów jako inhibitora układu współczulnego w czasie HG i w czasie okluzji powysiłkowej. Gdyby odruch z baroreceptorów skutecznie zmniejszał MSNA to wyższemu ciśnieniu tętniczemu powinna towarzyszyć mniejsza MSNA. Przeciwno hamującemu wpływowi odruchu z baroreceptorów na MSNA przemawia to, że podczas okluzji powysiłkowej ciśnienie tętnicze pozostawało na podwyższonym poziomie, podczas gdy MSNA stopniowo rosła. Rozważania autorów mogłyby sugerować, zgodnie z panującym wcześniej poglądem, brak odruchu z baroreceptorów podczas wysiłku. Źródłem tego przekonania było następujące rozumowanie. Skoro ciśnienie tętnicze wzrasta w czasie różnych form wysiłku fizycznego to istnienie odruchu z baroreceptorów powinno spowodować zwolnienie rytmu serca poniżej wartości przedwysiłkowej, co jest niezgodne ze stanem faktycznym i dowodzi, że odruch z baroreceptorów zostaje podczas wysiłku wyłączony.

Fakty przedstawione przez tych autorów są jednak zgodne z obserwacjami innych autorów i nie pozostają w sprzeczności z twierdzeniem, że odruch z baroreceptorów jest czynny w czasie wysiłku. Koniecznym warunkiem utrzymywania się podwyższonego ciśnienia tętniczego w czasie wysiłku jest modyfikacja charakterystyki odruchu z baroreceptorów. Relacja pomiędzy ciśnieniem tętniczym a rytmem serca zmienia się w taki sposób, że odruch z baroreceptorów stabilizuje ciśnienie tętnicze na wyższym poziomie. Odruch z baroreceptorów dotyczy też MSNA. Jej wzrost powodowany jest przez spadek a zmniejszenie przez wzrost ciśnienia tętniczego. Modyfikacja wysiłkowa powoduje, że wyższa MSNA może współwystępować z wyższym ciśnieniem tętniczym.

Przyjmuje się, że w momencie rozpoczęcia wysiłku polecenie ośrodkowe powoduje obniżenie aktywności przywspółczulnej a przez to wzrost rytmu serca i

równocześnie przestawia odruch z baroreceptorów na wyższy poziom ciśnienia tętniczego (Rowell i O'Leary, 1990).

Querry i wsp. (2001), przypisują poleceniu ośrodkowemu dominującą rolę w przestawianiu odruchu z baroreceptorów podczas wykonywania wysiłku. Według autorów stopień modyfikacji odruchu z baroreceptorów zatok szyjnych rośnie wraz ze wzrostem intensywności wykonywanego wysiłku statycznego i dynamicznego. Także zwiększenie się postrzeganej ciężkości wysiłku - RPE (*Ratings of perceived exertion*, RPE) - modyfikuje odruch z baroreceptorów. Dowodzi tego obserwacja, że podczas trwającego wysiłku o stałej intensywności w wyniku zmęczenia zwiększa się RPE i równocześnie modyfikacji ulega odruch z baroreceptorów. Do podobnego wniosku doprowadziło autorów zastosowanie blokady neurologicznej kończyny górnej. Blokada ta spowodowała konieczność większego pobudzenia motoneuronów w celu utrzymania siły mięśni na poziomie sprzed blokady, co z kolei zwiększyło RPE. Zastosowanie tej blokady spowodowało, że w czasie wysiłku odruch z baroreceptorów uległ jeszcze większej modyfikacji, aniżeli podczas takiego samego wysiłku przed blokadą. Przyjmując, że wzrost RPE wiąże się ze wzmocnieniem polecenia ośrodkowego można, za autorami, przypuszczać, że stopień modyfikacji odruchu z baroreceptorów zależy od intensywności polecenia ośrodkowego. Dodać należy, że wzrostowi RPE towarzyszył wzrost częstości skurczów serca, co może dowodzić większego hamowania aktywności przywspółczulnej i poprzez to potwierdza przypuszczenie o wzroście intensywności polecenia ośrodkowego.

Sądzi się, że bodźce odmięśniowe również powodują zmianę charakterystyki odruchu z baroreceptorów. Również w czasie niedokrwienia powysiłkowego dochodzi do modyfikacji tego odruchu. Podobnie jak to ma miejsce podczas wysiłku modyfikacja ta pozwala na stabilizację ciśnienia na wyższym niż spoczynkowy poziomie. Podczas niedokrwienia powysiłkowego wywołanego zatrzymaniem przepływu krwi w górnej kończynie przed zakończeniem HG, odruch z baroreceptorów był uzyskiwany poprzez aplikowanie podciśnienia (*Neck suction*, NS: -30 i -60 mm Hg) i zwiększonego ciśnienia (*Neck pressure*, NP: 30 i 60 mm Hg) na zewnętrzną powierzchnię szyi w celu odpowiednio rozciągnięcia i zwiotczenia zatok szyjnych, co imituje wzrost i spadek ciśnienia tętniczego (Ichinose i wsp., 2002). Bodźce te wywołały właściwe sobie reakcje: NS spowodowało chwilowe

spowolnienie rytmu serca i zmniejszenie MSNA, NP spowodowało reakcje przeciwne. W konsekwencji NS wywołało zmniejszenie a NP chwilowy wzrost ciśnienia. Dowodzi to skutecznego funkcjonowania odruchu z baroreceptorów w warunkach niedokrwienia powysiłkowego. Warunki te zmodyfikowały charakterystykę odruchu, gdyż stabilizacja ciśnienia tętniczego miała miejsce wokół podwyższonego w stosunku do poziomu spoczynkowego o 14 mm Hg średniego poziomu ciśnienia tętniczego, przy średnim rytmie serca zwiększonym o 5 skurczów na minutę i MSNA zwiększonej z 842 do 1210 jednostek. Przetawienie (*Resetting*) odruchu z baroreceptorów może oznaczać, że podwyższone ciśnienie tętnicze w czasie niedokrwienia powysiłkowego nie stanowi bodźca dla podwyższenia aktywności przywspółczulnej.

Przetawienie odruchu z baroreceptorów w czasie niedokrwienia powysiłkowego zostało również wykazane przez Cui i wsp. (2001). O ile w pracy Ichinose i wsp. (2002) badano odruch z baroreceptorów zlokalizowanych w zatokach szyjnych, w pracy Cui i wsp. (2001) odruch ten wywołano przez farmakologiczne obniżenie a następnie podwyższenie ciśnienia tętniczego, co oznacza, że zmniejszono a następnie zwiększono pobudzenie baroreceptorów zatok szyjnych i łuku aorty. Po trwającym 2 minuty HG wykonywanym z siłą 40% MVC utrzymywano przez 2,5 minuty niedokrwienie powysiłkowe, w czasie którego podawano dożylnie nitroprusydek sodu a następnie fenylefrynę. Podanie nitroprusydku sodu spowodowało wzrost MSNA i rytmu serca, podanie fenylefryny reakcją odwrotną. Czulość odruchu w przypadku MSNA była podczas niedokrwienia powysiłkowego zwiększona w stosunku do spoczynku, tzn. tym samym zmianom ciśnienia rozkurczowego co podczas spoczynku odpowiadały podczas niedokrwienia powysiłkowego większe zmiany MSNA. W przypadku rytmu serca czulość odruchu nie zmieniła się tzn. tym samym zmianom ciśnienia skurczowego co w spoczynku odpowiadały w czasie niedokrwienia takie same zmiany rytmu serca. W wyniku przetawienia odruchu ciśnienie rozkurczowe było stabilizowane wokół wyższej wartości a odpowiednie zmiany MSNA zachodziły wokół wyższej jej wartości; tzn. punkt pracy odruchu, czyli para wartości: średnie ciśnienie rozkurczowe i średnia MSNA, zmienił się z 68 mm Hg i 35 jednostek/min na 85 mm Hg i 110 jednostek/min, co oznacza przesunięcie w prawo ku wyższemu ciśnieniu

rozkurczowemu i w górę ku wyższej MSNA. Punkt pracy w odniesieniu do regulacji rytmu serca przesunął się tylko w prawo tzn. w kierunku wyższego ciśnienia skurczowego natomiast średni rytm serca nie zmienił się. Punkt pracy w spoczynku to średnie ciśnienie skurczowe równe 128 mm Hg i rytm serca równy 55 skurczom na minutę, punkt pracy podczas niedokrwienia powysiłkowego to średnie ciśnienie skurczowe 154 mm Hg i średni rytm serca równy 55 skurczom na minutę.

Można przypuszczać, że brak pogorszenia czułości odruchu z baroreceptorów w czasie niedokrwienia powysiłkowego w odniesieniu do regulacji rytmu serca wynika z powrotu aktywności przywspółczulnej do stanu przedwysiłkowego. W czasie wysiłku dynamicznego czułość odruchu w odniesieniu do rytmu serca maleje i jak twierdzi Ogoh i wsp. (2005) jest to wynik zmniejszenia aktywności układu przywspółczulnego. Zmniejszenie czułości sercowego komponentu odruchu z baroreceptorów zaobserwowali Figueroa i wsp (2010) podczas HG, zaobserwowali oni również powrót tej czułości do poziomu przedwysiłkowego w czasie niedokrwienia powysiłkowego, co pozostaje w zgodzie z wynikiem Cui i wsp. (2001).

### **3.3.3.7 Reakcja układu krążenia i układu autonomicznego na wysiłek izometryczny i niedokrwienie powysiłkowe - podsumowanie**

Podsumowując informacje o reakcji układu krążenia i układu autonomicznego na wysiłek izometryczny i następujące po nim niedokrwienie powysiłkowe przedstawiony został poniżej zarys tych reakcji i przypuszczalne powiązanie pomiędzy nimi oraz rola jaką może odgrywać polecenie ośrodkowe i bodźce odmięśniowe.

Od momentu rozpoczęcia skurczu rytm serca zaczyna przyspieszać na skutek zahamowania aktywności układu przywspółczulnego przez polecenie ośrodkowe. Przyspieszenie rytmu serca prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego. Jeśli skurcz mięśni jest dostatecznie duży, uniemożliwia to odpływ krwi i powoduje gromadzenie metabolitów i spadek wewnątrzkomórkowego pH. Gromadzące się w pracujących mięśniach metabolity i/lub spadek wewnątrzkomórkowego pH stopniowo pobudzają MSNA poprzez pobudzenie metaboreceptorów, co prowadzi do wzrostu oporu naczyniowego i może dodatkowo zwiększać ciśnienie tętnicze. Aktywność z metaboreceptorów nie wpływa na czynność węzła zatokowo-przedsionkowego.

Polecenie ośrodkowe zmienia charakterystykę odruchu z baroreceptorów w taki sposób, że podwyższone ciśnienie nie hamuje podwyższonego rytmu serca. Po zakończeniu skurczu rytm serca, ciśnienie tętnicze i MSNA wracają do poziomu przedwysiłkowego. Jeśli dochodzi do niedokrwienia powysiłkowego, to na skutek ustania polecenia ośrodkowego aktywność przywspółczulna wraca do poziomu przedwysiłkowego, co powoduje powrót rytmu serca do wartości przedwysiłkowej. Utrzymujące się nagromadzenie metabolitów i/lub spadek pH w mięśniu uprzednio pracującym powoduje utrzymanie wysokiej MSNA i podwyższonego oporu naczyniowego. Prowadzi również do takiej modyfikacji odruchu z baroreceptorów, że stabilizacja ciśnienia tętniczego zachodzi wokół podwyższonego poziomu tego ciśnienia dzięki modulacji zwiększonej MSNA i wokół spoczynkowej częstości rytmu serca.

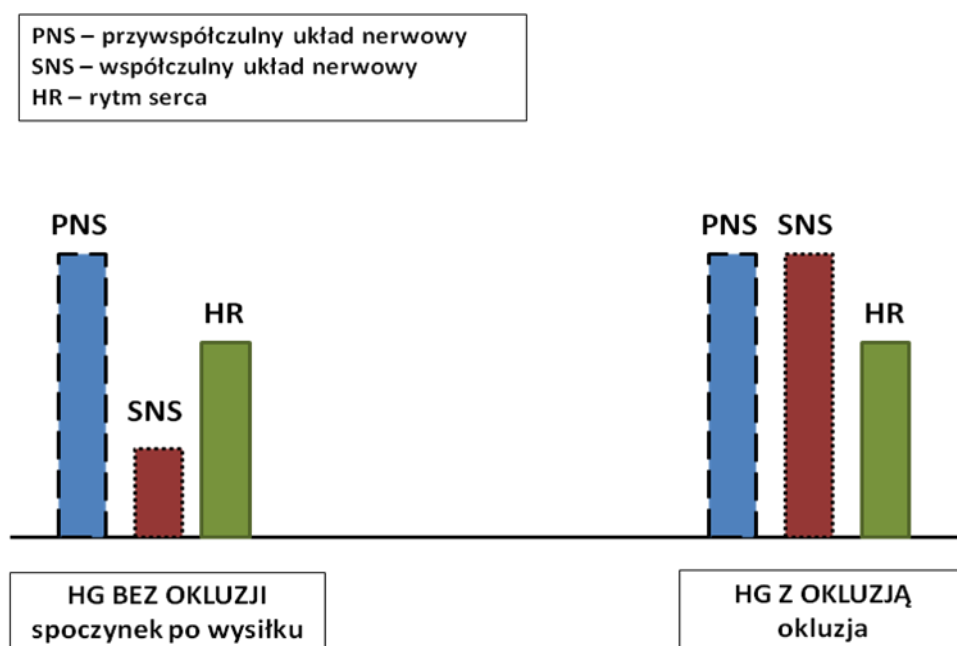
W tym uproszczonym obrazie pominięto - między innymi - rolę mechanoreceptorów oraz sporną kwestię hamowania czy być może pobudzania MSNA przez polecenie ośrodkowe.

### **3.3.3.8 Możliwość zastosowania schematu niedokrwienia powysiłkowego do oceny wiarygodności metod oznaczania aktywności układu współczulnego**

Jak to zostało wyżej zaznaczone schemat wysiłku statycznego z następującym po nim niedokrwieniem powysiłkowym umożliwia utrzymywanie wzmożonej aktywności układu współczulnego przy różnych poziomach aktywności układu przywspółczulnego i różnych poziomach rytmu serca. W szczególności w czasie niedokrwienia powysiłkowego możliwe jest uzyskanie wzmożonej aktywności współczulnej, a precyzyjniej podwyższonej MSNA, przy spoczynkowym rytmie serca. Utrzymywanie się rytmu serca na poziomie przedwysiłkowym jest interpretowane jako rezultat wzrostu aktywności przywspółczulnej co najmniej do poziomu przedwysiłkowego. Należy dodać, że prostą weryfikacją zaistnienia podwyższonej MSNA jest utrzymywanie się w czasie niedokrwienia podwyższonego ciśnienia tętniczego.

Porównanie okresu spoczynku po wysiłku z okresem niedokrwienia powysiłkowego pozwala na porównanie współwystępującej niskiej aktywności układu współczulnego i wysokiej aktywności układu przywspółczulnego z współwystępującą wysoką aktywnością układu współczulnego i wysoką aktywnością

układu przywspółczulnego. Pozwala to porównać wskaźniki aktywności współczulnego układu nerwowego w sytuacji wysokiej i niskiej aktywności współczulnej przy podobnym spoczynkowym rytmie serca, co mogłoby mieć znaczenie w przypadku, gdy rytm serca bezpośrednio wpływa na wartość tych wskaźników. Sytuację tę ilustruje schematycznie rycina 4.



**Rycina 4.** Aktywność układu przywspółczulnego (PNS), współczulnego (SNS) oraz rytm serca (HR) po zakończeniu HG w teście bez okluzji (HG bez okluzji) i w teście z okluzją (HG z okluzją).

Zastosowanie opisanego wyżej schematu pozwala na poszukiwanie takich wskaźników, które niezależnie od zmiany częstości skurczów serca będą reagować na wzrost aktywności współczulnej, a tym samym będą specyficznymi wskaźnikami tej aktywności.

Należy podkreślić, że opisywany tutaj schemat doświadczalny dobrze znany w piśmiennictwie (Sander i wsp., 2010) nie był dotychczas wykorzystywany do weryfikacji wskaźników aktywności układu współczulnego.

#### **4. CEL PRACY**

Celem pracy jest zbadanie wiarygodności wybranych wskaźników aktywności współczulnego układu nerwowego uzyskanych metodami nieinwazyjnymi. Do weryfikacji tych wskaźników postanowiono zastosować schemat doświadczalny umożliwiający otrzymanie niskiej i wysokiej aktywności współczulnej przy zachowaniu podobnego spoczynkowego rytmu serca, co pozwala na ocenę wpływu częstości skurczów serca na wartość wskaźników.

Wiarygodny wskaźnik aktywności współczulnej uzyskiwany w sposób nieinwazyjny, dawałby możliwość szerokiego stosowania w wykrywaniu zaburzeń aktywności układu autonomicznego, zarówno w badaniach naukowych jak i w praktyce lekarskiej. Mogłoby to stanowić wkład w diagnostykę i terapię tych chorób cywilizacyjnych, w których podwyższona aktywność układu współczulnego stanowi jedną z przyczyn schorzenia, a modyfikacja tej aktywności jest jedną z metod leczenia.



## 5. MATERIAŁY I METODY

### 5.1 Badani

W badaniach wzięły udział 34 zdrowe młode osoby: 16 mężczyzn oraz 18 kobiet. Podstawową charakterystykę badanych przedstawiono w Tabeli 1. Badani byli ochotnikami, zostali poinformowani o przebiegu doświadczenia i wyrażali zgodę na jego wykonanie. Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w Warszawie wydała zgodę na przeprowadzenie tych badań.

**Tabela 1.** Podstawowa charakterystyka badanych. Wartości średnie  $\pm$  odchylenie standardowe. BMI (*Body mass index*) – wskaźnik masy ciała.

Płeć	Kobiety (n=18)	Mężczyźni (n=16)
Wiek (lata)	26,1 $\pm$ 3,9	23,9 $\pm$ 2,8
Masa ciała (kg)	60,6 $\pm$ 8,9	80,4 $\pm$ 8,5
Wzrost (cm)	167,6 $\pm$ 6,9	177,6 $\pm$ 6,7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,5 $\pm$ 2,6	25,5 $\pm$ 2,3

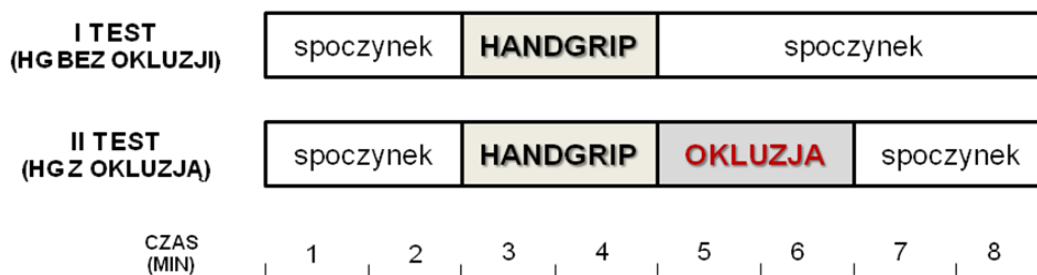
### 5.2 Protokół

Podczas pomiarów badani znajdowali się w pozycji leżącej. Przed rozpoczęciem pomiarów wyznaczano maksymalną siłę skurczu dłoni (*Maximal voluntary contraction*, MVC). Doświadczenie polegało na przeprowadzeniu dwóch testów. Pomiedzy jednym a drugim testem miała miejsce 15 minutowa przerwa. Każdy z testów trwał 8 min. W teście I po 2 min spoczynku badany wykonywał wysiłek statyczny polegający na zaciśnięciu dłoni na dynamometrze ręcznym z siłą 30% uprzednio wyznaczonej siły maksymalnej mięśni zginaczy palców (*handgrip*, HG) i utrzymywał skurcz na tym poziomie przez 2 min (Ryc. 5). Badani starali się utrzymywać stałą siłę skurczu kierując się wyświetlanym na ekranie monitora sygnałem odpowiadającym tej sile. Po zakończeniu wykonywania wysiłku następował spoczynek trwający 4 min.

W teście II, podobnie jak w teście I, doświadczenie rozpoczynało się dwuminutowym okresem spoczynku, po którym następował dwuminutowy HG. Pięć sekund przed zakończeniem skurczu wykonywano okluzję naczyń krwionośnych

ramienia kończyny pracującej za pomocą mankietu ciśnieniowego napompowanego do wysokości 20 mmHg powyżej ciśnienia skurczowego obserwowanego w ostatniej fazie HG. Niedokrwienie powysiłkowe utrzymywane było przez 2 min. Po spuszczeniu powietrza z mankietu ciśnieniowego następował okres 2 min spoczynku.

### SCHEMAT DOŚWIADCZENIA



**Rycina 5.** Schemat doświadczenia

Badany był proszony o oddychanie z częstością 15 razy na minutę, kierując się wskazaniem urządzenia narzucającego stały rytm. Prawidłowość tempa oddychania monitorowana była przez tensometryczny czujnik oddechowy umieszczony na klatce piersiowej badanego.

Utrzymanie stałej częstości oddychania miało na celu standaryzację czynności oddechowej, bowiem jak wspomniano częstość oddechów w istotny sposób wpływa na zmienność rytmu serca oraz na zmienność ciśnienia tętniczego.

Badani byli pouczeni aby nie mówić, nie wykonywać żadnych ruchów, a także nie wykonywać próby Valsalwy w czasie trwania całego doświadczenia.

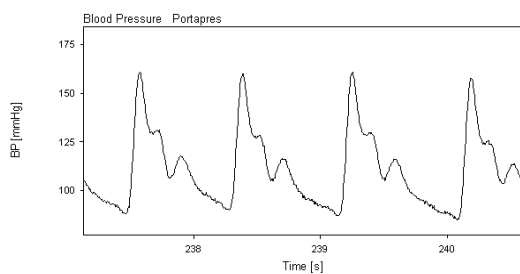
Aby potwierdzić, że zjawiska obserwowane w czasie okluzji (wzrost całkowitego oporu obwodowego oraz wzrost ciśnienia tętniczego) wynikają z fizjologicznej reakcji na zgromadzone w pracującej kończynie metabolity wytworzone wyniku HG, a nie z samego uciskania kończyny przez mankiety ciśnieniowy wykonano serię 4 doświadczeń. Polegały one na zastosowaniu okluzji niepoprzedzonej HG. Średnia wartość średniego ciśnienia tętniczego przez cały czas trwania doświadczenia utrzymywała się na niezmiennym poziomie (~82 mm Hg). Oznacza to, że uciskanie ręki przez mankiety z zastosowaniem ciśnienia takim jak

było stosowane we wcześniejszych badaniach nie wywołuje wzrostu ciśnienia tętniczego.

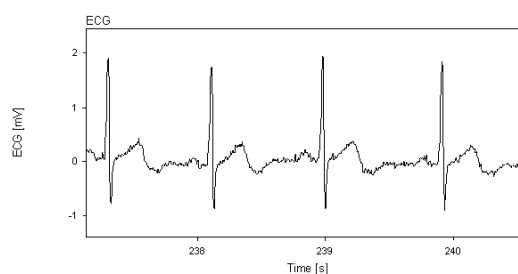
### **5.3 Rejestrowane sygnały biologiczne**

Rejestrowano następujące sygnały: aktywność elektryczna serca (EKG, FX2000P Emtel, Polska), ciśnienie tętnicze mierzone na palcu dłoni niepracującej lewej kończyny (Portapres, FMS, Holandia), tętno z tętnicy szyjnej (czujnik piezoelektryczny konstrukcji własnej Zakładu Fizjologii Stosowanej PAN) oraz tony serca (mikrofon pojemnościowy BCM-9767 firmy Bestar, Chiny, umieszczony na powierzchni klatki piersiowej nad sercem) (Ryc. 6). Rejestrowano czynność oddechową przy pomocy czujnika piezoelektrycznego wykrywającego ruchy klatki piersiowej, konstrukcji własnej Zakładu Fizjologii Stosowanej. Wysiłek statyczny wykonywany był poprzez zaciśnięcie ręki na dynamometrze ręcznym DR4-CA (JBA Staniak, Polska). Sygnał siły skurczu był rejestrowany oraz pokazywany badanemu na monitorze, tak aby mógł on utrzymywać stały poziom skurczu w czasie HG. Niedokrwienie powysiłkowe uzyskano przy pomocy standardowego mankieta sfigmomanometrycznego używanego do pomiaru ciśnienia metodą osłuchową. Ciśnienie w mankiecie było mierzone w sposób ciągły przy pomocy czujnika ciśnienia MPX 2050GP (Motorola, Schaumburg, IL, USA) i rejestrowane. Wszystkie sygnały analogowe zostały przetworzone na sygnały cyfrowe z częstością próbkowania 200 Hz oraz zapisane w pamięci komputera przez system akwizycji danych składający się z przetwornika analogowo - cyfrowego (WinAcq, Absolute Aliens Oy, Turku, Finland) oraz komputera z oprogramowaniem WinCPRS (Absolute Aliens, Turku, Oy, Finland).

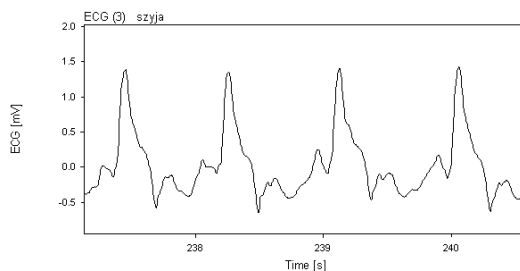
**PORTAPRES**  
(ciśnienie tętnicze mierzone na palcu)



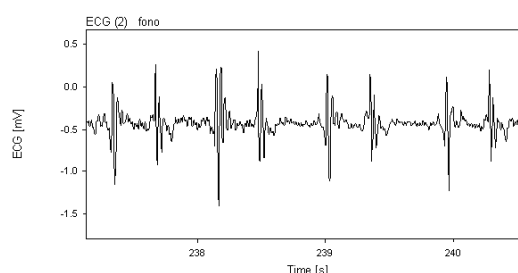
**EKG**  
(aktywność elektryczna serca)



**TĘTNO Z TĘTNICY SZYJNEJ**



**TONY SERCA**



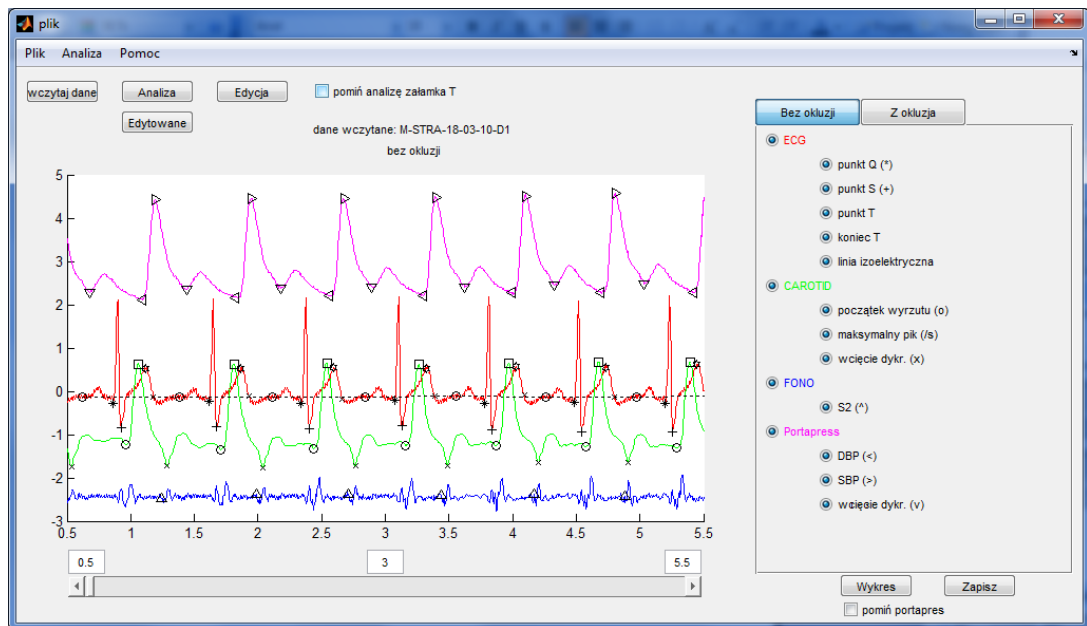
**Rycina 6.** Fragment przebiegu sygnałów uzyskanych przy pomocy Portapresu rejestrującego ciśnienie tętnicze mierzone na palcu, elektrokardiografu, czujnika rejestrującego tętno z tętnicy szyjnej oraz mikrofonu rejestrującego tony serca.

#### 5.4 Analiza sygnałów

Wszystkie sygnały były przetwarzane *off-line* przez program opracowany do tego celu w Zakładzie Fizjologii Stosowanej PAN przez inż. Małgorzatę Skupińską (Strasz i wsp., 2011; 2012).

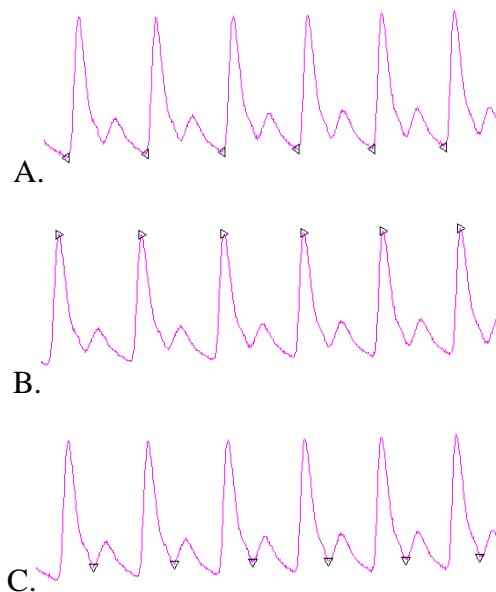
Pierwszym krokiem w analizie sygnałów było wyznaczenie punktów charakterystycznych w przebiegach poszczególnych sygnałów. Identyfikacja punktów charakterystycznych wykonywana była w sposób sekwencyjny. Dokładny opis tej analizy został przedstawiony w pracy Strasz i wsp. (2011).

Na rycinie 7 pokazany jest widok ekranu z analizowanymi przebiegami, na których zaznaczono punkty charakterystyczne.



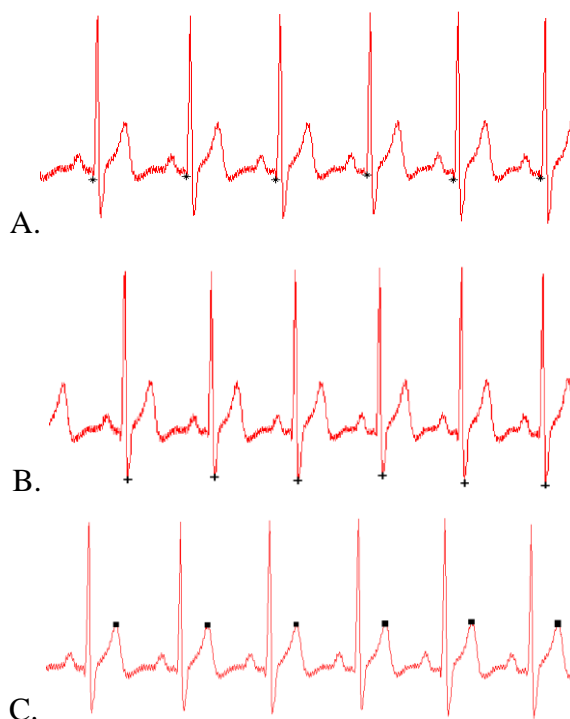
**Rycina 7.** Fragment przebiegu sygnałów: ciśnienie tętnicze z palca, EKG, tętno z tętnicy szyjnej oraz tony serca z zaznaczonymi punktami charakterystycznymi.

W przypadku ciśnienia tętniczego mierzonego na palcu wykrywane były punkty odpowiadające ciśnieniu skurczowemu (SBP) i rozkurczowemu (DBP) oraz wcięcie dykrotyczne (Ryc. 8). Następnie ciśnienie tętna (PP) zgodnie ze wzorem  $PP = SBP - DBP$ , a także średnie ciśnienie tętnicze (MAP), zgodnie ze wzorem  $MAP = DBP + 1/3 PP$  zostały obliczone dla każdego cyklu pracy serca.



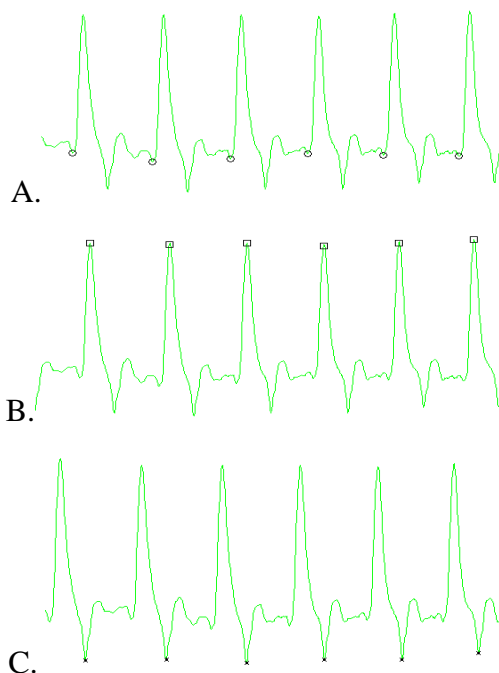
**Rycina 8.** Fragment przebiegu ciśnienia mierzonego na palcu z zaznaczonymi punktami charakterystycznymi. A – Rozkurczowe ciśnienie tętnicze, B – Skurczowe ciśnienie tętnicze, C – Wcięcie dykrotyczne.

Analiza EKG polegała na wyznaczeniu linii izoelektrycznej, zespołu QRS, najwyższego punktu załamka T, początku i końca załamka T, amplitudy załamka T (Ryc. 9).



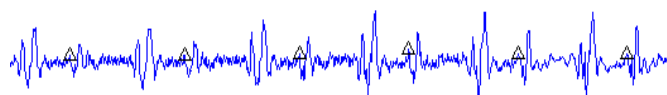
**Rycina 9.** Fragment przebiegu EKG z zaznaczonymi punktami charakterystycznymi. A – Załamek Q, B – Załamek S, C – Maksimum załamka T.

Program określa dla przebiegu tętna z tętnicy szyjnej moment wyrzutu krwi z lewej komory (wyznaczenie tego punktu jest determinowane sygnałem EKG – program wyszukuje lokalną wartość minimum w przebiegu tętna tuż po załamku S w przebiegu EKG), określa maksymalną wartość tętna tuż po rozpoczęciu wyrzutu krwi z lewej komory oraz wyznacza wcięcie dykrotyczne jako lokalne minimum występujące w czasie 250 ms po maksymalnej wartości od wyrzutu (Ryc. 10).



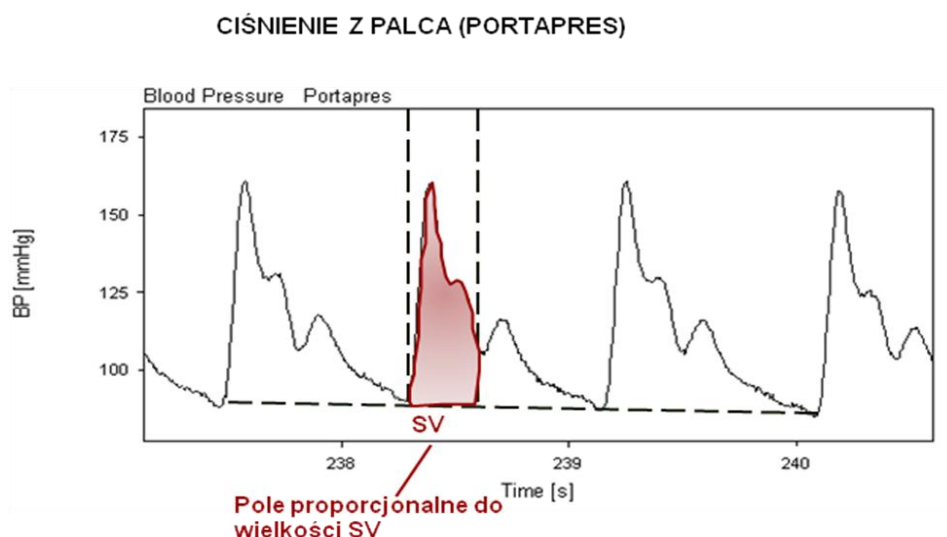
**Rycina 10.** Fragmenty przebiegów tętna z tętnicy szyjnej z zaznaczonymi punktami charakterystycznymi. A – Moment wyrzutu krwi z lewej komory, B – Maksymalna wartość tętna po wyrzucie krwi z lewej komory, C – Wcięcie dykrotyczne na krzywej tętna.

Początek drugiego tonu serca oznaczający zamknięcie zastawki aortalnej jest wyznaczany jako maksimum pierwszego dodatniego wychylenia poprzedzającego wcięcie dykrotyczne na krzywej tętna z tętnicy szyjnej (Ryc. 11).



**Rycina 11.** Fragment przebiegu fonokardiogramu z zaznaczonymi początkami drugiego tonu serca (S2).

Objętość wyrzutową SV, a w konsekwencji pojemność minutową CO ze wzoru  $CO = HR \times SV$  i całkowity opór obwodowy TPR ze wzoru  $TPR = MAP/CO$  obliczano na podstawie ciągłego zapisu ciśnienia tętniczego. Zastosowano trzy metody obliczania SV: pierwszą była metoda konturograficzna, a uzyskane dzięki niej trzy wielkości hemodynamiczne oznaczone są jako SV1, CO1, TPR1. Drugą metodą było zastąpienie pola pod krzywą przebiegu ciśnienia tętniczego wartością ciśnienia pulsu PP (Michard 1999 i wsp.; Alfie i wsp., 1999; Dart i wsp., 2001). Otrzymane tą metodą wielkości oznaczone są jako PP, HRxPP i TPR2, przy czym zakłada się, że PP jest proporcjonalne do SV, HRxPP jest proporcjonalne do CO, TPR2 jest proporcjonalne do  $MAP/HRxPP$  (Ryc. 12). W trzeciej metodzie wykorzystano wielkości obliczone przez program własny producenta Portapres (FMT Beatscope), są one oznaczone przez SV3, CO3 i TPR3.

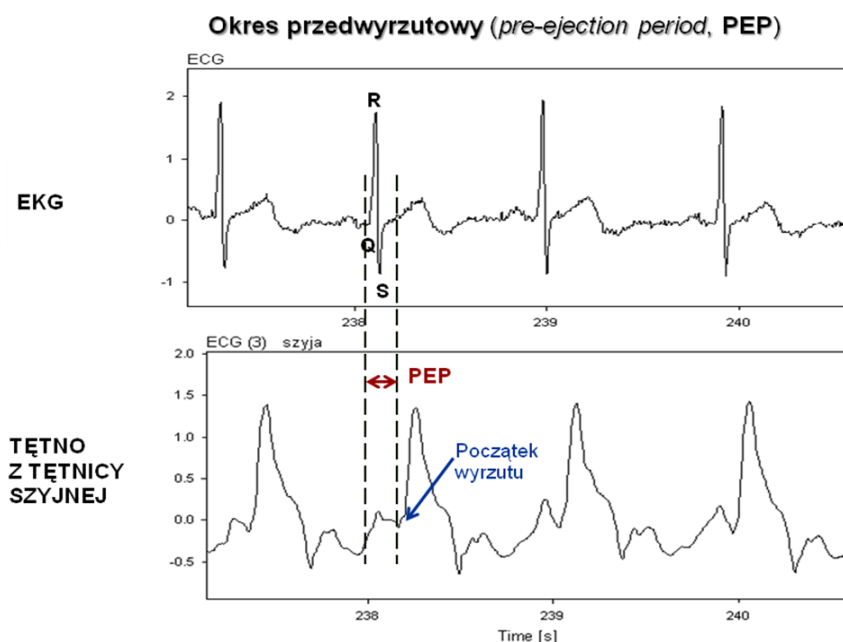


**Rycina 12.** Fragment przebiegu ciśnienia mierzonego na palcu (Portapres). W metodzie pierwszej objętość wyrzutowa (SV1) jest szacowana na podstawie pola pod krzywą przebiegu ciśnienia tętniczego. W metodzie drugiej objętość wyrzutowa (SV2) jest szacowana na podstawie ciśnienia tętna (PP).

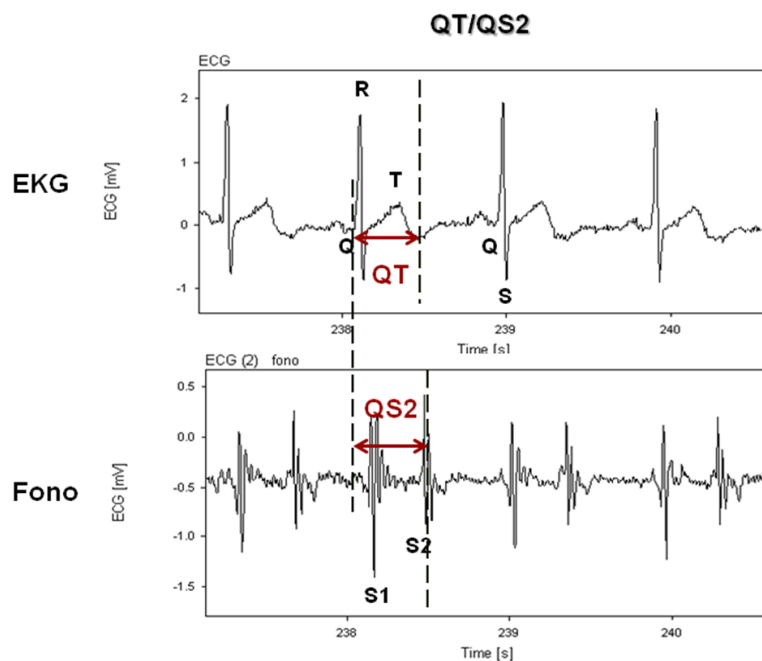
Zmienność rytmu serca (HRV) oraz zmienność ciśnienia tętniczego (BPV) oceniano metodą analizy widmowej. Przy użyciu tej analizy obliczono wskaźniki widmowe: składową HF reprezentującą udział wysokich częstotliwości (0,15 – 0,4 Hz) oraz składową LF reprezentującą niskie częstotliwości (0,04 – 0,15 Hz) w widmie HRV (HF i LF HRV) i w widmie BPV (HF i LF BPV).



Na podstawie sygnału tętna, sygnału fonokardiograficznego oraz EKG obliczono przy pomocy wspomnianego wyżej programu podokresy skurczu lewej komory serca oraz iloraz QT/QS2 (Ryc. 13 i 14).

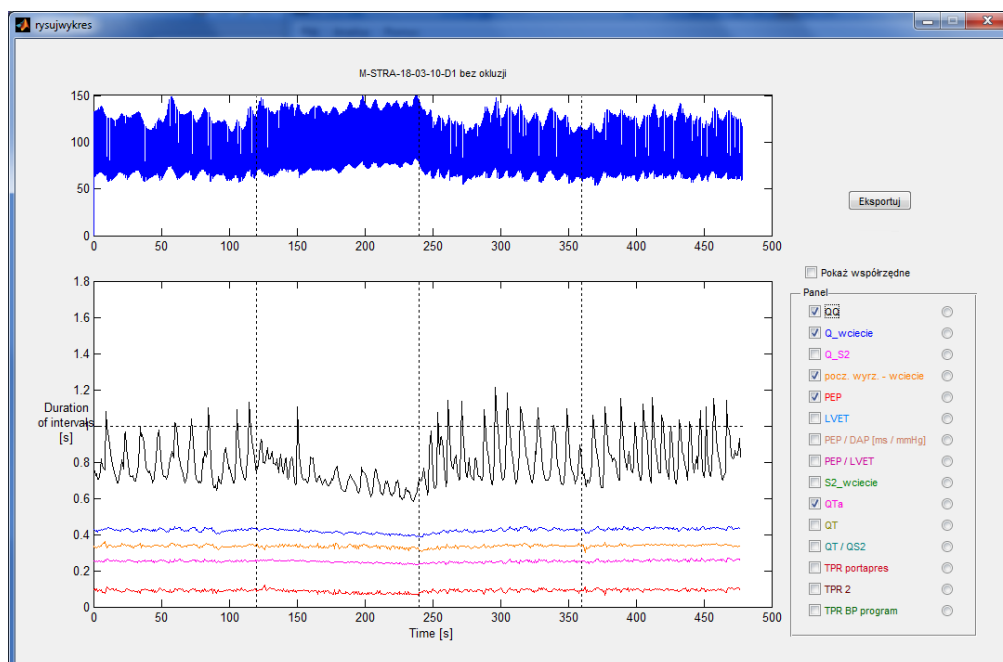


**Rycina 13.** Sposób wyznaczenia okresu przedwyrzutowego lewej komory serca – okres pomiędzy minimum załamka Q w EKG a początkiem wyrzutu krwi na krzywej tętna z tętnicy szyjnej.



**Rycina 14.** Sposób wyznaczenia odstępów QT i QS2. QT jest odstępem pomiędzy minimum załamka Q a końcem załamka T, a QS2 jest interwałem pomiędzy minimum załamka Q a drugim tonem serca (S2).

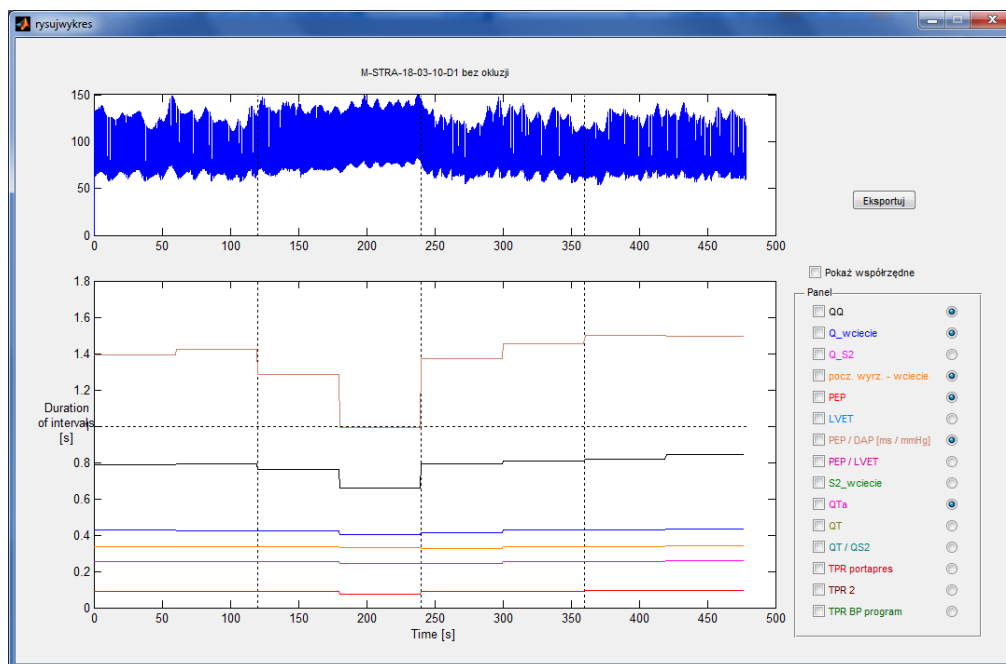
Na rycinie 15 przedstawiono widok ekranu ukazujący pełny przebieg zmian ciśnienia tętniczego z palca, odcinków QQ, podokresów skurczu i wybranych odcinków sygnału EKG w czasie testu I (bez okluzji). Linie pionowe oddzielają od siebie poszczególne fazy testu: spoczynek, HG, spoczynek bez niedokrwienia (pierwsza część spoczynku bez niedokrwienia odpowiada okresowi niedokrwienia powysiłkowego w teście II).



**Rycina 15.** Przebieg zmian ciśnienia tętniczego z palca (górną część ekranu), odcinków QQ, podokresów skurczu i wybranych odcinków sygnału EKG (dolną część ekranu) w teście I.

## 5.5 Analiza danych

Dla wszystkich parametrów obliczono średnie wartości dla każdej minuty doświadczenia w wyniku czego otrzymano 16 wartości dla każdego parametru, po 8 wartości dla każdego testu. Na rycinie 16 pokazany jest widok ekranu z zaznaczonymi wartościami średnimi dla kolejnych minut. Wartość średnia przedstawiona jest jako linia pozioma o długości odpowiadającej jednej minucie przebiegu.



**Rycina 16.** Przedstawienie wartości średnich z każdej z minut doświadczenia (test I). Linie poziome są średnimi minutowymi wartościami pokazanych na rycinie 14.

Niektóre dane zostały wystandaryzowane. Dotyczy to TPR1, TPR2, TPR3 oraz wskaźników zmienności rytmu serca i zmienności ciśnienia tętniczego. Standaryzacja polegała na podzieleniu wartości średnich uzyskanych z kolejnych minut testu I i II przez wartość średnią z pierwszej minuty testu I.

## 5.6 Analiza statystyczna

Zastosowano dwuczynnikową analizę wariancji z powtórzonymi pomiarami. Pierwszym czynnikiem była *pleć*, drugim był *czas*. Pierwszy czynnik był na dwóch poziomach (*kobiety i mężczyźni*), drugi na szesnastu poziomach odpowiadającym kolejnym minutom I a następnie II testu. Przyczyną łącznej analizy obu testów było to, że nie można było wprowadzić trzeciego czynnika czyli *kolejność testu*, ponieważ I i II test nie były jednakowe. Choć trzy etapy obu testów były identyczne, tj. spoczynek przed HG, HG oraz dwie ostatnie minuty spoczynku, to w I teście po HG w 5 i 6 min następował spoczynek, w II teście okluzja.

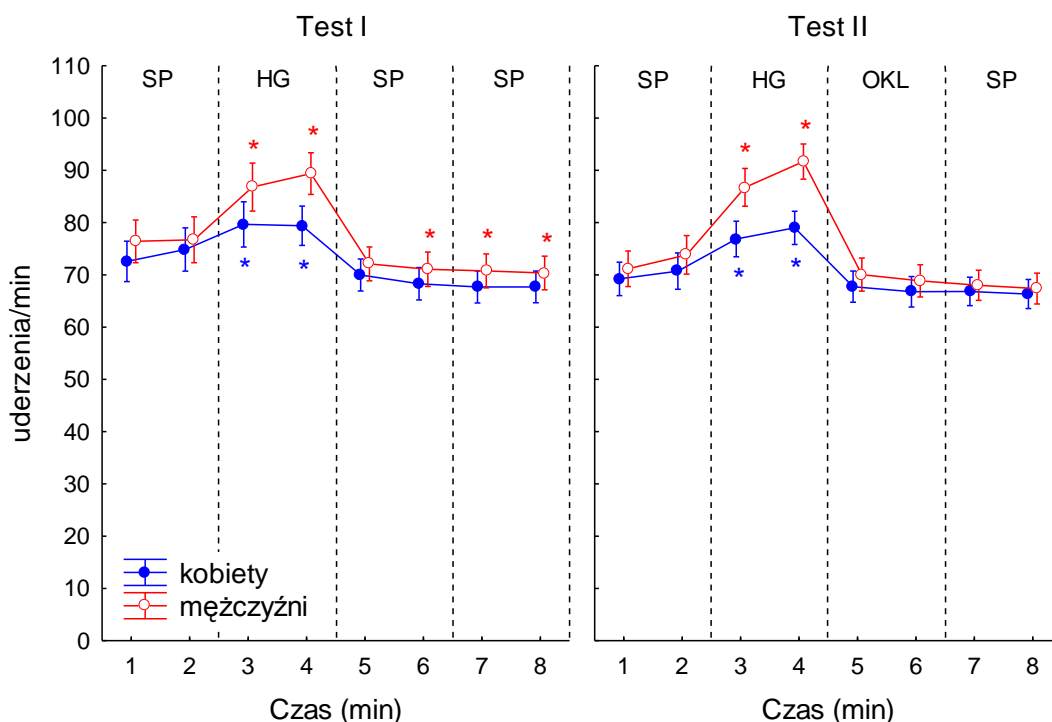
Analiza post-hoc wykonana została przy pomocy testu Newmana-Keulsa. Różnice pomiędzy średnimi przyjęto za istotne statystycznie przy poziomie ufności  $p < 0,05$ .

## 6. WYNIKI

### 6.1 Zmiany częstości skurczów serca i ciśnienia tętniczego

Analiza wariancji dla **rytmu serca** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(15, 480) = 54,993, p < 0,001$ ) oraz istotność interakcji pomiędzy czynnikami ( $F(15, 480) = 4,236, p < 0,001$ ) (Ryc. 17). Rytm serca rośnie w czasie HG, jego wartość jest istotnie wyższa w stosunku do wartości wyjściowej zarówno w pierwszej jak i drugiej minucie HG, istotny wzrost nastąpił zarówno u mężczyzn jak i u kobiet (1 min I test vs. 3 min I test,  $p < 0,01$ ; 1 min I test vs. 4 min I test,  $p < 0,01$  u kobiet; 1 min I test vs. 3 min I test,  $p < 0,001$ ; 1 min I test vs. 4 min I test,  $p < 0,001$  u mężczyzn). Wraz z zakończeniem wysiłku rytm serca wraca do wartości wyjściowych u kobiet, natomiast u mężczyzn rytm serca spada poniżej wartości wyjściowej (1 min I test vs. 6 min I test,  $p < 0,05$ ; 1 min I test vs. 7 min I test,  $p < 0,05$ ; 1 min I test vs. 8 min I test,  $p < 0,05$ ). W teście drugim tylko u mężczyzn wyjściowy rytm serca był niższy niż w teście pierwszym (1 min I test vs. 1 min II test,  $p < 0,05$ ) pozostałe wartości w odpowiadających sobie minutach porównywanych testów nie różniły się istotnie u kobiet i mężczyzn. Nie jest widoczny wpływ okluzji na ten parametr, gdyż wartości w 5 i 6 min I i w 5 i 6 min II testu są podobne. Choć wartości spoczynkowe jak i wartości szczytowe obserwowane podczas HG w obu testach są wyższe u mężczyzn w porównaniu z kobietami to różnice pomiędzy odpowiadającymi sobie średnimi nie są istotne statystycznie. Być może istotność interakcji pomiędzy czynnikami wynika stąd, że różnica w wartości HR w czasie HG pomiędzy kobietami a mężczyznami jest znacznie większa niż w okresach przed i powysiłkowych.

## Częstość skurczów serca (HR)

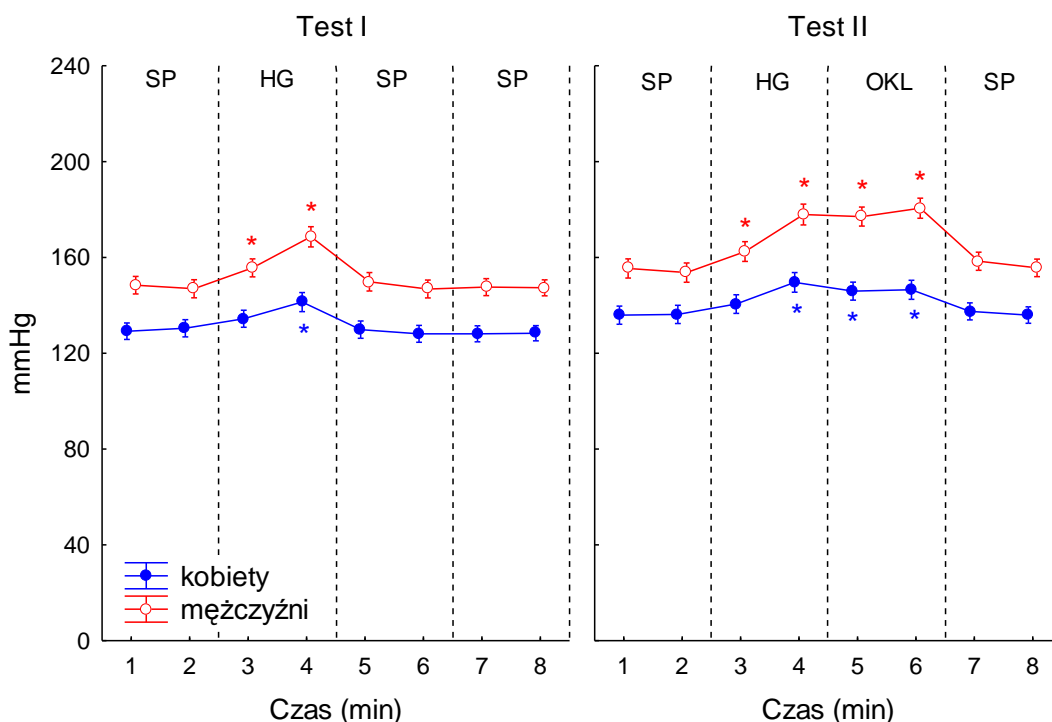


**Rycina 17.** Przebieg zmian częstości skurczów serca (HR) w czasie testu I (wysiłek statyczny polegający na zaciśnięciu ręki na dynamometrze ręcznym – HG) oraz testu II (HG i następująca po nim okluzja naczyń krwionośnych ramienia kończyny pracującej – OKL). W obu testach HG poprzedzony jest okresem spoczynku – SP. W teście I po HG następuje spoczynek, a w teście II spoczynek następuje po zakończeniu okluzji. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w pierwszej minucie danego testu; \* u mężczyzn, \* u kobiet. Na osi czasu zaznaczono punkty odnoszące się do uśrednionych wartości z kolejnych minut testu. Punkty te umieszczone są w połowie odcinka czasu (1 minuta) dla którego obliczona jest wartość średnia. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE.

Analiza wariancji dla **skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP)** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(15, 480) = 62,661, p < 0,001$ ), czynnika *pleć* ( $F(1, 32) = 21,034, p < 0,001$ ) oraz istotność interakcji pomiędzy czynnikami ( $F(15, 480) = 4,774, p < 0,001$ ) (Ryc. 18). Skurczowe ciśnienie tętnicze rośnie w czasie HG. Wzrost SBP jest widoczny już w pierwszej minucie HG, u kobiet w drugiej minucie HG staje się istotnie wyższy od wartości wyjściowej (1 min I test vs. 4 min I test,  $p < 0,001$ ), natomiast u mężczyzn SBP osiąga wartości istotnie wyższe od wyjściowych zarówno w pierwszej jak i w drugiej minucie HG (1 min I test vs. 3 min I test,  $p < 0,01$ ; 1 min I test vs. 4 min I test,  $p < 0,001$ ). Reakcja na HG w teście II nie różni się od reakcji w teście I. Wraz z zakończeniem wysiłku w I teście SBP

wraca do wartości wyjściowej zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. W II teście w czasie okluzji powysiłkowej utrzymuje się ono na podwyższonym poziomie u kobiet i u mężczyzn (1 min II test vs. 5 min II test,  $p < 0,001$ ; 1 min II test vs. 6 min II test,  $p < 0,001$ ). Po zakończeniu okluzji SBP wraca do wartości wyjściowych u obu płci. Wartości SBP w przebiegu trzeciej, czwartej i piątej minuty w teście I są wyższe u mężczyzn niż u kobiet ( $p < 0,05$ ). Wartości SBP w teście II (oprócz drugiej minuty) są istotnie wyższe u mężczyzn niż u kobiet ( $p < 0,05$ ). Wszystkie wartości SBP, oprócz minuty drugiej i trzeciej u kobiet oraz drugiej u mężczyzn, są wyższe w II teście niż w I teście ( $p < 0,05$ ). Przyrost ciśnienia w czasie HG oraz okluzji jest wyższy u mężczyzn niż u kobiet. W teście I średnie SBP w drugiej minucie HG w porównaniu do wyjściowego ciśnienia przyrosło o 12 mm Hg u kobiet, o 20 mm Hg u mężczyzn. W teście II u kobiet średnie SBP w drugiej minucie HG w porównaniu do wyjściowego ciśnienia przyrosło o 14 mm Hg, w drugiej minucie okluzji przyrost w stosunku do wartości wyjściowej był nieco mniejszy i wynosił 11 mm Hg, u mężczyzn średnie SBP przyrosło odpowiednio o 23 mm Hg w drugiej minucie HG oraz o 25 mm Hg w okluzji.

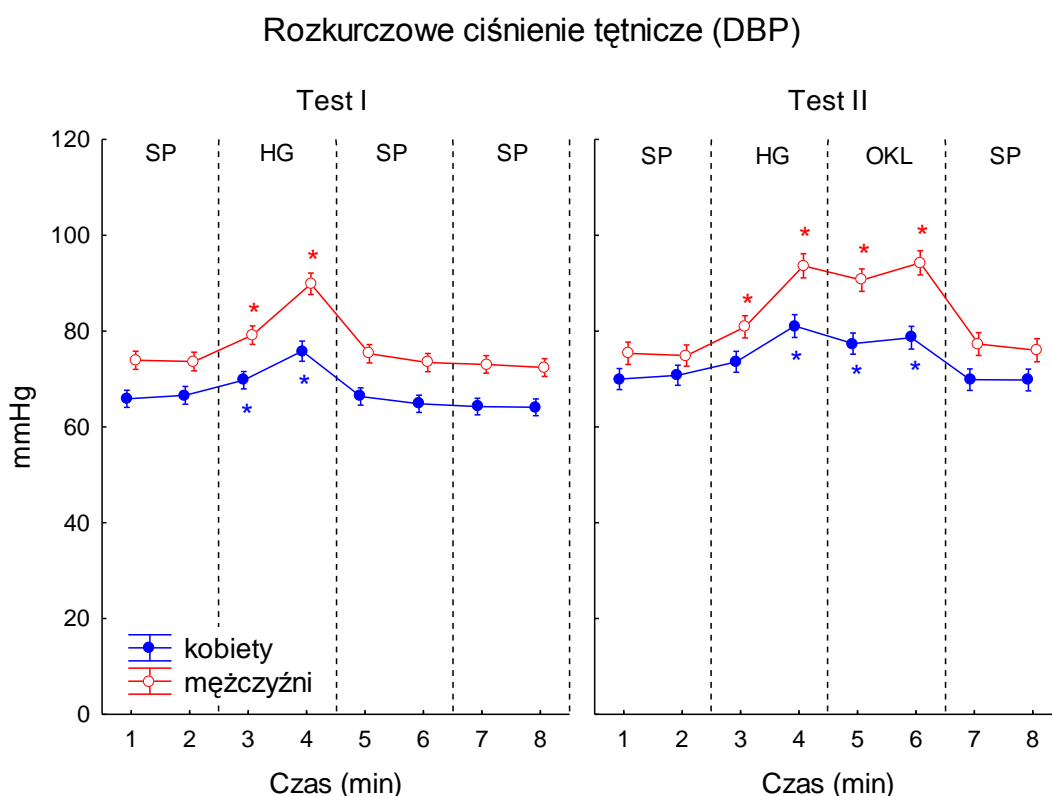
## Skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP)



**Rycina 18.** Przebieg zmian skurczowego ciśnienie tętniczego (SBP) w czasie testu I oraz testu II. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w pierwszej minucie danego testu; \* u mężczyzn, \* u kobiet. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

Analiza wariancji dla **rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP)** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(15, 480) = 101,954, p < 0,001$ ), czynnika *pleć* ( $F(1, 32) = 11,137, p < 0,001$ ) oraz istotność interakcji pomiędzy czynnikami ( $F(15, 480) = 6,247, p < 0,001$ ) (Ryc. 19). Rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP) rośnie w czasie HG (1 min test I vs. 3 min test I,  $p < 0,05$ ; 1 min test I vs. 4 min test I,  $p < 0,001$  u kobiet; 1 min test I vs. 3 min test I,  $p < 0,01$ , 1 min test I vs. 4 min test I,  $p < 0,001$  u mężczyzn). Po zakończeniu wysiłku DBP spada do wartości wyjściowych. Reakcja na HG w teście II jest podobna do reakcji w teście I (1 min test II vs. 4 min test II,  $p < 0,001$  u kobiet; 1 min test II vs. 3 min test II,  $p < 0,001$ , 1 min test II vs. 4 min test II,  $p < 0,001$  u mężczyzn). Okluzja powysiłkowa utrzymuje DBP na podwyższonym poziomie; pomimo nieznacznego spadku DBP w pierwszej minucie okluzji, w drugiej minucie parametr ten rośnie (1 min test II vs. 5 min test II,  $p < 0,001$ ; 1 min test II vs. 6 min test II,  $p < 0,001$  u kobiet i mężczyzn). W teście I oraz w teście II w drugiej minucie HG obserwowane są istotnie wyższe

wartości DBP u mężczyzn niż u kobiet ( $p < 0,001$ ). Ponadto w teście II różnice te obserwowane są również w okluzji ( $p < 0,01$ ). Wszystkie wartości DBP w teście II, oprócz minuty trzeciej, są istotnie wyższe niż w teście I u kobiet ( $p < 0,05$ ). U mężczyzn jest podobnie z tym, że istotność różnicy uzyskana jest od czwartej do siódmej minuty doświadczenia ( $p < 0,05$ ). Przyrost ciśnienia w czasie HG oraz okluzji jest wyższy u mężczyzn niż u kobiet (test I: średnie DBP w drugiej minucie HG w porównaniu do wyjściowego ciśnienia przyrosło o 10 mm Hg u kobiet, o 16 mm Hg u mężczyzn; test II: średnie DBP w drugiej minucie HG w porównaniu do wyjściowego ciśnienia przyrosło o 11 mm Hg, w drugiej minucie okluzji o 9 mm Hg u kobiet, u mężczyzn odpowiednio o 18 mm Hg w drugiej minucie HG oraz o 19 mm Hg w okluzji).



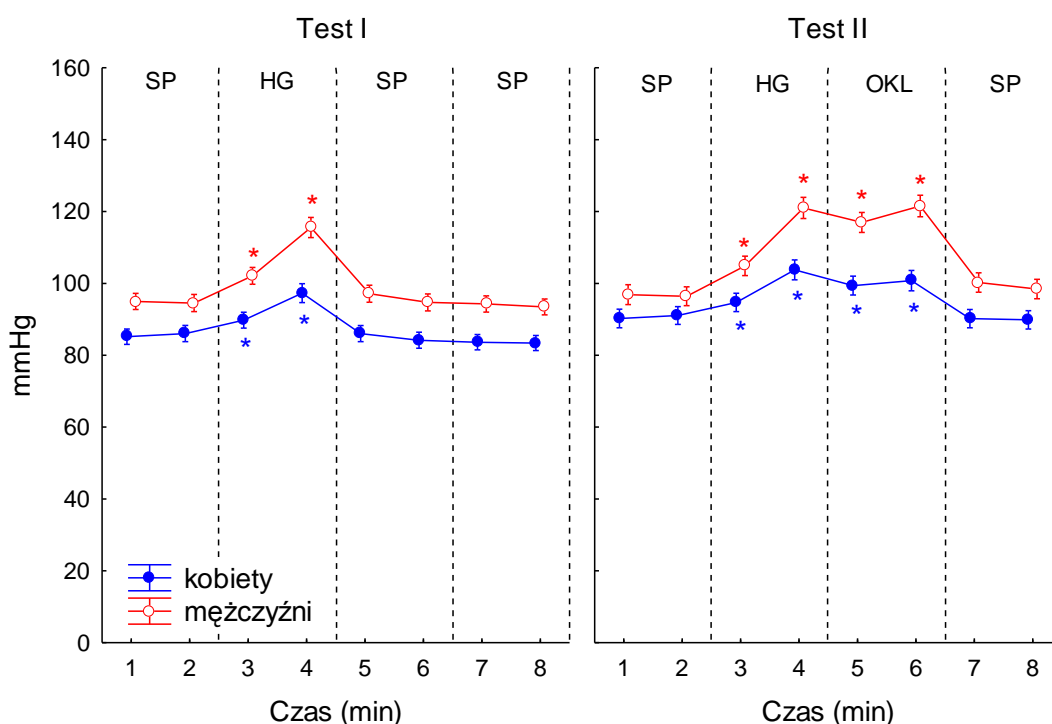
**Rycina 19.** Przebieg zmian rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) w czasie testu I oraz testu II. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w pierwszej minucie danego testu; \* u mężczyzn, \* u kobiet. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

Analiza wariancji dla **średniego ciśnienia tętniczego (MAP)** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(15, 480) = 114,632, p < 0,001$ ),



czynnika *pleć* ( $F(1, 32) = 13,172, p < 0,001$ ) oraz istotność interakcji pomiędzy czynnikami ( $F(15, 480) = 8,259, p < 0,001$ ) (Ryc. 20). Rozkurczowe ciśnienie tętnicze (MAP) rośnie w czasie HG (1 min test I vs. 3 min test I,  $p < 0,05$ ; 1 min test I vs. 4 min test I,  $p < 0,001$  u kobiet; 1 min test I vs. 3 min test I,  $p < 0,001$ , 1 min test I vs. 4 min test I,  $p < 0,001$  u mężczyzn). Po zakończeniu wysiłku MAP spada do wartości wyjściowych. Reakcja na HG w teście II nie różni się od reakcji w teście I u obu płci. Okluzja powysiłkowa utrzymuje MAP na podwyższonym poziomie; pomimo nieznacznego spadku MAP w pierwszej minucie okluzji, w drugiej minucie parametr ten rośnie (1 min test II vs. 5 min test II,  $p < 0,001$ ; 1 min test II vs. 6 min test II,  $p < 0,001$  u kobiet i mężczyzn). W teście I i II w drugiej minucie HG obserwowane są istotnie wyższe wartości MAP u mężczyzn niż u kobiet ( $p < 0,001$ ). Ponadto w teście II różnice te obserwowane są również w okluzji ( $p < 0,001$ ). U kobiet wszystkie wartości MAP w teście II są istotnie wyższe niż w teście I ( $p < 0,05$ ). U mężczyzn jest podobnie z tym, że istotność różnicy uzyskana jest od czwartej minuty doświadczenia ( $p < 0,05$ ). Przyrost ciśnienia w czasie HG oraz okluzji jest wyższy u mężczyzn niż u kobiet (test I: średnie MAP w drugiej minucie HG w porównaniu do wyjściowego ciśnienia przyrosło o 12 mm Hg u kobiet, o 21 mm Hg u mężczyzn; test II: średnie MAP w drugiej minucie HG w porównaniu do wyjściowego ciśnienia przyrosło o 14 mm Hg, w drugiej minucie okluzji o 11 mm Hg u kobiet, u mężczyzn odpowiednio o 24 mm Hg w drugiej minucie HG oraz o 25 mm Hg w okluzji).

## Średnie ciśnienie tętnicze (MAP)



**Rycina 20.** Przebieg zmian średniego ciśnienia tętniczego (MAP) w czasie testu I oraz testu II. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w pierwszej minucie danego testu; \* u mężczyzn, \* u kobiet. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

Zmiany ciśnienia rozkurczowego, a zatem i ciśnienia średniego, są bardzo podobne do zmian ciśnienia skurczowego.

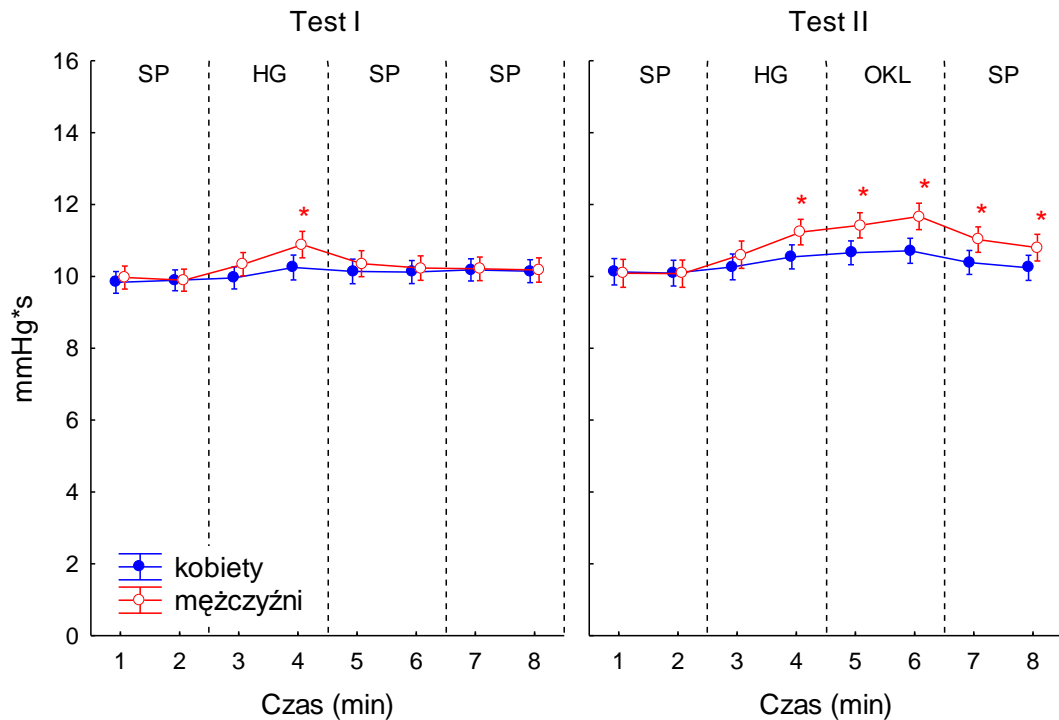
Wzrost ciśnienia tętniczego może być spowodowany przez wzrost pojemności minutowej serca lub/i przez wzrost całkowitego oporu naczyniowego.

Pojemność minutowa jest iloczynem objętości wyrzutowej i częstości skurczów serca. Zmiany częstości skurczów serca zostały już przedstawione. Objętość wyrzutowa serca jest w naszych badaniach wielkością oszacowaną na podstawie analizy ciągłego zapisu ciśnienia tętniczego. Najprostszym oszacowaniem tej wielkości jest ciśnienie tętna odzwierciedlające chwilowy wzrost objętości krwi w układzie tętniczym spowodowany wyrzutem krwi z lewej komory.

## 6.2 Zmiany hemodynamiczne obliczane na podstawie SV1 otrzymanej przy pomocy metody konturograficznej (SV1, CO1, TPR1)

Analiza wariancji dla **objętości wyrzutowej (SV1)** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(15, 480) = 19,719, p < 0,001$ ) oraz istotność interakcji pomiędzy czynnikami *czas* i *pleć* ( $F(15, 480) = 3,376, p < 0,001$ ) (Ryc. 21). Objętość wyrzutowa rośnie w czasie HG w teście I, zmiana ta jednak nie osiąga istotności statystycznej u kobiet, u mężczyzn wzrost SV1 jest istotny w drugiej minucie HG ( $p < 0,001$ ). Po zakończeniu wysiłku SV1 wraca do wartości wyjściowych u obu płci. Podobnie jak w teście I, w teście II w czasie HG SV1 rośnie osiągając istotność statystyczną jedynie u mężczyzn w drugiej minucie HG ( $p < 0,001$ ). W czasie okluzji wartość SV1 rośnie do poziomu jeszcze wyższego niż ten obserwowany w czasie wysiłku, lecz wzrost ten jest istotny jedynie u mężczyzn (1 min test II vs. 5 i 6 min II test,  $p < 0,001$ ). W spoczynku SV1 spada, jednak u mężczyzn w czasie dwóch minut od zakończenia okluzji powysiłkowej nie osiąga wartości wyjściowych (1 min II test vs. 7 i 8 min II test,  $p < 0,01$ ). Obserwuje się wyższe wartości SV1 w czasie okluzji w teście II niż w odpowiadającym mu okresie powysiłkowym w teście I u mężczyzn ( $p < 0,001$ ). Ponadto u mężczyzn SV1 pozostawało podwyższone w czasie dwóch minut okresu po zakończeniu okluzji w teście II w stosunku do analogicznego okresu w teście I ( $p < 0,05$ ).

## Objętość wyrzutowa (SV1)

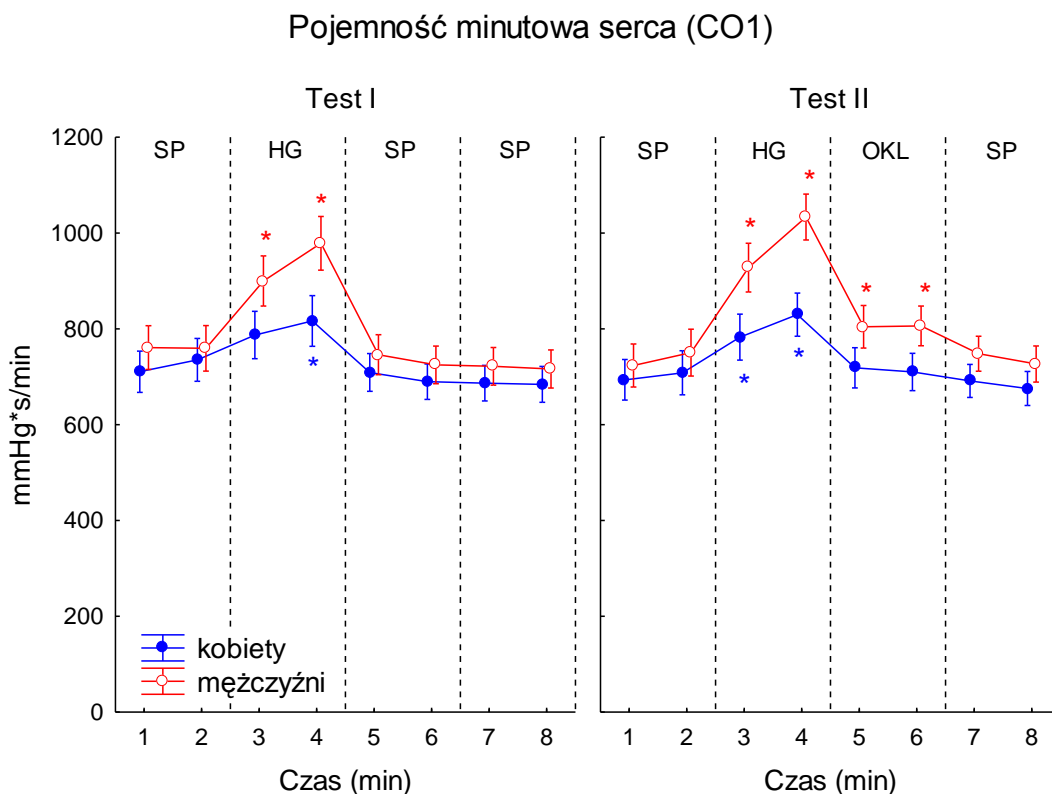


**Rycina 21.** Przebieg zmian objętości wyrzutowej (SV1) w czasie testu I oraz testu II. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w pierwszej minucie danego testu; \* u mężczyzn. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

Wyżej opisane zmiany HR i SV1 pozwalają na oszacowanie zmian pojemności minutowej (CO1).

Analiza wariancji dla **pojemności minutowej (CO1)** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(15, 480) = 42,0171, p < 0,001$ ) oraz istotność interakcji pomiędzy czynnikami *czas* i *pleć* ( $F(15, 480) = 5,5959, p < 0,001$ ) (Ryc. 22). Pojemność minutowa rośnie w czasie HG w teście I u obu płci (1 min test I vs. 4 min test I,  $p < 0,001$  u kobiet, 1 min test I vs. 3 min test I,  $p < 0,001$ ; 1 min test I vs. 4 min test I,  $p < 0,001$  u mężczyzn). Po zakończeniu wysiłku CO1 wraca do wartości wyjściowych u obu płci. Podobnie jak w teście I w teście II w czasie HG CO1 rośnie u obu płci (1 min test II vs. 3 min test II,  $p < 0,05$ ; 1 min test II vs. 4 min test II,  $p < 0,001$  u kobiet, 1 min test II vs. 3 min test II,  $p < 0,001$ ; 1 min test II vs. 4 min test II,  $p < 0,001$  u mężczyzn). W czasie niedokrwienia powysiłkowego wartość CO1 stopniowo wraca do wartości wyjściowych u kobiet, natomiast u mężczyzn spada, ale nie osiąga wartości wyjściowych i pozostaje na podwyższonym poziomie do

zakończenia okluzji (1 min test II vs. 5 min test II,  $p < 0,05$ ; 1 min test II vs. 6 min test II,  $p < 0,05$ ). Obserwuje się wyższe wartości CO1 w teście II w czasie drugiej minuty HG u mężczyzn w porównaniu z kobietami ( $p < 0,05$ ). CO1 wykazuje wyższe wartości w teście II niż w teście I u mężczyzn w czasie drugiej minuty HG ( $p < 0,05$ ) oraz w czasie pierwszej minuty okluzji w porównaniu z analogicznym okresem w teście I ( $p < 0,05$ ).



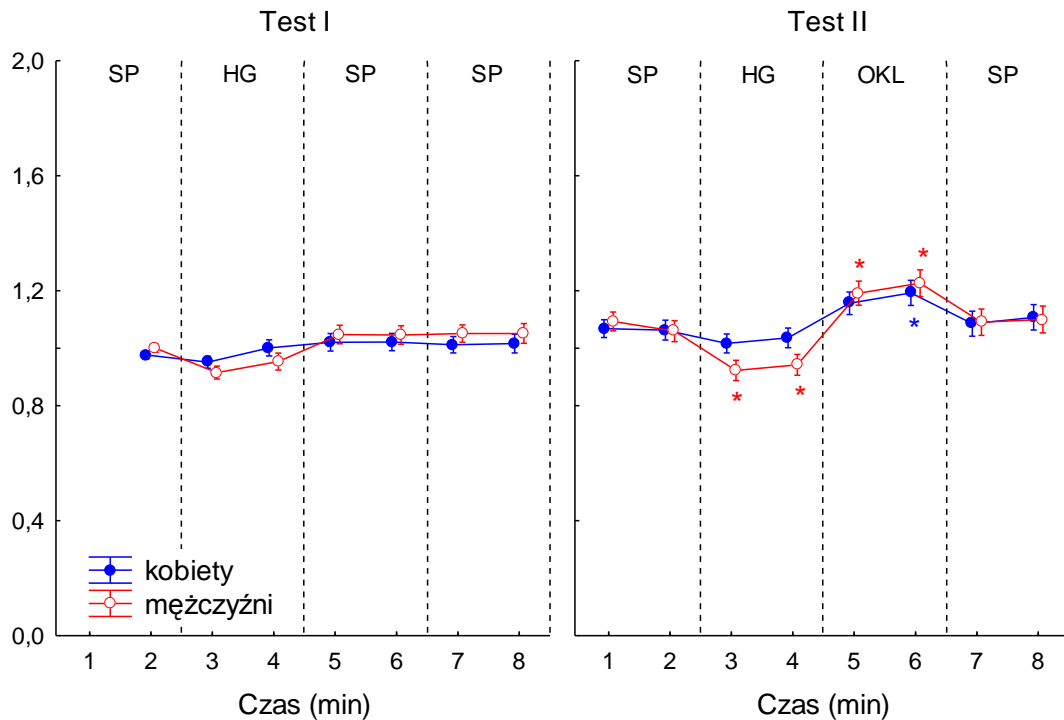
**Rycina 22.** Przebieg zmian pojemności minutowej serca (CO1) w czasie testu I oraz testu II. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w pierwszej minucie danego testu; \* u mężczyzn, \* u kobiet. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

Porównując wykresy zmian CO1, SV1 i HR widoczne jest większe podobieństwo pomiędzy zmianami CO1 i HR aniżeli pomiędzy zmianami CO1 i SV1. Pozwala to przypuszczać, że głównym czynnikiem determinującym zmiany CO1 jest rytm serca. W szczególności w okresie okluzji CO1 u kobiet jest bardzo zbliżona do wartości spoczynkowej a u mężczyzn wartość ta jest podwyższona, ale jest zdecydowanie niższa od wartości obserwowanej podczas HG. Taki obraz zmian CO1 powoduje widoczne na rycinie 23 zmiany TPR1.

Analiza wariancji dla **całkowitego oporu obwodowego (TPR1)** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(14, 448) = 22,634, p < 0,001$ ) oraz istotność interakcji pomiędzy czynnikami *czas* i *pleć* ( $F(14, 448) = 2,045, p < 0,05$ ) (Ryc. 23). TPR1 w teście I w czasie wysiłku obniża swoją wartość u kobiet i u mężczyzn, jednak spadek ten nie osiąga istotności statystycznej. W teście II, jedynie u mężczyzn w czasie HG spadek ten jest istotny (2 min test II vs. 3 min test II,  $p < 0,01$ ; 2 min test II vs. 4 min test II,  $p < 0,01$ ). Okluzja powoduje znaczny wzrost tego parametru, TPR1 rośnie powyżej wartości wyjściowych u obu płci (2 min test II vs. 6 min test II,  $p < 0,01$  u kobiet, 2 min test II vs. 5 min test II,  $p < 0,01$ ; 2 min test II vs. 6 min test II,  $p < 0,001$  u mężczyzn). Obserwuje się także wyższe wartości TPR1 w czasie dwóch minut okluzji (piąta oraz szósta minuta) w teście II w porównaniu do testu I w czasie analogicznego okresu u kobiet ( $p < 0,01$ ) i u mężczyzn ( $p < 0,001$ ).

Podsumowując, obserwuje się dwa istotne zjawiska: istotny statystycznie wzrost TPR1 u obu płci oraz tendencje do spadku TPR1 w czasie HG, przy czym spadek ten jest wyraźnie zaznaczony u mężczyzn i tylko u nich staje się statystycznie istotny w II teście.

## Całkowity opór obwodowy (TPR1)



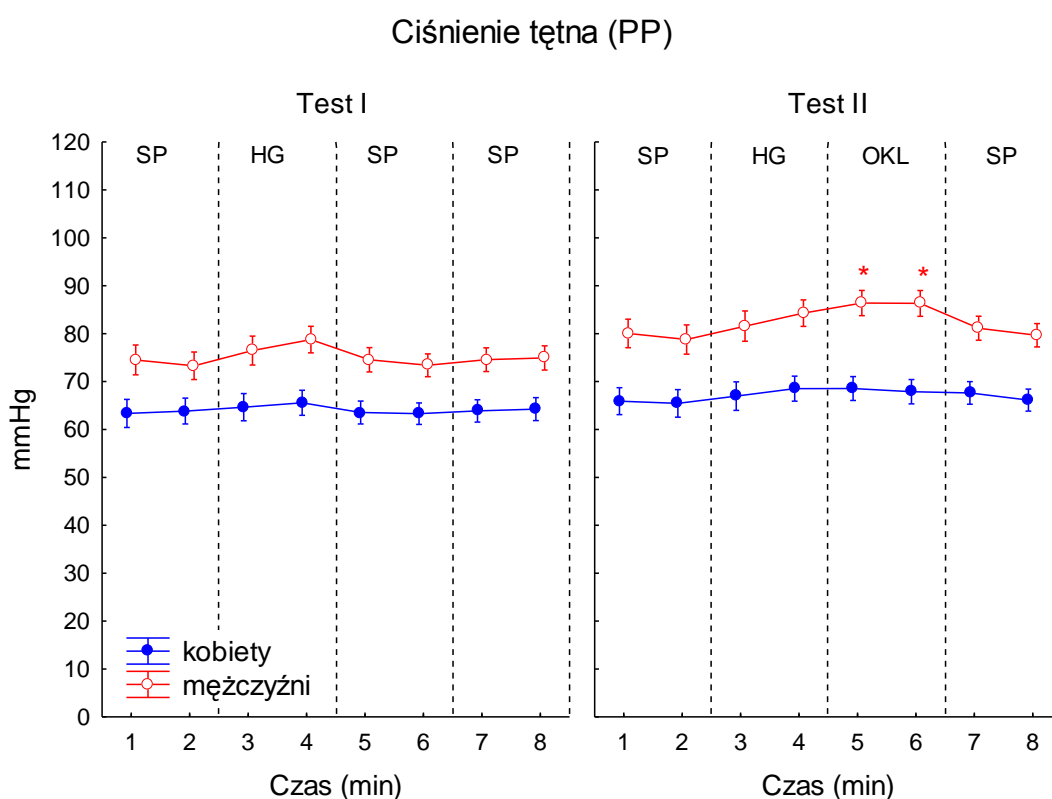
**Rycina 23.** Przebieg zmian całkowitego oporu obwodowego (TPR1) w czasie testu I oraz testu II. Wartości podane są w jednostkach względnych. Dla każdego badanego uśrednione wartości dla poszczególnych minut testu zostały podzielone przez wartość średnią z pierwszej minuty testu I. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w drugiej minucie danego testu; \* u mężczyzn, \* u kobiet. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

### 6.3 Zmiany hemodynamiczne obliczane na podstawie ciśnienia tętna (PP, HRxPP, TPR2)

Zmiany ciśnienia tętna były podobne do wyżej opisanych zmian SV1 a ponadto pojawił się efekt czynnika *pleć*. Analiza wariancji dla **ciśnienia tętna (PP)** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(15, 480) = 13,907, p < 0,001$ ), czynnika *pleć* ( $F(1, 32) = 14,584, p < 0,001$ ) oraz istotność interakcji pomiędzy czynnikami ( $F(15, 480) = 2,502, p < 0,01$ ) (Ryc. 24). Ciśnienie tętna praktycznie nie zmienia się u kobiet w czasie HG w teście I, natomiast u mężczyzn lekko rośnie, jednak zmiana ta nie osiąga statystycznej istotności. Po zakończeniu wysiłku w teście I PP nadal pozostaje bez zmian u kobiet, u mężczyzn spada do wartości wyjściowych. Reakcja na HG w teście II nie różni się od reakcji w teście I. Okluzja powysiłkowa utrzymuje PP na podwyższonym poziomie u mężczyzn, poziom ten

jest nawet wyższy niż w czasie wysiłku (1 min test II vs. 5 min test II,  $p < 0,01$ ; 1 min test II vs. 6 min test II,  $p < 0,01$ ). Na skutek braku istotnych zmian w przebiegu zmian PP u kobiet, wszystkie wartości PP w teście II, oprócz drugiej, siódmej i ósmej minuty, są niższe niż u mężczyzn ( $p < 0,05$ ). Podobnie jest w teście I, jednak różnica ta nie osiąga statystycznej istotności.

Podsumowując, ciśnienie tętna nie wzrastało istotnie u kobiet ani w okresie wysiłku ani w czasie okluzji powysiłkowej. U mężczyzn HG powodował nieistotny statystycznie wzrost ciśnienia tętna w obu testach, a okluzja powysiłkowa zwiększała jeszcze bardziej to ciśnienie.



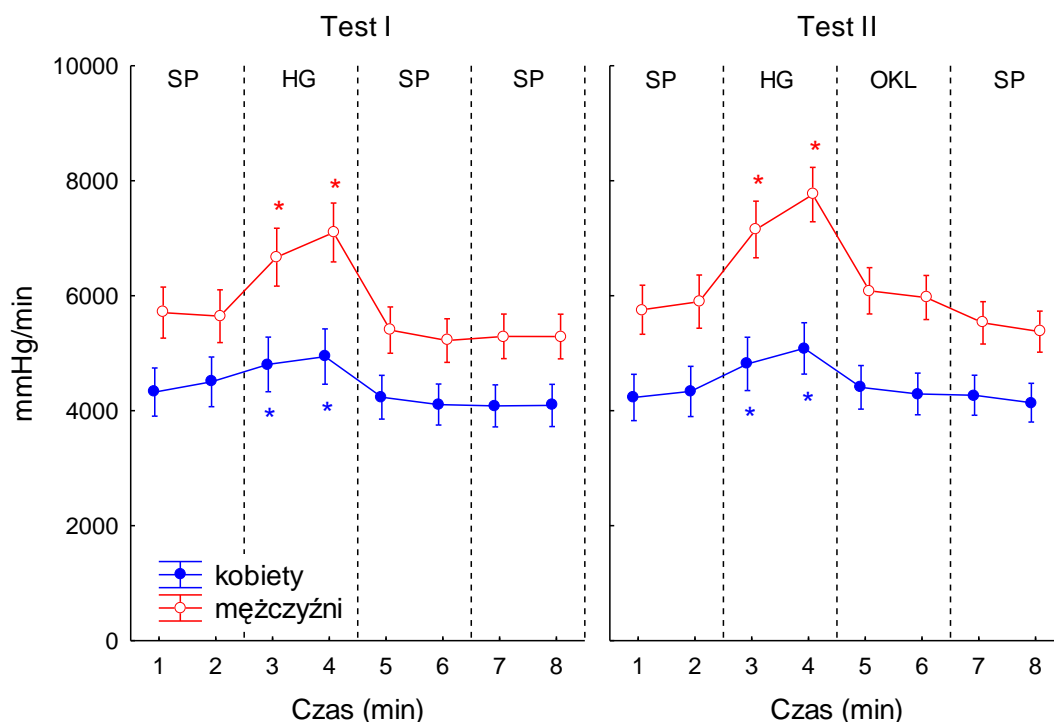
**Rycina 24.** Przebieg zmian ciśnienia tętna (PP) w czasie testu I oraz testu II. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w pierwszej minucie danego testu; \* u mężczyzn. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

U mężczyzn, w porównaniu do kobiet, wartość iloczynu HRxPP jest wyższa w przeciągu całego przebiegu doświadczenia, ponadto wzrost tego iloczynu w czasie HG jest również większy. Wynika to z faktu, że wartości PP są istotnie wyższe dla mężczyzn, a ponadto w czasie HG obserwujemy u nich silniejszy wzrost HR.



Analiza wariancji dla **iloczynu HRxPP** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(15, 480) = 38,3958, p < 0,001$ ), czynnika *pleć* ( $F(1, 32) = 7,7080, p < 0,01$ ) oraz istotność interakcji pomiędzy czynnikami *czas* i *pleć* ( $F(15, 480) = 7,2466, p < 0,001$ ) (Ryc. 25). Iloczyn HRxPP rośnie istotnie w czasie HG w teście I u mężczyzn i u kobiet (1 min test I vs. 3 min test I,  $p > 0,05$ ; 1 min test I vs. 4 min test I,  $p > 0,01$  u kobiet, 1 min test I vs. 3 min test I,  $p > 0,001$ ; 1 min test I vs. 4 min test I,  $p > 0,001$  u mężczyzn). Po zakończeniu wysiłku HRxPP spada poniżej poziomu wartości wyjściowych u obu płci. Podobnie jak w teście I w teście II w czasie HG HRxPP rośnie (1 min test II vs. 3 min test II,  $p > 0,05$ ; 1 min test II vs. 4 min test II,  $p > 0,001$  u kobiet, 1 min test II vs. 3 min test II,  $p > 0,001$ ; 1 min test II vs. 4 min test II,  $p > 0,001$  u mężczyzn). W czasie okluzji wartość HRxPP wraca do wartości wyjściowych, jednak nie w takim stopniu jak w przypadku testu I. Obserwuje się wyższe wartości HRxPP u mężczyzn niż u kobiet w czasie HG w teście II ( $p > 0,05$ ). Ponadto u mężczyzn istotnie wyższe wartości występują w teście II w porównaniu z testem I w HG ( $p > 0,05$ ) oraz w czasie piątej i szóstej minucie testu, kiedy to w teście I występuje spoczynek, a w teście II okluzja ( $p > 0,01$ ).

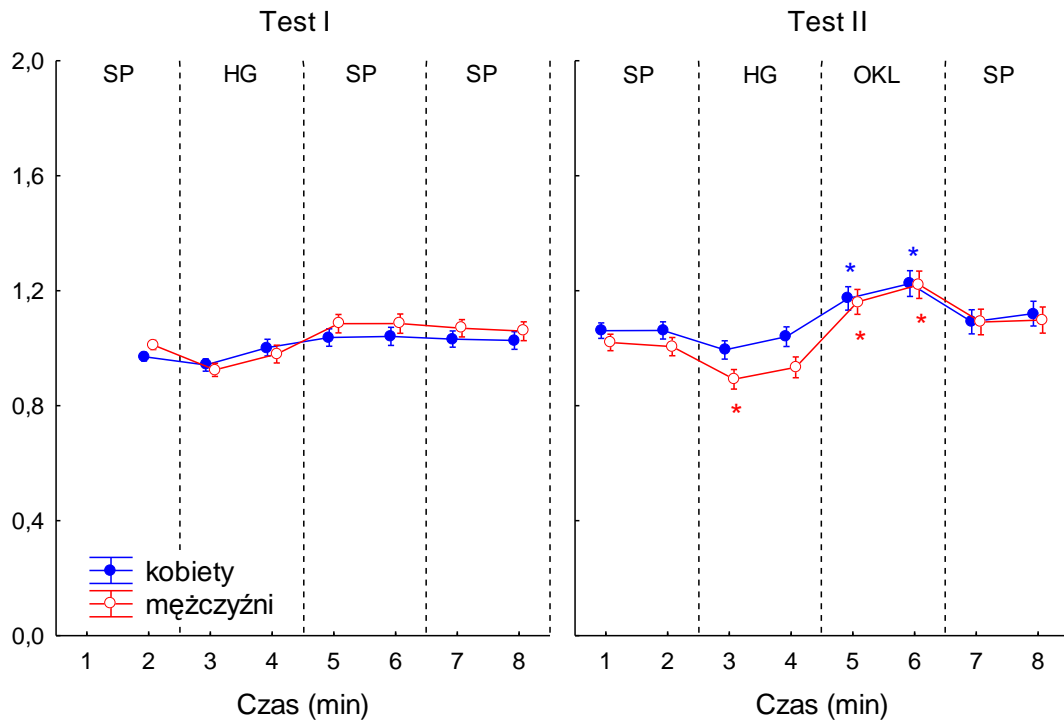
## HRxPP



**Rycina 25.** Przebieg zmian iloczynu HRxPP w czasie testu I oraz testu II. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w pierwszej minucie danego testu; \* u mężczyzn, \* u kobiet. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

Analiza wariancji dla **całkowitego oporu obwodowego (TPR2)** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(14, 448) = 22,261$ ,  $p < 0,001$ ) oraz istotność interakcji pomiędzy czynnikami *czas* i *pleć* ( $F(14, 448) = 2,233$ ,  $p < 0,01$ ) (Ryc. 26). TPR2 w teście I w czasie wysiłku obniża swoją wartość u kobiet i u mężczyzn, jednak spadek ten nie osiąga istotności statystycznej. Podobnie jest w teście II w czasie HG, jedynie u mężczyzn w pierwszej minucie HG spadek ten jest istotny (2 min test II vs. 3 min test II,  $p < 0,05$ ). Okluzja powoduje znaczny wzrost tego parametru, TPR2 rośnie powyżej wartości wyjściowych (2 min test II vs. 5 min test II,  $p < 0,05$ ; 2 min test II vs. 6 min test II,  $p < 0,001$  u kobiet, 2 min test II vs. 5 min test II,  $p < 0,001$ ; 2 min test II vs. 6 min test II,  $p < 0,001$  u mężczyzn). Obserwuje się także wyższe wartości TPR2 w czasie dwóch minut okluzji (5 i 6 min) w teście II w porównaniu do testu I u kobiet ( $p < 0,01$ ) oraz w czasie szóstej minuty u mężczyzn ( $p < 0,01$ ).

## Całkowity opór obwodowy (TPR2)



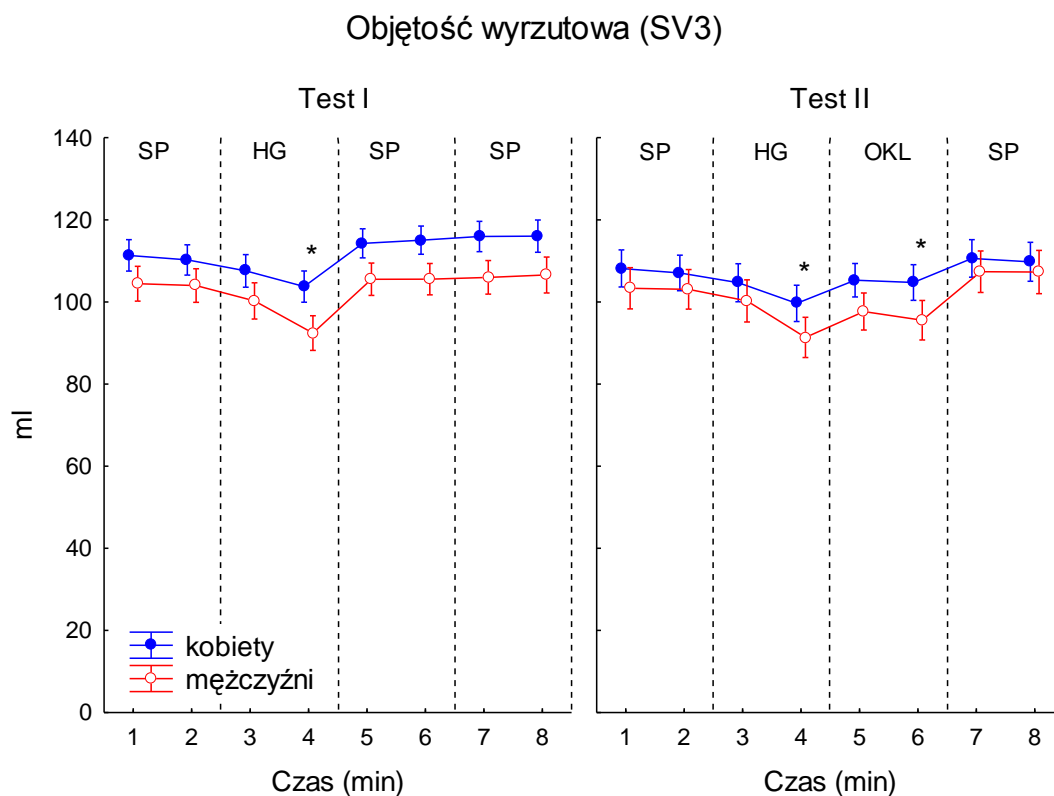
**Rycina 26.** Przebieg zmian całkowitego oporu obwodowego (TPR2) w czasie testu I oraz testu II. Wartości podane są w jednostkach względnych. Dla każdego badanego uśrednione wartości dla poszczególnych minut testu zostały podzielone przez wartość średnią z pierwszej minuty testu I. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w drugiej minucie danego testu; \* u mężczyzn, \* u kobiet. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

### 6.4 Zmiany hemodynamiczne obliczane na podstawie SV3 otrzymanej z sygnału ciągłego zapisu ciśnienia tętniczego z wykorzystaniem modelu układu krążenia ModelFlow (SV3, CO3, TPR3)

Analiza wariancji dla wyników z Portapresu była pomniejszona o pięć osób ze względu na brak możliwości odczytania danych z tego urządzenia.

Analiza wariancji dla **objętości wyrzutowej (SV3)** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(15, 405) = 19,562, p < 0,001$ ) brak istotności efektu głównego czynnika *pleć* oraz brak istotności interakcji pomiędzy czynnikami (Ryc. 27). Objętość wyrzutowa spada w czasie HG w teście I, zmiana ta jednak osiąga istotność statystyczną w drugiej minucie HG ( $p < 0,001$ ). Po zakończeniu wysiłku SV3 wraca do wartości wyjściowych. Reakcja na HG w teście II nie różni się od reakcji w teście I. W czasie okluzji wartość SV3 utrzymuje się na obniżonym

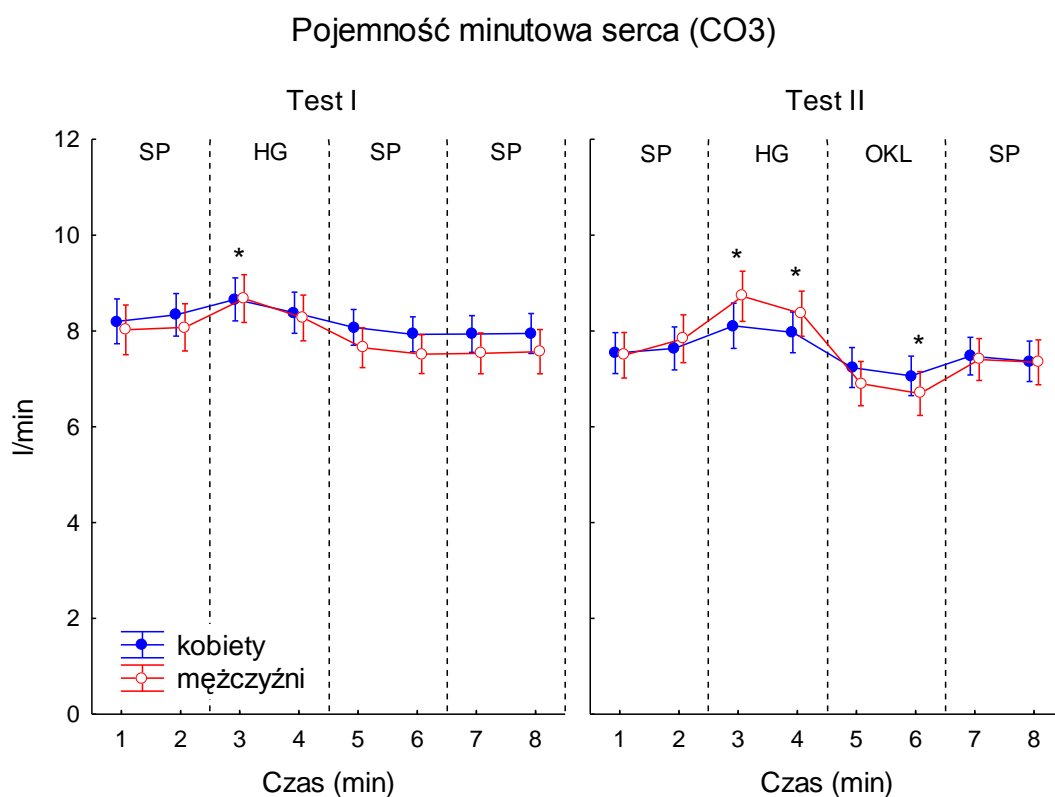
poziomie, przy czym istotność zmiany uzyskiwana jest w drugiej minucie jej trwania ( $p < 0,01$ ). W spoczynku SV3 wraca do wartości wyjściowych. Obserwuje się wyższe wartości SV3 w teście I niż w teście II w czasie okluzji ( $p < 0,001$ ).



**Rycina 27.** Przebieg zmian objętości wyrzutowej (SV3) w czasie testu I oraz testu II. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w pierwszej minucie danego testu; \* łącznie u mężczyzn i u kobiet. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

Analiza wariancji dla **pojemności minutowej (CO3)** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(15, 405) = 13,8162, p < 0,001$ ), brak istotności efektu głównego czynnika *pleć* oraz brak interakcji pomiędzy czynnikami (Ryc. 28). Pojemność minutowa CO3 rośnie wraz z rozpoczęciem wysiłku w teście I (1 min test I vs. 3 min test I,  $p < 0,05$ ). Po zakończeniu wysiłku spada osiągając niższe wartości od wartości spoczynkowych. Podobnie jak w teście I w teście II w czasie HG parametr ten rośnie (1 min test II vs. 3 min test II,  $p < 0,001$ ; 1 min test II vs. 4 min test II,  $p < 0,05$ ), zaś w czasie okluzji powysiłkowej CO3 spada znacznie poniżej wartości wyjściowych (1 min test II vs. 6 min test II,  $p < 0,01$ ), po czym w spoczynku rośnie osiągając wartości zbliżone do wyjściowych. Obserwuje się

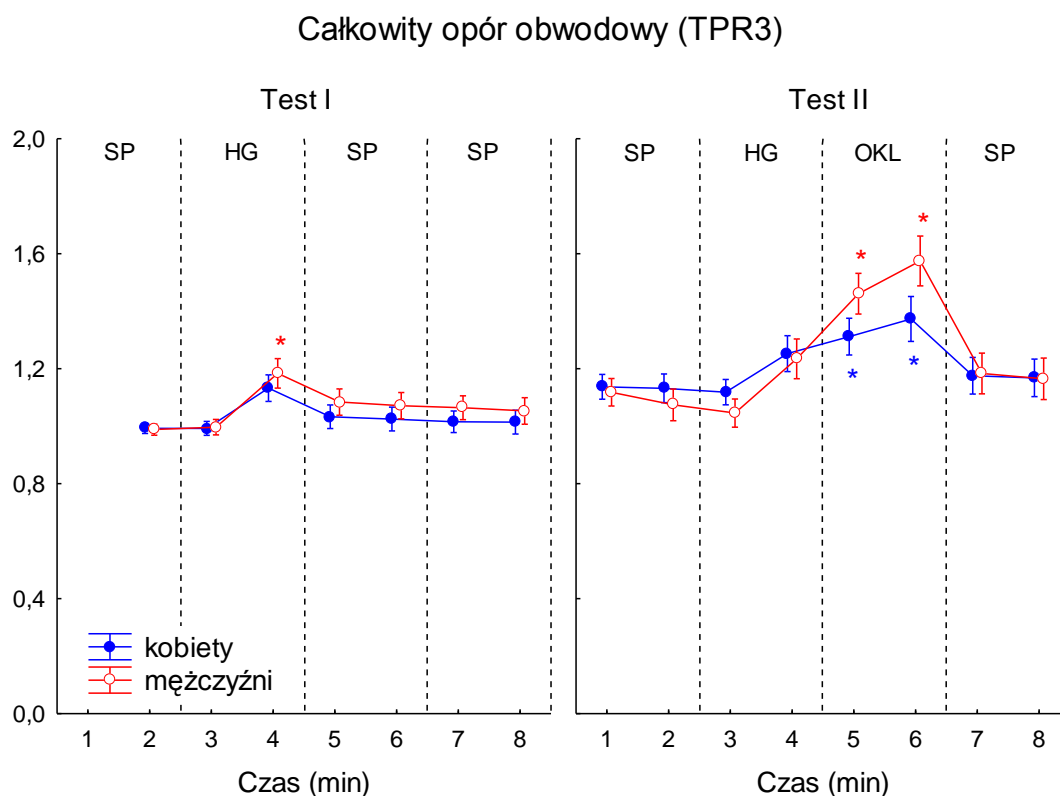
istotnie wyższe wartości wyjściowe w teście I w porównaniu z testem II w pierwszej minucie ( $p < 0,05$ ) oraz w piątej i szóstej minucie testu ( $p < 0,001$ ).



**Rycina 28.** Przebieg zmian pojemności minutowej serca (CO<sub>3</sub>) w czasie testu I oraz testu II. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w pierwszej minucie danego testu; \* łącznie u mężczyzn i u kobiet. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

Analiza wariancji dla **całkowitego oporu obwodowego (TPR<sub>3</sub>)** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(14, 378) = 32,127, p < 0,001$ ) oraz istotność interakcji pomiędzy czynnikami *czas* i *pleć* ( $F(14, 378) = 2,128, p < 0,05$ ) (Ryc. 29). TPR<sub>3</sub> w teście I w czasie wysiłku rośnie u kobiet i u mężczyzn, jednak wzrost ten osiąga istotność statystyczną jedynie u mężczyzn w drugiej minucie HG (2 min test I vs. 4 min test I,  $p < 0,05$ ). Podobnie jak w teście I w czasie HG, w teście II widoczny jest wzrost TPR<sub>3</sub> jednak zmiana ta nie osiąga statystycznej istotności. Okluzja powoduje znaczny wzrost tego parametru, TPR<sub>3</sub> rośnie zdecydowanie powyżej wartości wyjściowych (2 min test II vs. 5 min test II,  $p < 0,05$ ; 2 min test II vs. 6 min test II,  $p < 0,001$  u kobiet, 2 min test II vs. 5 min test II,  $p < 0,001$ ; 2 min test II vs. 6 min test II,  $p < 0,001$  u mężczyzn). Po okluzji TPR<sub>3</sub> wraca do wartości

wyjściowych. Istotnie wyższe wartości tego parametru obserwuje się w szóstej minucie testu II u mężczyzn w porównaniu do wartości TPR3 u kobiet ( $p < 0,05$ ). Obserwuje się także wyższe wartości TPR3 w czasie okluzji u kobiet i u mężczyzn w porównaniu do tych samych minut testu I ( $p < 0,001$ ).

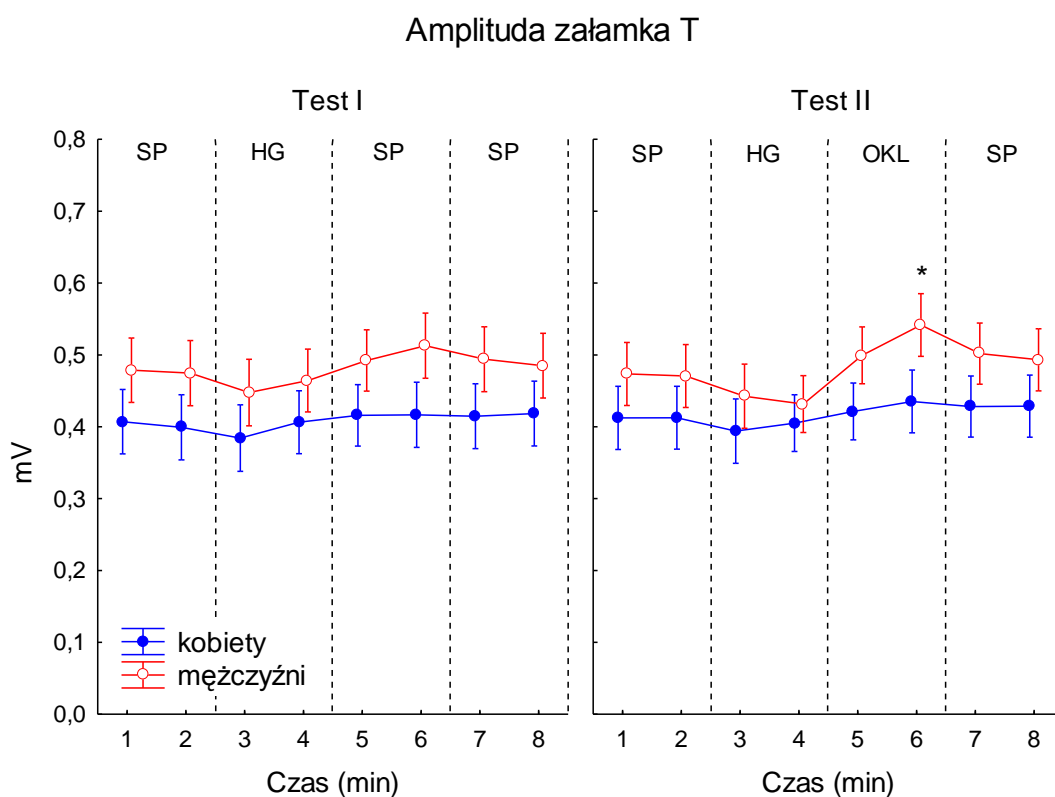


**Rycina 29.** Przebieg zmian całkowitego oporu obwodowego (TPR3) w czasie testu I oraz testu II. Wartości podane są w jednostkach względnych. Dla każdego badanego uśrednione wartości dla poszczególnych minut testu zostały podzielone przez wartość średnią z pierwszej minuty testu I. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w drugiej minucie danego testu; \* u mężczyzn, \* u kobiet. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

### 6.5 Zmiany amplitudy załamka T

Analiza wariancji dla **amplitudy załamka T** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(15, 450) = 6,2877, p < 0,001$ ), brak istotności efektu głównego czynnika *pleć* oraz brak interakcji pomiędzy czynnikami (Ryc. 30). W czasie wysiłku obserwuje się niewielki spadek tego parametru, który nie osiąga istotności statystycznej w teście I oraz w teście II. Po wysiłku amplituda załamka T

wraca do wartości wyjściowych. Okluzja powoduje wzrost tego parametru (1 min test II vs. 6 min test II,  $p < 0,01$ ).

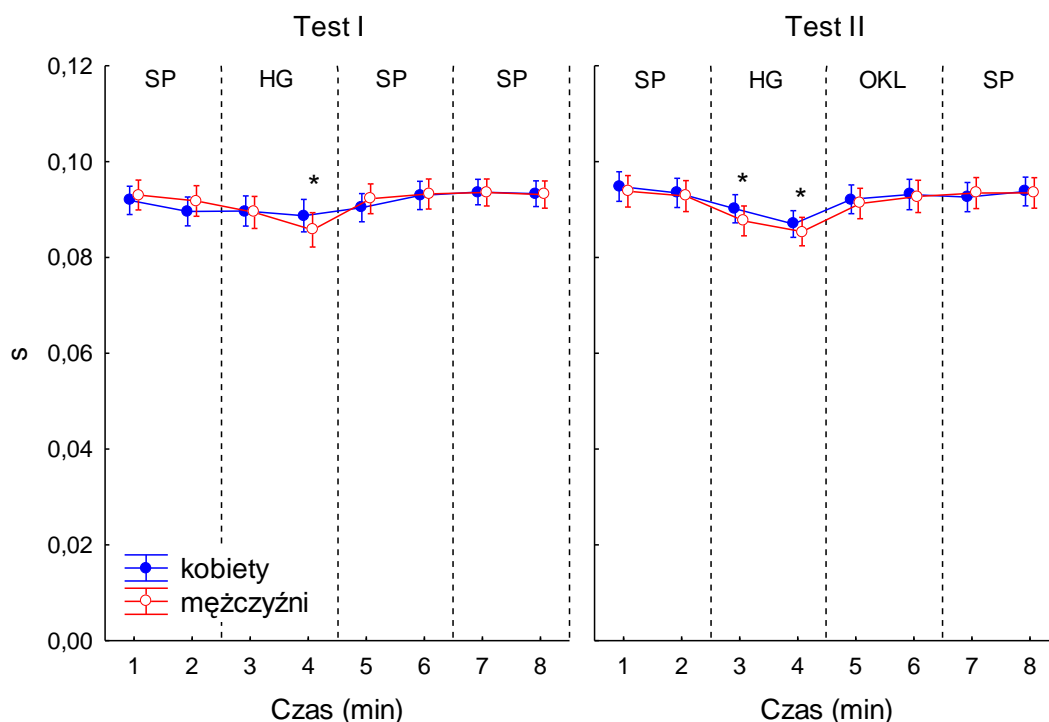


**Rycina 30.** Przebieg zmian amplitudy załamka T w czasie testu I oraz testu II. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w pierwszej minucie danego testu; \* łącznie u mężczyzn i u kobiet. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

### 6.6 Zmiany okresu przedwyrzutowego (PEP)

Analiza wariancji dla **okresu przedwyrzutowego (PEP)** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(15, 480) = 6,111$ ,  $p < 0,001$ ), brak istotności efektu głównego czynnika *pleć* oraz brak interakcji pomiędzy czynnikami (Ryc. 31). Wysiłek izometryczny powoduje skracanie się PEP zarówno w teście I (1 min test I vs. 4 min test I,  $p < 0,01$ ) jak i w teście II (1 min test II vs. 3 min test II,  $p < 0,01$ ; 1 min test II vs. 4 min test II,  $p < 0,001$ ). Po wysiłku PEP wraca do wartości wyjściowych. Nie obserwuje się wpływu okluzji na ten parametr.

## Okres przedwyrzutowy (PEP)



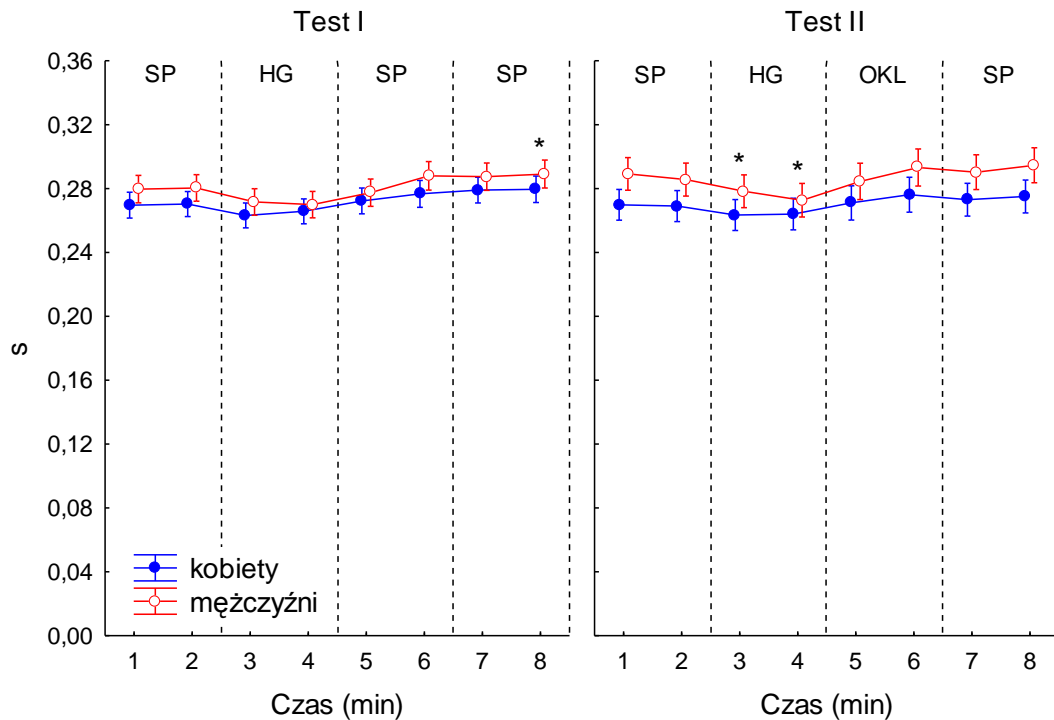
**Rycina 31.** Przebieg zmian okresu przedwyrzutowego (PEP) w czasie testu I oraz testu II. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w pierwszej minucie danego testu; \* łącznie u mężczyzn i u kobiet. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

### 6.7 Zmiany czasu wyrzutu krwi z lewej komory serca (LVET)

Analiza wariancji dla **czasu wyrzutu krwi z lewej komory (LVET)** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(15, 480) = 9,482, p < 0,001$ ), brak istotności efektu głównego czynnika *pleć* oraz brak istotności interakcji pomiędzy czynnikami (Ryc. 32). Obserwuje się nieistotny statystycznie spadek w czasie HG w teście I oraz istotny wzrost tego parametru w czasie spoczynku (1 min test I vs. 8 min test I,  $p < 0,05$ ). W czasie HG w teście II obserwuje się spadek LVET (1 min test II vs. 3 min test II,  $p < 0,05$ ; 1 min test II vs. 4 min test II,  $p < 0,01$ ) następnie wraca do wartości wyjściowych po czym rośnie w spoczynku.



## Czas wyrzutu lewej komory serca (LVET)

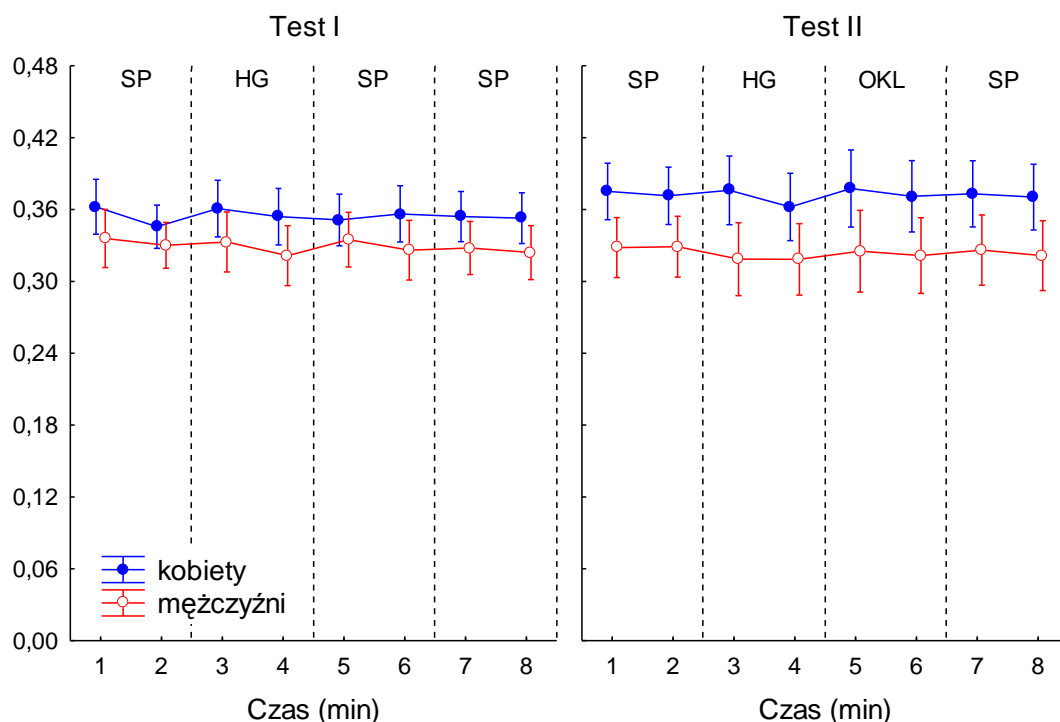


**Rycina 32.** Przebieg zmian czasu wyrzutu krwi z lewej komory serca (LVET) w czasie testu I oraz testu II. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w pierwszej minucie danego testu; \* łącznie u mężczyzn i u kobiet. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

### 6.8 Zmiany ilorazu okresu przedwyrzutowego i okresu wyrzutu krwi z lewej komory serca (PEP/LVET)

Analiza wariancji dla **ilorazu okresu przedwyrzutowego i okresu wyrzutu krwi z lewej komory (PEP/LVET)** wykazała brak istotności efektu głównych czynników oraz brak interakcji pomiędzy czynnikami (Ryc. 33).

## PEP/LVET

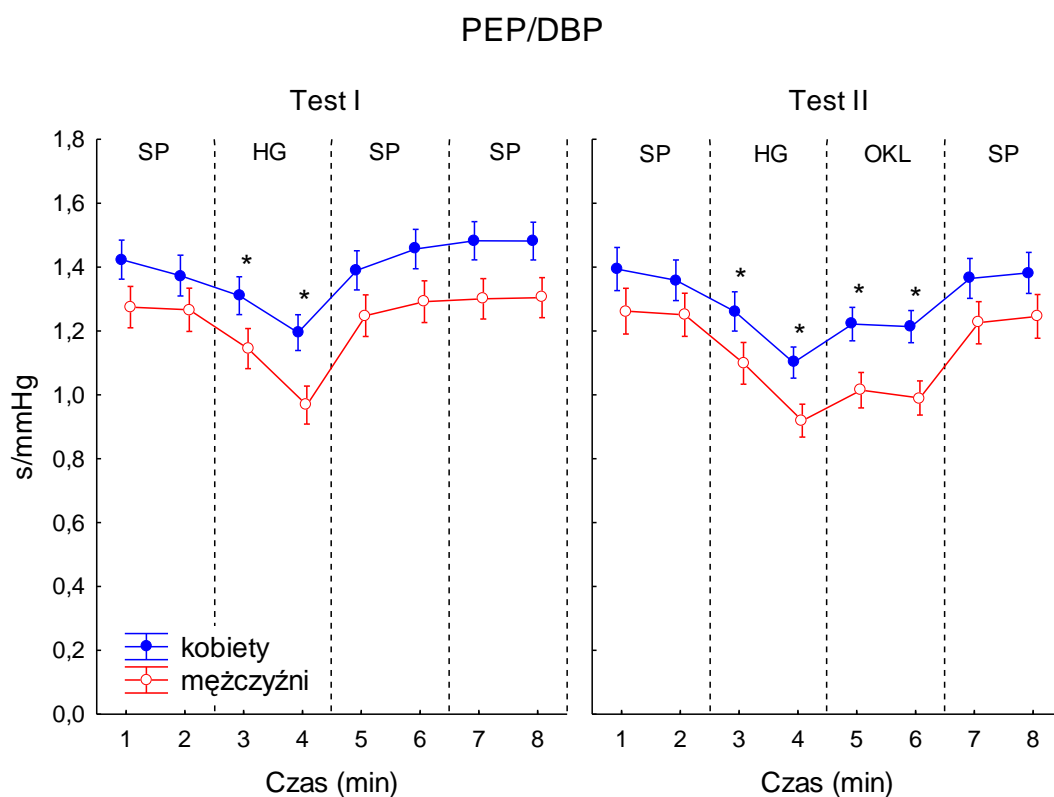


**Rycina 33.** Przebieg zmian ilorazu okresu przedwyrzutowego i okresu wyrzutu krwi z lewej komory (PEP/LVET) w czasie testu I oraz testu II. Wielkość bezwymiarowa będąca stosunkiem dwóch podokresów. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

### 6.9 Zmiany ilorazu okresu przedwyrzutowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (PEP/DBP)

Analiza wariancji dla **ilorazu okresu przedwyrzutowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (PEP/DBP)** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(15, 480) = 47,5680, p < 0,001$ ), brak istotności efektu głównego czynnika *pleć* oraz brak istotności interakcji pomiędzy czynnikami (Ryc. 34). W czasie HG w teście I obserwuje się zdecydowany spadek PEP/DBP (1 min test I vs. 3 min test I,  $p < 0,001$ ; 1 min test I vs. 4 min test I,  $p < 0,001$ ). Po zakończeniu wysiłku PEP/DBP wraca do wartości wyjściowych. W teście II reakcja na HG jest podobna do reakcji w teście I, następuje spadek PEP/DBP wraz z rozpoczęciem wykonywania wysiłku (1 min test II vs. 3 min test II,  $p < 0,001$ ; 1 min test II vs. 4 min test II,  $p < 0,001$ ). Obniżony poziom PEP/DBP utrzymuje się także w czasie okluzji (1 min test II vs. 5 min test II,  $p < 0,001$ ; 1 min test II vs. 6 min test II,  $p < 0,001$ ). Po zakończeniu okluzji powysiłkowej PEP/DBP wraca do wartości wyjściowych. Obserwuje się

wyższe wartości w teście I w stosunku do testu II od czwartej minuty doświadczenia ( $p < 0,05$ ).

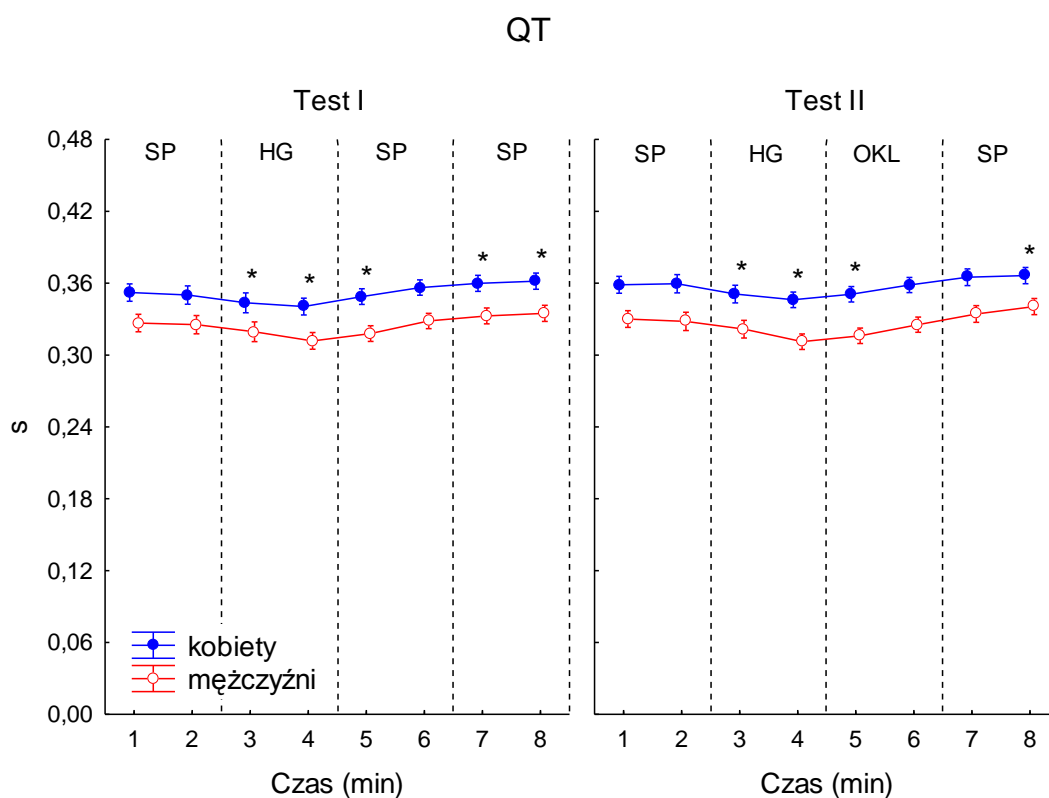


**Rycina 34.** Przebieg zmian ilorazu okresu przedwyrzutowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (PEP/DBP) w czasie testu I oraz testu II. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w pierwszej minucie danego testu; \* łącznie u mężczyzn i u kobiet. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

### 6.10 Zmiany odstępu QT

Analiza wariancji dla **odstępu QT** elektrokardiogramu wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(15, 450) = 25,501, p < 0,001$ ), czynnika *pleć* ( $F(1, 30) = 9,436, p < 0,01$ ) oraz brak istotności interakcji pomiędzy czynnikami (Ryc. 35). Wartość QT maleje w czasie HG (1 min test I vs. 3 min test I,  $p < 0,01$ ; 1 min test I vs. 4 min test I,  $p < 0,001$ ). Po zakończeniu wysiłku QT w teście I wraca do wartości wyjściowych, w pierwszej minucie po HG utrzymując się jeszcze na obniżonym poziomie (1 min test I vs. 5 min test I,  $p < 0,05$ ). Natomiast pod koniec rejestrowanego spoczynku osiąga wartości wyższe od wyjściowych (1 min test I vs. 7 min test I,  $p < 0,05$ ; 1 min test I vs. 8 min test I,  $p < 0,001$ ). Reakcja na HG w

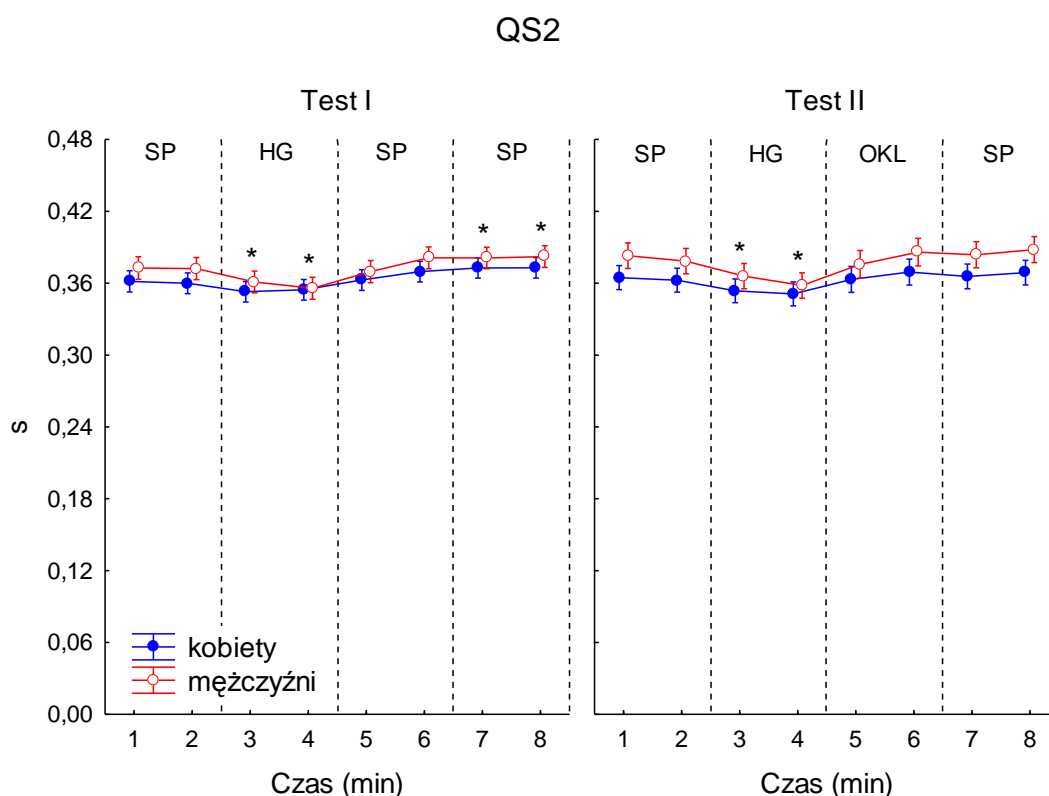
teście II jest podobna do reakcji w teście I, QT maleje w czasie wysiłku (1 min test II vs. 3 min test II,  $p < 0,01$ ; 1 min test II vs. 4 min test II,  $p < 0,001$ ). Po zakończeniu wysiłku QT w teście II wraca do wartości wyjściowych, w pierwszej minucie po HG utrzymując się jeszcze na obniżonym poziomie (1 min test II vs. 5 min test II,  $p < 0,001$ ). W czasie okluzji powysiłkowej QT wraca do wartości wyjściowych, następuje to wolniej niż w teście I po wysiłku. Po zakończeniu okluzji QT wraca do wartości wyjściowych, a nawet rośnie powyżej poziomu wartości spoczynkowych (1 min test II vs. 8 min test II,  $p < 0,001$ ). Parametr ten charakteryzuje się wyższymi wartościami w czasie drugiej i ósmej minuty testu II w porównaniu z tymi samymi minutami w teście I ( $p < 0,05$ ). Kobiety osiągały średnio wyższe wartości QT niż mężczyźni ( $p < 0,01$ ).



**Rycina 35.** Przebieg zmian odstępu QT w czasie testu I oraz testu II. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w pierwszej minucie danego testu; \* łącznie u mężczyzn i u kobiet. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

## 6.11 Zmiany interwału QS2

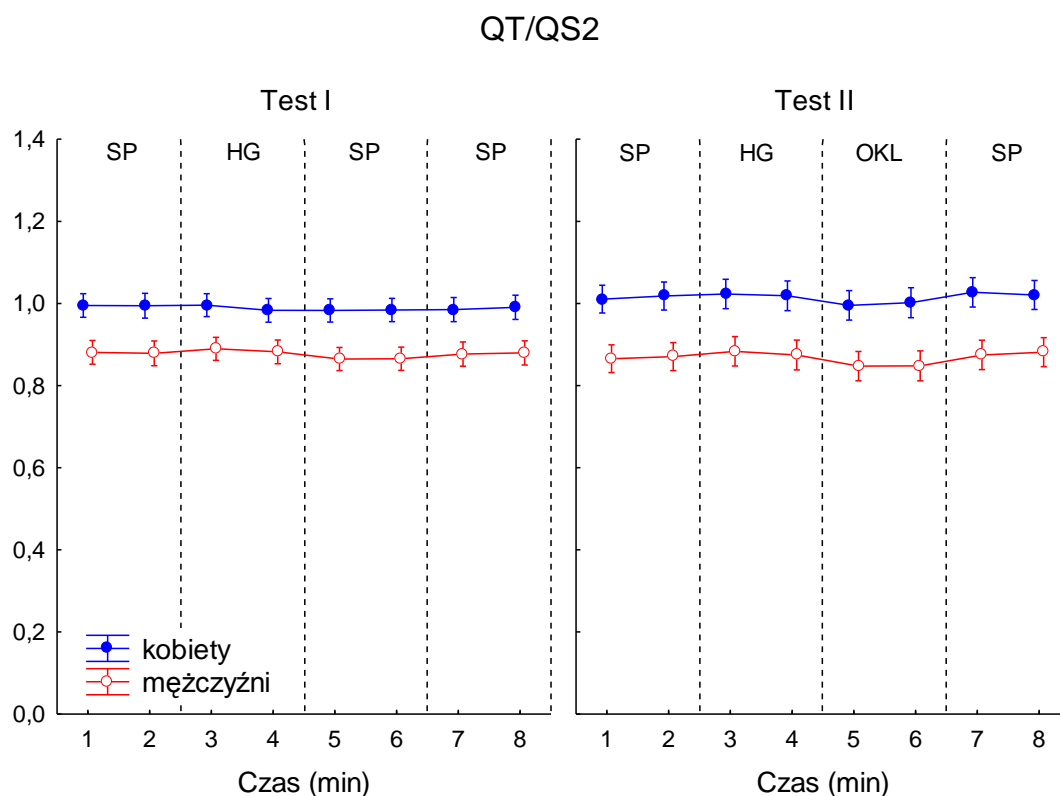
Analiza wariancji dla **interwału QS2** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(15, 480) = 16,234, p < 0,001$ ) brak istotności efektu głównego czynnika *pleć* oraz brak istotności interakcji pomiędzy czynnikami (Ryc. 36). W czasie HG w teście I wartość QS2 spada (1 min test I vs. 3 min test I,  $p < 0,01$ ; 1 min test I vs. 4 min test I,  $p < 0,001$ ). Wraz z zakończeniem wykonywania wysiłku QS2 wraca do wartości wyjściowych w teście I, a następnie rośnie powyższej wartości spoczynkowych (1 min test I vs. 7 min test I,  $p < 0,05$ ; 1 min test I vs. 8 min test I,  $p < 0,001$ ). W teście II HG powoduje spadek QS2 (1 min test II vs. 3 min test II,  $p < 0,001$ ; 1 min test II vs. 4 min test II,  $p < 0,001$ ). W czasie okluzji oraz spoczynku QS2 wraca do wartości wyjściowych.



**Rycina 36.** Przebieg zmian interwału QS2 w czasie testu I oraz testu II. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w pierwszej minucie danego testu; \* łącznie u mężczyzn i u kobiet. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rysunku 17.

## 6.12 Zmiany ilorazu QT/QS2

Analiza wariancji dla **ilorazu QT/QS2** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(15, 450) = 2,375, p < 0,01$ ), czynnika *pleć* ( $F(1, 30) = 8,659, p < 0,01$ ) oraz istotność interakcji pomiędzy czynnikami ( $F(15, 450) = 1,931, p < 0,05$ ) (Ryc. 37). QT/QS2 nie wykazuje żadnych istotnych zmian w przebiegu obu testów ani u kobiet ani u mężczyzn w punktach branych pod uwagę.

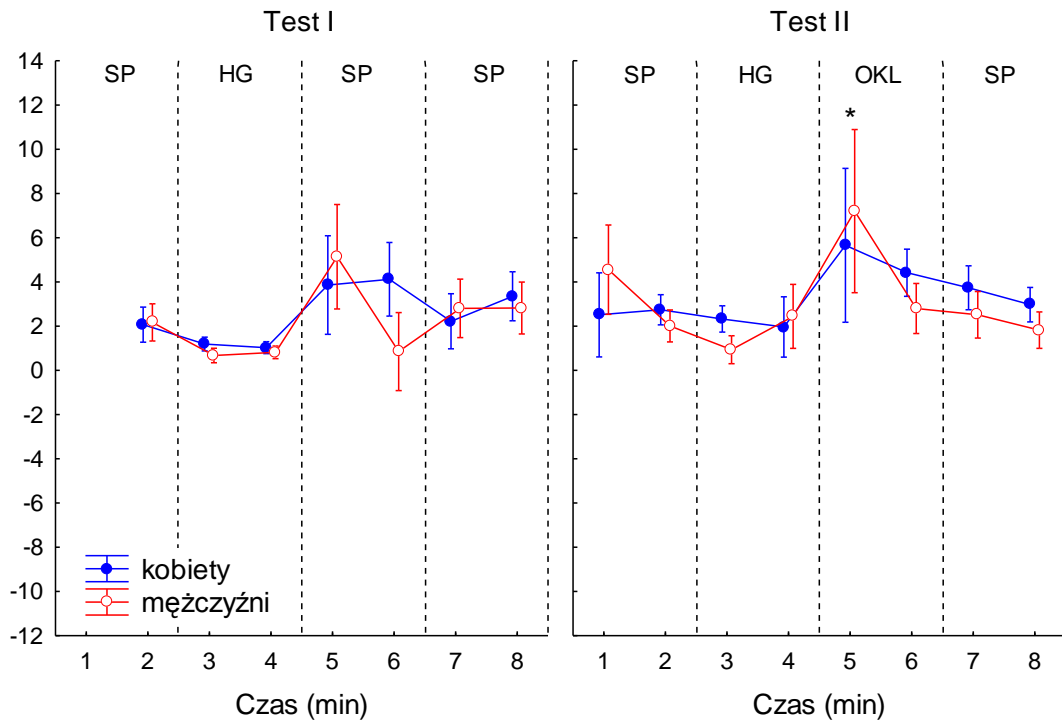


**Rycina 37.** Przebieg zmian ilorazu QT/QS2 w czasie testu I oraz testu II. Wielkość bezwymiarowa będąca stosunkiem odstępów QT i interwału QS2. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

## 6.13 Zmiany wskaźnika zmienności rytmu serca o niskiej częstotliwości (LF HRV)

Analiza wariancji dla **LF HRV** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(14, 448) = 3,04434, p < 0,001$ ), brak istotności efektu głównego czynnika *pleć* oraz brak istotności interakcji pomiędzy czynnikami (Ryc. 38). Brak jest istotnych statystycznie zmian w czasie HG w teście I oraz w teście II. Obserwuje się wzrost wartości LF HRV w czasie okluzji (2 min test II vs. 5 min test II,  $p < 0,05$ ).

## LF HRV

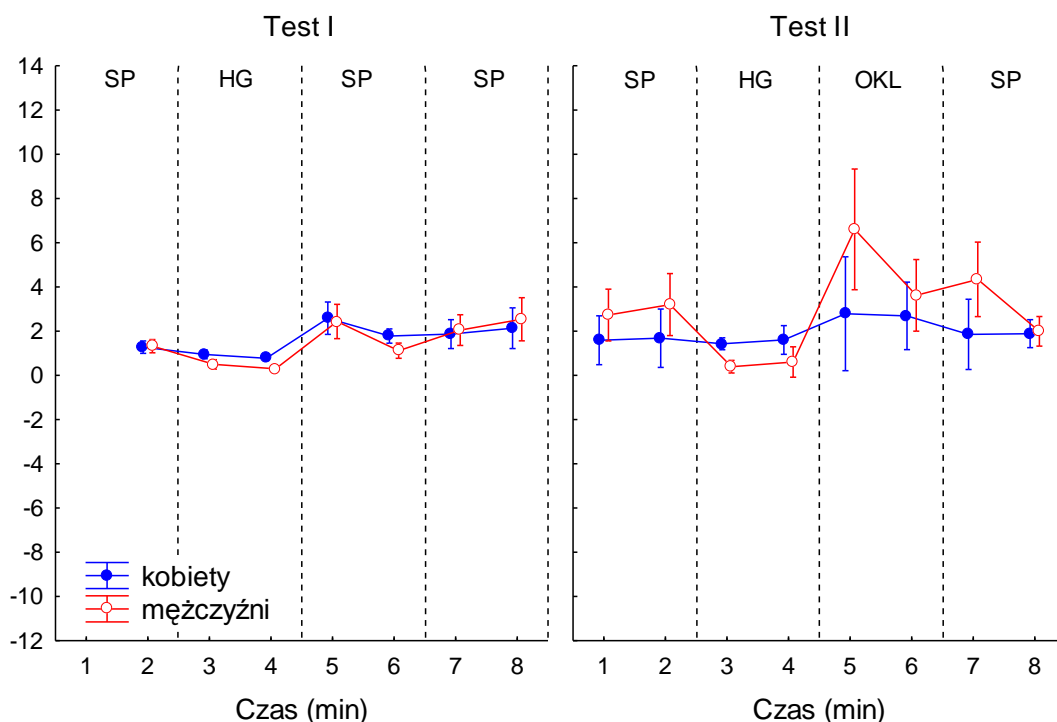


**Rycina 38.** Przebieg zmian komponentu zmienności rytmu serca o niskiej częstotliwości (LF HRV) w czasie testu I oraz testu II. Wartości podane są w jednostkach względnych. Dla każdego badanego uśrednione wartości dla poszczególnych minut testu zostały podzielone przez wartość średnią z pierwszej minuty testu I. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w drugiej minucie danego testu; \* łącznie u mężczyzn i u kobiet. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

### 6.14 Zmiany wskaźnika zmienności rytmu serca o wysokiej częstotliwości (HF HRV)

Analiza wariancji dla **HF HRV** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(14, 448) = 3,46220, p < 0,001$ ), brak istotności efektu głównego czynnika *pleć* oraz brak istotności interakcji pomiędzy czynnikami (Ryc. 39). Brak jest istotnych statystycznie zmian w czasie testu I oraz II.

## HF HRV



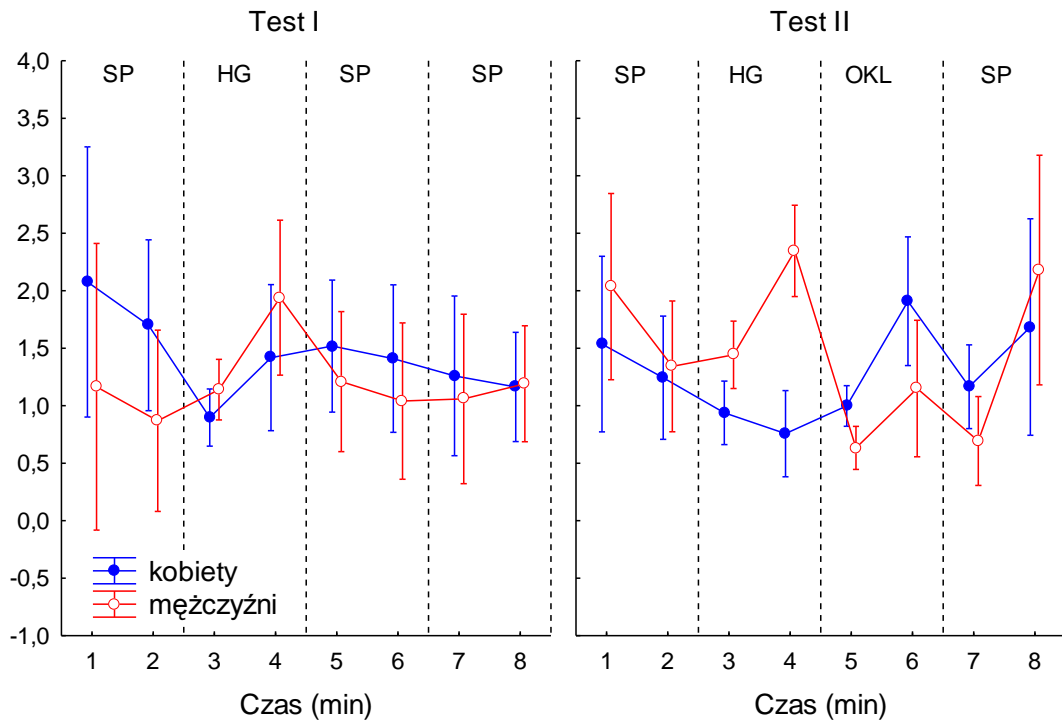
**Rycina 39.** Przebieg zmian komponentu zmienności rytmu serca o wysokiej częstotliwości (HF HRV) w czasie testu I oraz testu II. Wartości podane są w jednostkach względnych. Dla każdego badanego uśrednione wartości dla poszczególnych minut testu zostały podzielone przez wartość średnią z pierwszej minuty testu I. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

### 6.15 Zmiany ilorazu komponentu zmienności rytmu serca o niskiej częstotliwości i o wysokiej częstotliwości (LF/HF HRV)

Analiza wariancji dla **LF/HF HRV** wykazała brak istotności efektu głównych czynników oraz brak interakcji pomiędzy czynnikami (Ryc. 40).



## LF/HF HRV

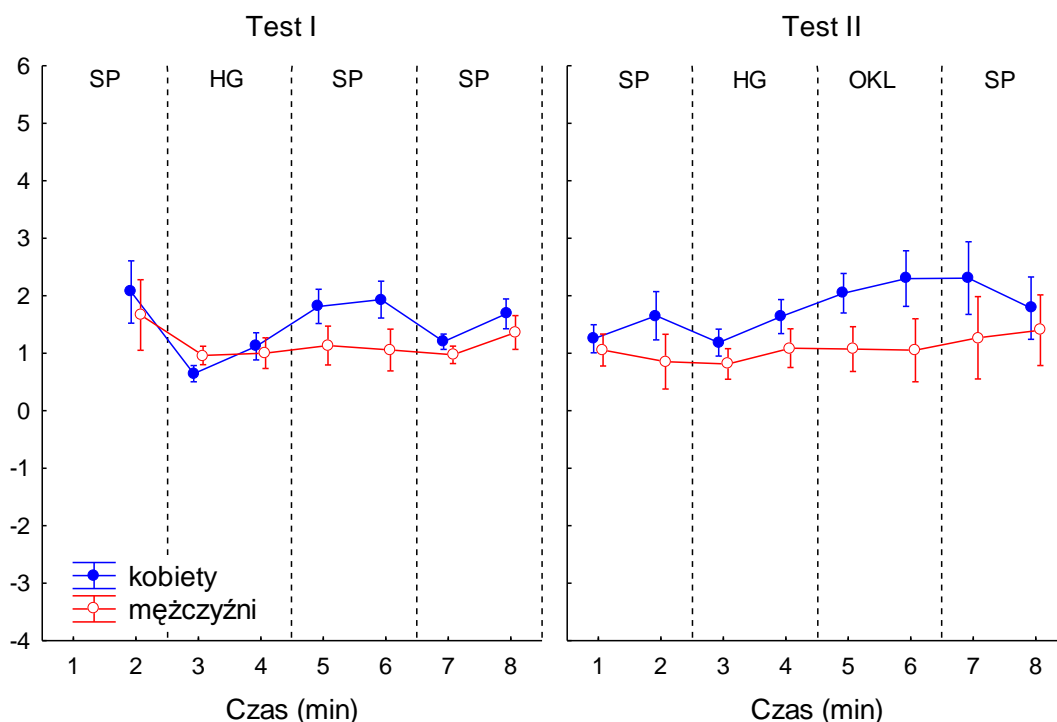


**Rycina 40.** Przebieg zmian ilorazu składowej zmienności rytmu serca o niskiej częstotliwości i o wysokiej częstotliwości (LF/HF HRV) w czasie testu I oraz testu II. Wielkość bezwymiarowa będąca stosunkiem LF HRV do HF HRV. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

### 6.16 Zmiany wskaźnika zmienności ciśnienia tętniczego o niskiej częstotliwości (LF BPV)

Analiza wariancji dla **LF BPV** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(14, 420) = 1,72597, p < 0,05$ ) brak istotności efektu głównego czynnika *pleć* oraz brak istotności interakcji pomiędzy czynnikami (Ryc. 41). Brak jest istotnych statystycznie zmian LF BPV w czasie przebiegu całego doświadczenia w punktach branych pod uwagę.

## LF BPV

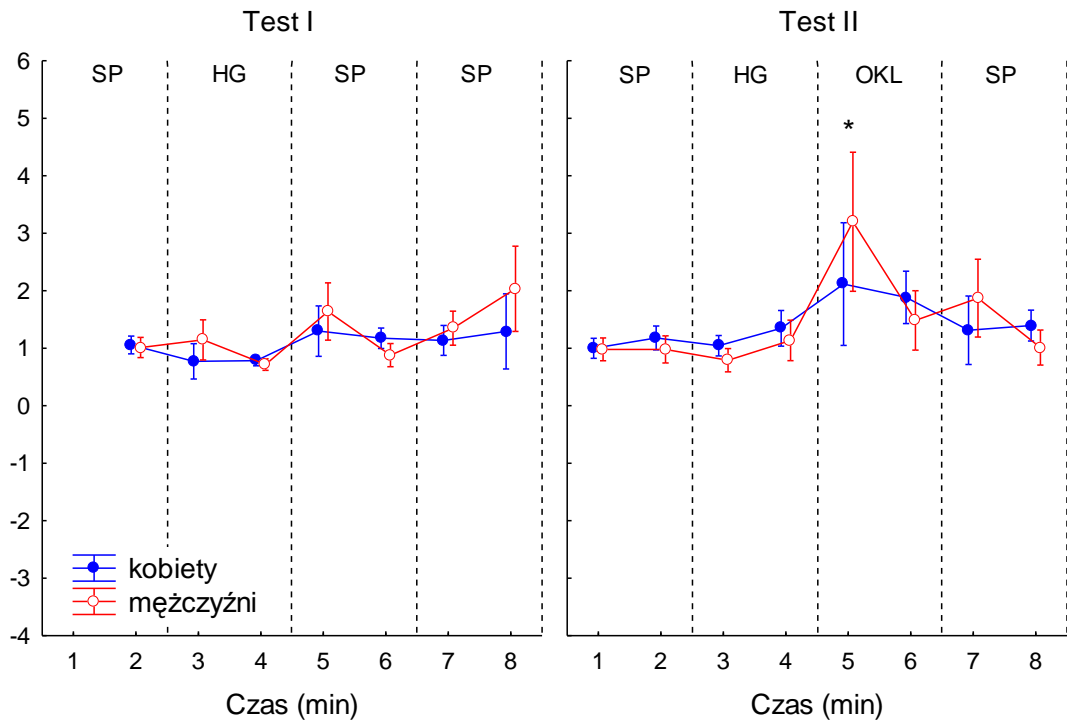


**Rycina 41.** Przebieg zmian komponentu zmienności ciśnienia tętniczego o niskiej częstotliwości (LF BPV) w czasie testu I oraz testu II. Wartości podane są w jednostkach względnych. Dla każdego badanego uśrednione wartości dla poszczególnych minut testu zostały podzielone przez wartość średnią z pierwszej minuty testu I. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

### 6.17 Zmiany wskaźnika zmienności ciśnienia tętniczego o wysokiej częstotliwości (HF BPV)

Analiza wariancji dla **HF BPV** wykazała istotność efektu głównego czynnika *czas* ( $F(14, 420) = 3,61992, p < 0,001$ ), brak istotności efektu głównego czynnika *pleć* oraz brak istotności interakcji pomiędzy czynnikami (Ryc. 42). Brak jest istotnych statystycznie zmian w czasie HG w teście I oraz w teście II. Obserwuje się wzrost wartości HF BPV w czasie okluzji (2 min test II vs. 5 min test II,  $p < 0,001$ ).

## HF BPV

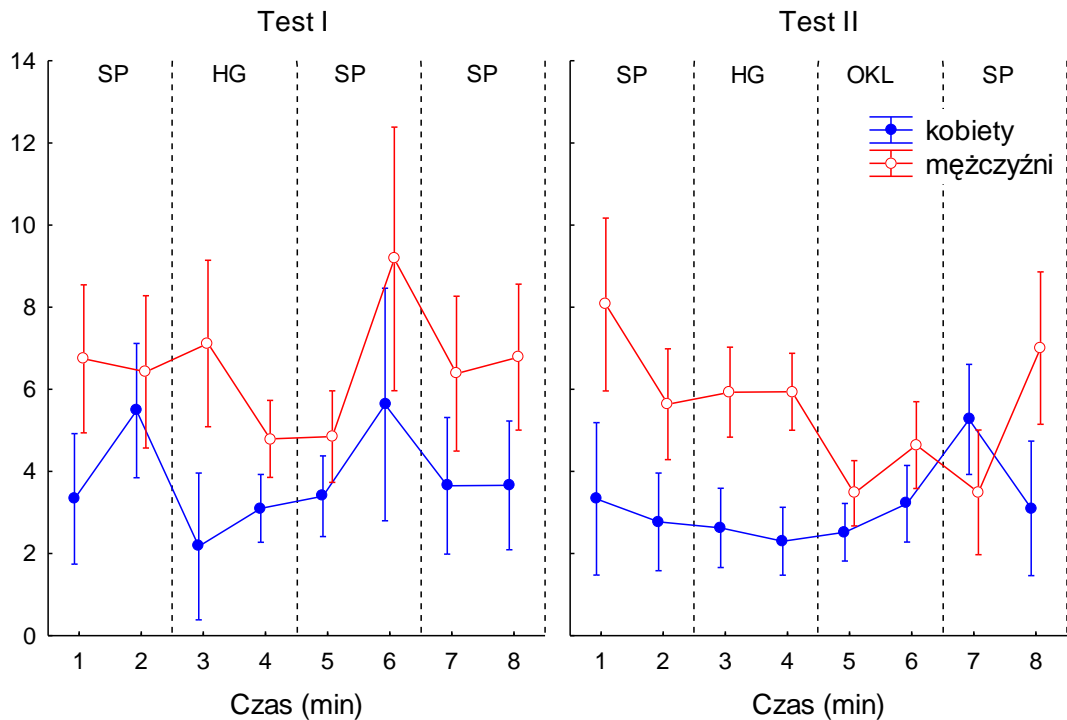


**Rycina 42.** Przebieg zmian komponentu zmienności ciśnienia tętniczego o wysokiej częstotliwości (HF BPV) w czasie testu I oraz testu II. Wartości podane są w jednostkach względnych. Dla każdego badanego uśrednione wartości dla poszczególnych minut testu zostały podzielone przez wartość średnią z pierwszej minuty testu I. Gwiazdka oznacza istotność ( $p < 0,05$ ) różnicy w stosunku do wartości w drugiej minucie danego testu; \* łącznie u mężczyzn i kobiet. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

### 6.18 Zmiany ilorazu komponentu zmienności ciśnienia tętniczego o niskiej częstotliwości i o wysokiej częstotliwości (LF/HF BPV)

Analiza wariancji dla **LF/HF BPV** wykazała istotność efektu głównego czynnika *pleć* ( $F(1, 30) = 4,24726, p < 0,05$ ), brak istotności efektu głównego czynnika *pleć* oraz brak istotności interakcji pomiędzy czynnikami (Ryc. 43). Kobiety osiągały średnio niższe wartości LF/HF BPV niż mężczyźni ( $p < 0,05$ ).

## LF/HF BPV



**Rycina 43.** Przebieg zmian ilorazu składowej zmienności ciśnienia tętniczego o niskiej częstotliwości i o wysokiej częstotliwości (LF/HF BPV) w czasie testu I oraz testu II. Wielkość bezwymiarowa będąca stosunkiem LF BPV do HF BPV. Na rysunku zaznaczono wartości średnie  $\pm$  SE. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 17.

### 6.19 Podsumowanie uzyskanych wyników

Rytm serca rósł w czasie HG. Wraz z zakończeniem HG rytm serca powracał do wartości wyjściowej niezależnie od tego czy po zakończeniu HG krążenie krwi w kończynie pracującej zostało przywrócone czy też wytworzono niedokrwienie powysiłkowe.

Skurczowe, rozkurczowe oraz średnie ciśnienie tętnicze rosło w czasie HG. Po zakończeniu HG ciśnienie tętnicze zmniejszało się, jeśli krążenie krwi w kończynie pracującej zostało w pełni przywrócone. Jeśli jednak wytworzono niedokrwienie powysiłkowe to ciśnienie tętnicze utrzymywało się na podwyższonym poziomie do końca trwania niedokrwienia.

Objętość wyrzutowa obliczona pierwszą metodą (SV1) rosła w czasie HG u obu płci, jednak wzrost ten był statystycznie istotny tylko u mężczyzn. Po zakończeniu wysiłku i przywróceniu pełnego krążenia krwi w kończynie uprzednio pracującej SV1 wracała do wartości wyjściowych u obu płci. W czasie

niedokrwienia powysiłkowego SV1 rosła u obojga płci do poziomu przewyższającego poziom osiągnięty w czasie HG. Wzrost ten był istotny jedynie u mężczyzn.

Pojemność minutowa (CO1) rosła w czasie HG u obu płci. Po zakończeniu wysiłku i przywróceniu pełnego krążenia krwi w kończynie uprzednio pracującej wracała do wartości wyjściowych. W czasie niedokrwienia powysiłkowego CO1 malała, przy czym u mężczyzn zmniejszała się, jednak do poziomu wyższego niż przedwysiłkowy.

Całkowity opór naczyniowy (TPR1) w czasie HG malał u obu płci, jednak spadek osiągał statystyczną istotność jedynie teście II u mężczyzn. Po zakończeniu wysiłku i przywróceniu pełnego krążenia krwi w kończynie uprzednio pracującej, TPR1 zwiększał się powracając do wartości wyjściowych u obu płci. Niedokrwienie powysiłkowe powodowało znaczny wzrost tego parametru u obojga płci.

Ciśnienie tętna (PP) zmieniło się u kobiet w niewielkim stopniu w czasie HG, u mężczyzn wzrastało, jednak wzrost ten nie był istotny statystycznie. Po wysiłku i przywróceniu pełnego krążenia krwi w kończynie uprzednio pracującej PP powracało do wartości wyjściowej. Niedokrwienie powysiłkowe utrzymywało PP na podwyższonym poziomie u mężczyzn, poziom ten był nawet wyższy niż w czasie HG. Zgodnie z założeniem przyjętym w drugiej metodzie, zmiany PP odpowiadały zmianom SV.

Pojemność minutowa obliczana drugą metodą (HRxPP) rosła istotnie statystycznie w czasie HG u obu płci. Po zakończeniu wysiłku i przywróceniu pełnego krążenia krwi w kończynie uprzednio pracującej iloczyn HRxPP obniżał się poniżej poziomu przedwysiłkowego, natomiast w czasie niedokrwienia powysiłkowego wracał do wartości wyjściowych, jednak nie w takim stopniu jak w przypadku testu I.

Całkowity opór naczyniowy (TPR2) miał bardzo podobny przebieg do TPR1. W czasie HG malał; zmiana ta osiągała statystyczną istotność jedynie w drugim teście w 1 minucie u mężczyzn. Po zakończeniu wysiłku i pełnym przywróceniu krążenia krwi w kończynie uprzednio pracującej, TPR2 zwiększał się powracając do wartości wyjściowych u obu płci. Niedokrwienie powysiłkowe powodowało znaczny wzrost tego parametru u obojga płci.

Objętość wyrzutowa obliczana metodą trzecią (SV3) malała w czasie HG. Po zakończeniu wysiłku i przywróceniu pełnego krążenia krwi w kończynie uprzednio pracującej SV3 wracała do wartości przedwysiłkowej. W czasie niedokrwienia powysiłkowego SV3 utrzymywała się na obniżonym poziomie.

Pojemność minutowa CO<sub>3</sub> rosła wraz z rozpoczęciem wysiłku. Po zakończeniu wysiłku i przywróceniu pełnego krążenia krwi w kończynie uprzednio pracującej zmniejszała się osiągając niższe wartości od wartości przedwysiłkowych, natomiast w czasie niedokrwienia powysiłkowego CO<sub>3</sub> spadała znacznie poniżej wartości wyjściowych.

TPR<sub>3</sub> w czasie wysiłku rósł u kobiet i u mężczyzn, jednak wzrost ten osiągał istotność statystyczną jedynie u mężczyzn w drugiej minucie HG w teście I. Niedokrwienie powysiłkowe powodowało znaczny wzrost TPR<sub>3</sub>.

Amplituda załamka T zwiększała się jedynie podczas niedokrwienia powysiłkowego.

Okres przedwyrzutowy (PEP) uległ istotnemu skróceniu w czasie HG. Podczas niedokrwienia powysiłkowego wartość PEP wracała do poziomu wyjściowego.

Okres wyrzutu krwi z lewej komory serca (LVET) skrócił się istotnie w czasie HG, przy czym istotność zmiany była uzyskana w drugiej minucie HG w teście II. Wartość tego interwału w czasie niedokrwienia powysiłkowego nie różniła się od wartości przedwysiłkowej.

Wartość ilorazu PEP/DBP zmniejszała się w czasie HG i pozostawała obniżona w czasie niedokrwienia powysiłkowego.

Odstęp QT ulegał skróceniu w czasie HG, po zakończeniu HG QT wracał do wartości wyjściowych. W czasie niedokrwienia powysiłkowego QT wracał do poziomu przedwysiłkowego.

Interwał QS<sub>2</sub> w czasie HG ulegał skróceniu. Niedokrwienie powysiłkowe nie zmieniło wartości tego parametru w stosunku do wartości wyjściowej.

Zmiany LF HRV i HF BPV wykazywały istotność wzrostu jedynie w pierwszej minucie okluzji.

Wskaźniki PEP/LVET, QT/QS2, HF HRV, LF/HF HRV, LF/HF BPV oraz LF BPV nie zmieniały się czasie całego doświadczenia w istotny statystycznie sposób.

Zestawienia wyników w czasie wysiłku w teście I oraz wysiłku i niedokrwienia powysiłkowego w teście II w tabeli 2 i 3.

**Tabela 2.** Tabela przedstawia zestawienie zmian parametrów hemodynamicznych w czasie wysiłku (HG) i spoczynku po wysiłku (SP) w teście I oraz w czasie wysiłku (HG), niedokrwienia powysiłkowego (OKL) i spoczynku (SP) w teście II. Podane zmiany odnoszą się do poziomu wyjściowego danego parametru. Symbol „+” oznacza statystycznie istotny wzrost parametru w stosunku do wartości wyjściowej, „-” oznacza statystycznie istotny spadek parametru w stosunku do wartości wyjściowej, „=” oznacza poziom danego parametru nie różniący się statystycznie istotnie od poziomu wyjściowego. Zmiany opisane „-NS” oraz „+NS” oznaczają zmiany, które nie osiągnęły istotności statystycznej. Dla uzyskania większej przejrzystości, zamiast przedstawiać zmiany w 1 i 2 min każdej z przedstawionych sytuacji, zaznaczono większą ze zmian niezależnie od tego czy zaszła ona w 1 czy 2 min. HR – częstość skurczów serca, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze krwi, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi, MAP – średnie ciśnienie tętnicze, SV – objętość wyrzutowa, CO – pojemność minutowa serca, TPR – całkowity opór obwodowy, PP – ciśnienie tętna. SV1, CO1, TPR1 obliczono przy pomocy metody konturograficznej. PP, HRxPP, TPR2 otrzymano poprzez zastąpienie pola pod krzywą przebiegu ciśnienia tętniczego wartością ciśnienia pulsu PP, przy założeniu, że PP jest proporcjonalne do SV, HRxPP jest proporcjonalne do CO, TPR2 jest proporcjonalne do MAP/HRxPP. SV3, CO3 i TPR3 obliczono przy pomocy programu własnego producenta Portapres.

PARAMETR	PŁEĆ	TEST I		TEST II		
		HG	SP	HG	OKL	SP
HR	M	+	-	+	=	=
	K	+	=	+	=	=
SBP DBP MAP	M	+	=	+	+	=
	K	+	=	+	+	=
SV1	M	+	=	+	+	+
	K	+NS	=	+NS	+NS	=
CO1	M	+	=	+	+	=
	K	+	=	+	=	=
TPR1	M	-NS	=	-	+	=
	K	-NS	=	-NS	+	=

<b>PP</b>	M	+NS	=	+NS	+	=
	K	=	=	=	=	=
<b>HRxPP</b>	M	+	=	+	=	=
	K	+	=	+	=	=
<b>TPR2</b>	M	-NS	=	-	+	=
	K	-NS	=	-NS	+	=
<b>SV3</b>	M i K	-	=	-	-	=
<b>CO3</b>	M i K	+	=	+	-	=
<b>TPR3</b>	M	+	=	+NS	+	=
	K	+NS	=	+NS	+	=



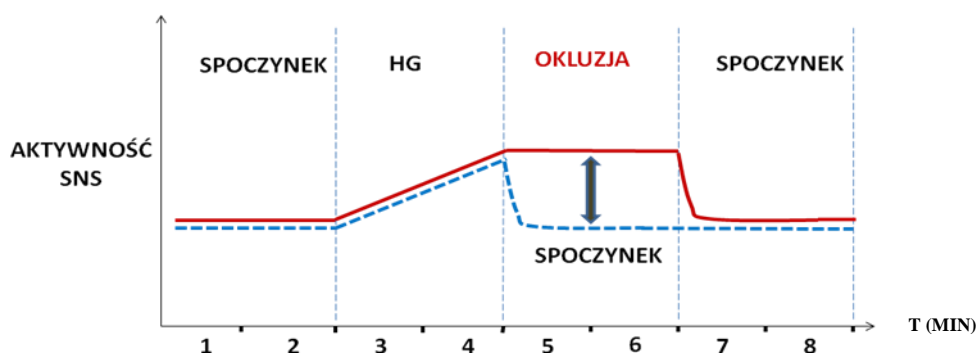
**Tabela 3.** Tabela przedstawia zestawienie zmian badanych wskaźników w teście I i II. PEP – okres przedwyrzutowy lewej komory serca, LVET – czas wyrzutu krwi z lewej komory serca, QT – odstęp QT elektrokardiogramu, QS2 – okres pomiędzy załamkiem Q elektrokardiogramu a początkiem drugiego tonu serca, HF HRV – szybki komponent zmienności częstości skurczów serca, LF HRV – szybki komponent zmienności częstości skurczów serca, HF BPV – szybki komponent zmienności ciśnienia tętniczego, LF BPV – wolny komponent zmienności ciśnienia tętniczego. Symbol „-/+” oznacza istotny statystycznie spadek w czasie pierwszych dwóch minut spoczynku, a następnie istotny wzrost w czasie kolejnych dwóch minut. Pozostałe oznaczenia jak w tabeli 2.

PARAMETR	PŁEĆ	TEST I		TEST II		
		HG	SP	HG	OKL	SP
<b>Amplituda załamka T</b>	MiK	-NS	=	-NS	+	=
<b>PEP</b>	MiK	-	=	-	=	=
<b>LVET</b>	MiK	-NS	+	-	=	=
<b>PEP/DBP</b>	MiK	-	=	-	-	=
<b>QT</b>	MiK	-	-/+	-	-	+
<b>QS2</b>	MiK	-	+	-	=	=
<b>LF HRV HF BPV</b>	MiK	=	=	=	+	=
<b>PEP/LVET QT/QS2 HF HRV LF BPV LF/HF HRV LF/HF BPV</b>	MiK	=	=	=	=	=

## 7. DYSKUSJA

### 7.1 Pożądaný przebieg zmian wskaźnika aktywności współczulnej w czasie wysiłku statycznego i niedokrwienia powysiłkowego

Wartości wskaźników wiarygodnie odzwierciedlających przebieg zmian aktywności SNS powinny zmieniać się w trakcie testu w podobny sposób w jaki zmienia się, zgodnie z piśmiennictwem, aktywność elektryczna w nerwach współczulnych unerwiających naczynia krwionośne w mięśniach szkieletowych. W szczególności powinna wystąpić różnica w wartości tego wskaźnika w okresie powysiłkowym pomiędzy testem, w którym nie stosowano okluzji a testem, w którym okluzja była zastosowana. Ilustruje to rycina 44.



**Rycina 44.** Pożądaný przebieg zmian wskaźnika aktywności współczulnego układu nerwowego (SNS) w teście: pierwszym (HG bez okluzji) – linia niebieska, przerywana oraz drugim (HG z okluzją) – linia czerwona, ciągła.

### 7.2 Reakcja hemodynamiczna na wysiłek statyczny i niedokrwienie powysiłkowe

#### 7.2.1 Ciśnienie tętnicze i częstość skurczów serca podczas wysiłku statycznego i niedokrwienia powysiłkowego

Istnieje zgodność wśród badaczy co do przebiegu ciśnienia tętniczego oraz rytmu serca w czasie wysiłku izometrycznego oraz okluzji powysiłkowej. W czasie HG obserwuje się wzrost rytmu serca wraz z rozpoczęciem wykonywania wysiłku oraz stopniowy wzrost ciśnienia i jego utrzymywanie się na podwyższonym poziomie w czasie niedokrwienia powysiłkowego przy równoczesnym powrocie wartości rytmu serca do wartości przedwysiłkowej (Kozłowski i wsp., 1999).

Zaobserwowane w niniejszej pracy zmiany rytmu serca i ciśnienia tętniczego są zgodne ze znanymi z piśmiennictwa (Mark i wsp., 1985).

### **7.2.2 Brak jednoznacznego określenia przyczyny wzrostu ciśnienia tętniczego w czasie wysiłku statycznego**

Wzrost ciśnienia tętniczego w czasie HG oraz jego utrzymywanie się na podwyższonym poziomie w czasie okluzji, może być wyjaśnione, zgodnie z prawem Ohma, jako wynik wzrostu objętości wyrzutowej lub/i wzrostu oporu obwodowego. Zastosowane w tych badaniach trzy metody obliczania TPR nie dają jednoznacznej odpowiedzi co do przyczyny wzrostu ciśnienia tętniczego w czasie HG.

TPR obliczany dwoma metodami (TPR1 i TPR2) maleje, chociaż nieistotnie. Tylko TPR3, obliczony przy pomocy oprogramowania urządzenia Portapres wzrasta, przy czym wzrost ten jest statystycznie istotny jedynie u mężczyzn. Należy podkreślić, że wszystkie trzy metody wskazały na wzrost CO podczas HG, co wynikało przede wszystkim ze wzrostu rytmu serca i w pewnym stopniu ze wzrostu SV, choć wzrost SV nie zawsze był statystycznie istotny. Ten zróżnicowany obraz zmian odzwierciedla brak spójności w danych literaturowych przedstawionych w następnym rozdziale.

### **7.2.3 Brak spójności w ocenie zmiany całkowitego oporu obwodowego w czasie wysiłku statycznego**

Dane dotyczące zmiany całkowitego oporu obwodowego w czasie wysiłków izometrycznych nie są spójne; część badaczy stwierdziła wzrost TPR, inni wykazali brak zmiany lub nieistotne jego zmniejszenie. Wśród badaczy opowiadających się za wzrostem TPR podczas wysiłku statycznego jest Seals (1989), który wykazał ścisły związek pomiędzy MSNA a oporem naczyniowym łydki (*Calf vascular resistance*, CVR) w czasie wysiłku izometrycznego typu HG trwającego 2,5 min. Wzrost MSNA i CVR pojawiały się po 30 s od rozpoczęcia wysiłku i rosły w czasie jego trwania. Wzrost rytmu serca i wzrost ciśnienia pojawiały się natychmiast po rozpoczęciu wysiłku; co więcej zmiany te pojawiały się przy 15% MVC choć MSNA i CVR nie zmieniały się pod wpływem wysiłku o tej intensywności. Wyniki te

pokazują, że w przypadku wysiłku statycznego miarą aktywności współczulnej nie jest ani rytm serca ani ciśnienie, ale opór naczyniowy.

Paulev i wsp. (1991) stwierdzili wzrost TPR u mężczyzn wykonujących przez minutę HG z siłą 50% MVC. Także Bastos i wsp. (2000) zaobserwowali wzrost tego parametru o 6% w stosunku do wartości wyjściowych w czasie wysiłku izometrycznego (HG) wykonywanego z siłą 30% MVC przez zdrowych mężczyzn ( $30 \pm 9$  lat).

Bakke i wsp. (2007) porównywali reakcję na 2 min HG wykonywany z siłą 40% MVC u osób chorych na miażdżycę obwodową oraz u osób zdrowych młodych i starszych obojga płci. We wszystkich badanych grupach zaobserwowano wzrost oporu obwodowego w wyniku wykonywania wysiłku. Także Krzemiński i wsp. (2012) zaobserwowali wzrost TPR podczas HG trwającego 3 min wykonywanego z siłą 30% MVC w grupie młodych oraz grupie starszych zdrowych mężczyzn. Wzrost oporu obwodowego był znaczniejszy u starszych niż u młodych osób, osiągając statystyczną istotność jedynie u starszych badanych. Co więcej, jak zaznaczają autorzy, spoczynkowa wartość tego parametru jest wyższa u starszych badanych w porównaniu z młodymi. Wyniki przedstawione przez tych autorów mogą świadczyć o tym, że u młodych osób rzadziej występuje wzrost oporu obwodowego w porównaniu z osobami starszymi w odpowiedzi na wysiłek statyczny. Przedstawione w rozprawie zmiany TPR1 oraz TPR2 odnoszące się do osób młodych, pomimo iż nie poparte własnymi badaniami na osobach starszych, zdają się to przypuszczenie potwierdzać. Krzemiński i wsp. (2012) twierdzą, że opór naczyniowy nie gra głównej roli w odpowiedzi ciśnienia tętniczego na wysiłek u osób młodych, jednakże może być bardzo ważnym czynnikiem w tej odpowiedzi u osób starszych.

W badaniach przeprowadzonych przez Krzemińskiego i wsp., (2009), gdzie grupę badanych stanowili starsi mężczyźni z chorobą wieńcową spowodowaną niewydolnością serca wykonujący HG (3 min, 30% MVC), stwierdzono wzrost TPR. Podobnie, wzrost TPR w czasie HG zaobserwowała Bilińska i wsp. (2010) u starszych pacjentów płci męskiej po operacji pomostowania naczyń wieńcowych, którzy byli poddani 6-tygodniowemu treningowi aerobowemu na cykloergometrze. Co ciekawe, wzrost TPR był niższy po zakończeniu treningu niż przed jego rozpoczęciem.

Brak zmian TPR podczas wysiłku izometrycznego wykonywanego kończyną dolną został stwierdzony przez Friedman i wsp. (1992). Badani wykonywali wysiłek statyczny kończyną dolną z siłą 20% MVC przez 5 min.

Brak istotnych zmian w TPR w czasie HG (40% MVC, 2 min) został stwierdzony u kobiet w badaniach przeprowadzonych przez Dyson i wsp. (2010). Interesującą cechą tych badań jest to, że wynik ten uzyskano stosując dwie różne metody. W pierwszej metodzie, TPR był oceniany przy pomocy tej samej techniki jaka została zastosowana w niniejszej rozprawie do obliczenia TPR<sub>3</sub>, tj. na podstawie ciągłego pomiaru ciśnienia tętniczego w palcu obliczono objętość wyrzutową w oparciu o model Modelflow (Finometer<sup>®</sup>), a na tej podstawie TPR. W drugiej metodzie objętość wyrzutową obliczono na podstawie pomiaru przepływu krwi w aorcie techniką dopplerowską. Zgodność wyników uzyskanych dwoma różnymi metodami stanowi dodatkowe potwierdzenie uzyskanego przez nich wyniku. Brak wzrostu TPR w reakcji na wysiłek izometryczny u kobiet zaobserwowany przez tych badaczy oraz występowanie wzrostu w badaniach na mężczyznach może świadczyć o występowaniu różnic między płciami. Jest to zgodne z przedstawionymi w niniejszej rozprawie wynikami. Dyson i wsp. (2010) zwracają uwagę na możliwość przeszacowania wielkości spadku SV w wyniku zastosowania modelu Modelflow (Finometer<sup>®</sup>), co z kolei prowadzi do przeszacowania spadku CO. Pojemność minutowa serca oszacowana techniką dopplerowską wzrosła o około 3 l/min podczas wysiłku statycznego, podczas gdy oszacowana na podstawie analizy krzywej ciśnienia przy pomocy modelu Modelflow (Finometer<sup>®</sup>) wzrosła zaledwie o 1 l/min. Różnica w oszacowaniu CO zaobserwowana przez tych autorów w pewnym stopniu przypomina różnicę pomiędzy oszacowaniem CO przy pomocy metody konturograficznej (CO1) a oszacowaniem przy pomocy programu urządzenia Portapres (CO3) jaką zaobserwowano w niniejszych badaniach.

W doświadczeniu Shoemaker i wsp. (2007) na zdrowych osobach wysiłek trwał 2 min i był wykonywany z siłą 40%. TPR nieco zmalał, choć spadek ten był nieistotny. Należy zwrócić uwagę, że i to badanie było wykonane jedynie na grupie kobiet. Autorzy ci sądzą, że przyczyną wzrostu MAP w czasie HG jest wzrost CO mniej więcej o 1 litr krwi na minutę, przy czym ten wzrost spowodowany jest

wzrostem częstości skurczów serca i wzrostem SV. Według autorów wyjaśnieniem wzrostu SV podczas HG jest wazokonstrykcja łożyska trzewnego prowadząca do zwiększenia powrotu żylnego, o czym pośrednio świadczyć ma zmniejszenie średnicy tętnicy wrotnej obserwowane w czasie trwania HG.

Przytoczone wyżej prace wskazują na różne kierunki zmian TPR podczas wysiłku statycznego. Niespójność opisywanych w piśmiennictwie zmian TPR nie pozwala na wykluczenie żadnej z metod oceny TPR użytej w tej pracy.

Uzyskanie w niniejszej pracy dwoma metodami wyników wykazujących zmniejszenie się TPR w czasie HG oraz doniesienia mówiące o braku zmian TPR lub nawet zmniejszeniu tego parametru przedstawione w piśmiennictwie nakazują rozważyć kwestię istnienia mechanizmów fizjologicznych, które mogłyby powodować zmniejszenie się TPR pomimo wzrostu aktywności współczulnej obserwowanej w czasie wysiłku izometrycznego, w szczególności w jego drugiej fazie (Mark i wsp., 1985; Shoemaker i wsp., 2007). Istnieją przesłanki aby przypuszczać, że wzrost aktywności współczulnej może, oprócz wazokonstrykcji, powodować równocześnie wazodylatację. Reed i wsp. (2000) wykazali, że normalnie zachodzące zjawisko wazokonstrykcji w kończynie górnej niepracującej, spowodowane wysiłkiem statycznym kończyny przeciwnej, jest znoszone przez blokadę receptorów  $\alpha$ ; wynikiem tej blokady jest wazodylatacja w kończynie niepracującej. Ta wazodylatacja nie jest znoszona przez zablokowanie dopływu impulsacji współczulnej, co według autorów stanowi dowód braku istnienia nacyniorozszerzających nerwów współczulnych. Natomiast efekt wazodylatacji jest znoszony przez blokadę receptorów  $\beta$  i zablokowanie syntezy tlenu azotu. Potwierdza to przypuszczenie, że nacyniorozszerzająca odpowiedź mięśni szkieletowych na bodźce pobudzające aktywność współczulną u ludzi i u zwierząt wydaje się być zależna od tlenu azotu. Możliwe, że odpowiedź ta u ludzi jest związana z działaniem adrenaliny lub pobudzeniem wydzielania tlenu azotu ze śródbłonna naczyń (Joyner i Dietz, 2003). Hart i Charkoudian (2011) proponują wyjaśnienie istnienia dodatniej korelacji pomiędzy aktywnością współczulną a TPR u młodych mężczyzn i brak takiego związku u młodych kobiet różnicą we wrażliwości receptorów  $\beta$  pomiędzy płciami.

#### **7.2.4 Wzrost TPR podczas niedokrwienia powysiłkowego**

Z naszych badań, niezależnie od metody użytej do obliczania TPR wynika, że przyczyną wzrostu ciśnienia tętniczego w czasie okluzji jest wzrost TPR, któremu może towarzyszyć wzrost CO, przy czym dotyczy to tylko CO1. Na podkreślenie zasługuje fakt, że wszystkie trzy zastosowane w tych badaniach sposoby obliczania TPR, choć pokazywały różne kierunki zmian w czasie HG, to jednak w czasie okluzji powysiłkowej wykazały wzrost TPR.

Cechą charakterystyczną odpowiedzi układu krążenia na okluzję powysiłkową jest utrzymywanie się podwyższonego ciśnienia tętniczego w okresie jej trwania, pomimo powrotu wartości rytmu serca do wartości wyjściowych. Jednak istnieje niewiele pozycji w piśmiennictwie próbujących wyjaśnić mechanizm tego zjawiska.

Przesłanką do twierdzenia, że wzrost ciśnienia tętniczego w czasie okluzji wynika ze wzrostu TPR jest, zaobserwowane po raz pierwszy przez Mark i wsp. (1985), utrzymywanie się MSNA na podwyższonym poziomie w czasie niedokrwienia powysiłkowego, a nawet wzrost tej aktywności powyżej poziomu obserwowanego w czasie wysiłku statycznego.

Na wzrost TPR, jako na przyczynę utrzymywania się podwyższonego ciśnienia w czasie okluzji, wskazywali także Rowell i wsp. (1976) oraz Victor i wsp. (1987), choć wszyscy ci badacze nie mierzyli CO. Ich przekonanie o wzroście TPR wynikało z przyjęcia założenia, że podczas okluzji powysiłkowej CO nie zwiększa się w stosunku do wartości spoczynkowej, co miałoby wynikać z powrotu rytmu serca do wartości wyjściowych przy braku wzrostu SV. Przy takim założeniu jedynym wyjaśnieniem wzrostu ciśnienia tętniczego jest wzrost TPR.

Ważną pracą, wykonaną na 10 młodych, zdrowych osobach obojga płci, która pośrednio tłumaczy wzrost ciśnienia tętniczego podczas okluzji powysiłkowej jest praca Seals (1989). Autor ten wykazał, że opór naczyniowy niepracującej kończyny dolnej lewej podczas okluzji powysiłkowej następujący po HG jest podwyższony w stosunku do wartości spoczynkowej i zmiany tego oporu dobrze korelują ze zmianami MSNA mierzonymi w nerwie strzałkowym niepracującej dolnej kończyny prawej. Należy zwrócić uwagę na to, że również ci badacze nie oceniali CO.

Jedną z dwóch prac, w której CO w czasie niedokrwienia powysiłkowego było mierzone jest praca Nishiyasu i wsp. (1994a). Autorzy twierdzą, że przyczyną wzrostu ciśnienia w czasie trwania okluzji powysiłkowej był wzrost TPR. Wzrost TPR był jedynym wyjaśnieniem wzrostu ciśnienia tętniczego wobec faktu, że temu wzrostowi towarzyszyło niewielkie zmniejszenie pojemności minutowej. Zmniejszenie tej pojemności w stosunku do wartości spoczynkowej wyniknęło z niewielkiego zmniejszenia objętości wyrzutowej mierzonej metodą reografii impedancyjnej oraz równoczesnego zmniejszenia częstości skurczów serca.

Drugą publikacją, w której badano mechanizm wzrostu ciśnienia tętniczego w czasie niedokrwienia powysiłkowego była praca Shoemaker i wsp. (2007). Autorzy sądzą, że przyczyną wzrostu MAP w czasie okluzji jest, podobnie jak w przypadku HG, wzrost CO. Trudno jest zrozumieć wniosek autorów mówiący o wzroście CO w czasie niedokrwienia powysiłkowego skoro podają oni, że w tym czasie nie tylko rytm serca powrócił do wartości wyjściowej, ale również wartości SV.

Choć zarówno podczas HG jak i niedokrwienia powysiłkowego dochodzi do wzrostu ciśnienia tętniczego to wydaje się, że silniejszy związek pomiędzy wzrostem aktywności współczulnej a wzrostem ciśnienia tętniczego ma miejsce podczas niedokrwienia powysiłkowego. Świadczyć o tym może wykazany w tej pracy wyraźny wzrost TPR podczas okluzji powysiłkowej, kontrastujący z niejednoznacznym kierunkiem tej wielkości w czasie HG. Sugeruje to potrzebę uzupełnienia klasycznego testu współczulnego, w którym oceniany jest wzrost ciśnienia tętniczego podczas HG, dołączeniem oceny wzrostu tego ciśnienia podczas niedokrwienia powysiłkowego. Sugestia ta znajduje wsparcie w opisanym w piśmiennictwie udziale układu przywspółczulnego we wzroście ciśnienia tętniczego podczas HG.

### **7.3 Wskaźniki zmienności rytmu serca i zmienności ciśnienia tętniczego**

Uważany przez niektórych autorów za wskaźnik aktywności współczulnej LF BPV nie zmieniał się w istotny sposób zarówno podczas HG jak i niedokrwienia powysiłkowego. Wskaźnik oparty o analizę zmienności rytmu serca LF HRV wzrósł statystycznie istotnie w czasie niedokrwienia powysiłkowego, natomiast w czasie HG wykazywał tendencję do zmniejszania się. Zmniejszanie się tego wskaźnika



podczas HG mogłoby świadczyć o jego niezdolności do wykrywania wzrostu aktywności współczulnej w tej fazie testu. Jednak, jak miało to miejsce w przypadku TPR, należy rozważyć możliwość, że w warunkach wysiłku izometrycznego wskaźnik może utracić zdolność prawidłowego wykrywania aktywności układu współczulnego. Statystycznie istotnemu wzrostowi LF HRV podczas niedokrwienia powysiłkowego towarzyszył nieistotny statystycznie wzrost wskaźnika HF HRV; wzrost tego wskaźnika interpretowany jest jako zwiększenie się aktywności układu przywspółczulnego. Równoczesny wzrost tych wskaźników można by interpretować jako dowód wzrostu aktywności obu części układu autonomicznego podczas niedokrwienia powysiłkowego. Taki obraz jest zgodny z przedstawianym w pracy Nishiyasu i wsp. (1994a). Zaobserwowali oni wzrost zmienności rytmu serca w stosunku do wartości wyjściowych. Autorzy twierdzą, iż aktywacja odruchu z metaboreceptorów wywołana niedokrwieniem powysiłkowym u ludzi powoduje podwyższenie poziomu zmienności rytmu serca, co zdaniem autorów świadczy o zwiększonej aktywności przywspółczulnej podczas tej aktywacji. Konsekwencją równoczesnego wzrostu aktywności tych dwóch części układu autonomicznego jest, według tych autorów, powrót rytmu serca do wartości przedwysiłkowych. Warto zauważyć, że zaobserwowany w niniejszych badaniach brak zmiany LF/HF HRV w czasie niedokrwienia powysiłkowego w stosunku do wartości wyjściowej można tłumaczyć równoczesnym wzrostem aktywności obu części układu autonomicznego. Trzeba jednak zwrócić uwagę na fakt zaobserwowany w niniejszej pracy, że iloraz ten również nie zmienia się statystycznie istotnie w tej pracy podczas wysiłku statycznego. Ta obserwacja przeczy tezie, iż LF HRV jest wskaźnikiem aktywności współczulnej gdyż aktywność ta wzrasta podczas HG, a aktywność układu przywspółczulnego maleje, co powinno wiązać się ze wzrostem LF HRV i zmniejszaniem się HF HRV, a w konsekwencji zwiększaniem się LF/HF HRV w czasie HG. Być może lepszym wytłumaczeniem braku istotnych zmian LF/HF HRV w czasie testów jest przyjęcie, że zmiana tych wskaźników jest wynikiem zmiany ogólnej zmienności rytmu serca.

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy nie potwierdzają zdolności wskaźnika LF BPV do wykrywania wzrostu aktywności współczulnej zarówno

podczas HG jak i niedokrwienia powysiłkowego, gdyż jego wartość nie różniła się statystycznie istotnie od wartości wyjściowych w tych sytuacjach.

W przeciwieństwie do przebiegów zmian parametrów hemodynamicznych, takich jak TPR, które są podobne u różnych osób wskaźniki zmienności rytmu serca i ciśnienia tętniczego charakteryzują się bardzo dużym rozrzutem, który widoczny jest na wykresach jako duża wartość SE. Dopiero po uśrednieniu wyników wskaźników opartych na analizie zmienności rytmu serca i ciśnienia tętniczego z grup badanych, możliwe jest dostrzeżenie pewnego wzorca odpowiedzi. Duże, indywidualne zróżnicowanie odpowiedzi wskaźników widmowych na użyte w tej pracy bodźce może oznaczać, że ich zastosowanie praktyczne do indywidualnej oceny aktywności układu współczulnego byłoby bardzo trudne. Ponadto opisane wyżej wątpliwości co do zdolności wykrywania aktywności współczulnej przez LF HRV i LF BPV czynią wątpliwymi wnioski uzyskiwane przy ich użyciu.

#### **7.4 Amplituda załamka T elektrokardiogramu**

W piśmiennictwie brakuje doniesień o przebiegu wartości amplitudy załamka T w czasie niedokrwienia powysiłkowego. W niniejszej pracy stwierdzono istotny wzrost tego wskaźnika tylko podczas niedokrwienia powysiłkowego. W piśmiennictwie wymienionym we Wstępie jako zmianę świadczącą o wzroście aktywności układu współczulnego podaje się zmniejszenie się amplitudy załamka T. Z tego punktu widzenia wzrost tego wskaźnika podczas niedokrwienia powysiłkowego świadczyłby o zmniejszeniu się aktywności współczulnej, co wydaje się podważać wartość amplitudy załamka T jako wiarygodnego wskaźnika tej aktywności.

#### **7.5 Podokresy skurczu lewej komory serca**

Do istotnych statystycznie zmian w długości PEP dochodziło podczas HG. Zarówno podczas okresu powysiłkowego, w którym przepływ krwi przez ramię pracujące był w pełni przywrócony, jak i podczas niedokrwienia powysiłkowego długość PEP wracała do wartości przedwysiłkowych podobnie jak rytm serca. LVET skracał się w czasie HG a wydłużał w okresie powysiłkowym. W czasie trwania niedokrwienia powysiłkowego jego wartość była taka sama jak w spoczynku.

Wydłużenie się LVET w okresie spoczynku powysiłkowego, szczególnie w teście I może wiązać się ze zwolnieniem rytmu serca poniżej poziomu wyjściowego. Interwał QS2, będący sumą PEP i LVET, zmieniał się podobnie jak jego składowe.

Wyniki nasze zgodne są z wynikami uzyskanego przez Krzemińskiego i wsp. (1990). Badacze ci starali się określić rolę odruchu z chemoreceptorów w mięśniach na sercową odpowiedź na niedokrwienie powysiłkowe po wysiłku statycznym. Wysiłek typu HG stosowany był przez 4 min. z siłą 30% MVC, a następująca po nim okluzja trwała 2 min, przy czym ciśnienie w mankiecie okluzyjnym było stałe i wynosiło 200 mmHg. Podczas HG rytm serca oraz ciśnienie tętnicze wzrastały znacząco, PEP skracał się, ale w odróżnieniu od uzyskanych przed nas wyników zmniejszał się też stosunek PEP/LVET. W czasie niedokrwienia powysiłkowego zaobserwowano, że PEP oraz PEP/LVET wracały – podobnie jak rytm serca – do wartości wyjściowych.

Skrócenie się PEP/LVET w czasie niedokrwienia powysiłkowego zostało zaobserwowane przez Nishiyasu i wsp. (1994a). Według autorów stanowi to pośredni dowód na wzrost kurczliwości mięśnia sercowego, co z kolei ma dowodzić wzrostu aktywności współczulnej. Zmniejszenie się PEP/LVET w tym okresie to wynik odmienny od zanotowanego przez Krzemińskiego i wsp. (1990) i wyników uzyskanych w niniejszych badaniach.

W kolejnych badaniach Krzemińskiego i wsp. (2012) wykazano wpływ wieku na zmianę podokresów skurczu podczas HG. Podczas HG następowało wydłużanie się PEP, skracanie się LVET oraz wzrost PEP/LVET u starszych mężczyzn, natomiast u młodych mężczyzn PEP oraz PEP/LVET nie zmieniły się w wyniku wykonywanego wysiłku. W niniejszej pracy badania zostały wykonane na osobach młodszych i u tych osób stwierdzono zmniejszanie się PEP w czasie HG. Wydłużanie się PEP w czasie HG u starszych badanych w pracy Krzemińskiego i wsp. (2012) autorzy tłumaczą niewydolnością serca w odpowiedzi na gwałtowny wzrost obciążenia lewej komory. Brak wzrostu PEP u młodych zaś może być, według autorów, wyjaśnione wzrostem kurczliwości mięśnia sercowego i/lub długością włókien w komorze serca w okresie końcowoskurczowym w celu kompensowania gwałtownego wzrostu ciśnienia tętniczego.

Warto zadać pytanie czy głównym czynnikiem wpływającym na długość podokresów skurczu nie jest częstość skurczów serca. Świadczyć by o tym mógł powrót czasu trwania podokresów skurczu do wartości wyjściowej w czasie niedokrwienia powysiłkowego. Na przykład Harris i wsp. (1967) podając atropinę uzyskiwali wzrost rytmu serca bez zmiany długości PEP, co doprowadziło ich do wniosku, że PEP nie zależy od rytmu serca. Autorzy ci stwierdzili również, że spadek całkowitego oporu obwodowego powoduje skracanie się PEP, natomiast wzrost oporu wydłuża ten podokres skurczu. Obserwacje w niniejszej pracy wskazują, że przeciwnie, wzrost rytmu serca powoduje skrócenie PEP, a wzrost TPR podczas niedokrwienia powysiłkowego nie wpływa na jego długość.

Jeśli istotnie rytm serca determinuje długość podokresów skurczu, to konsekwencją wspomnianej już roli układu przywspółczulnego w przyspieszaniu się rytmu serca podczas HG jest to, że długość podokresów skurczu może być zależna od aktywności tego układu w czasie wysiłku statycznego. Skoro wzrost rytmu serca w czasie wysiłku izometrycznego jest efektem hamowania układu przywspółczulnego przez polecenie ośrodkowe to skrócenie podokresów skurczu staje się wskaźnikiem zmniejszenia aktywności tego układu. Oznacza to, że wyniki uzyskane w tej pracy mogą wskazywać na to, że podokresy skurczu nie powinny być stosowane jako wskaźniki aktywności układu współczulnego; ich stosowanie może prowadzić do błędnej oceny aktywności tego układu.

Wskaźnik QT/QS2 nie zmieniał się istotnie statystycznie w czasie testów. Taki rezultat można wyjaśniać obserwacją Lewis i wsp. (1982), zgodnie z którą zarówno QT jak i QS2 są liniowo skorelowane z rytmem serca. W niniejszych badaniach QS2 skracало się w czasie HG, wtedy kiedy rytm serca był przyspieszony. Natomiast długość QT była istotnie mniejsza od spoczynkowej nie tylko podczas wysiłku izometrycznego, ale również podczas niedokrwienia powysiłkowego.

## **7.6 Różnice zależne od płci w wielkości reakcji układu krążenia na wysiłek statyczny i niedokrwienie powysiłkowe**

Wzrost ciśnienia średniego, skurczowego, rozkurczowego oraz ciśnienia tętna w czasie HG, szczególnie w drugiej minucie jego trwania jest wyższy u mężczyzn niż u kobiet, różnice te obserwowane są również w okluzji w teście II. Słabsza

odpowieź presyjna na bodźce stymulujące wzrost aktywności układu współczulnego może wynikać ze zmniejszonego oporu naczyniowego u kobiet. Hogarth i wsp. (2007) stwierdzili, że wzrost oporu naczyniowego w łydce w odpowiedzi na test zimna oraz wysiłek izometryczny był istotnie mniejszy u kobiet niż u mężczyzn pomimo tego, że wzrost aktywności współczulnej był podobny u obu płci. Przyczyną mniejszego wzrostu TPR pod wpływem stymulacji współczulnej mogą być wspomniane wcześniej mechanizmy wazodylatacji, których działanie jest bardziej nasilone u kobiet. Przyjmując, że wzrost rytmu serca podczas HG powodowany jest przede wszystkim przez układ przywspółczulny, mniejszy wzrost rytmu serca u kobiet spowodowany tym bodźcem wynikać może raczej ze słabszego hamowania układu przywspółczulnego przez polecenie ośrodkowe niż z mniejszego pobudzenia układu współczulnego.

Wzrost ciśnienia tętniczego podczas niedokrwienia powysiłkowego był wyższy u mężczyzn choć częstość skurczów serca była podobna. Przyczyna tej różnicy nie może być na podstawie uzyskanych wyników jednoznacznie wyjaśniona ponieważ przyczyną wzrostu ciśnienia mógł być większy wzrost SV1 i CO1 u mężczyzn niż u kobiet przy podobnym wzroście TPR1 lub większy wzrost TPR3 przy podobnych zmianach SV3 i CO3.

## 8. WNIOSKI

Uzyskane wyniki pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

1. TPR1, TPR2 i TPR3 prawidłowo różnicują aktywność układu współczulnego w okresie powysiłkowym, co może oznaczać, że w warunkach spoczynku mogą być stosowane jako wiarygodne wskaźniki aktywności SNS.

Użycie tych parametrów w czasie wysiłku izometrycznego może prowadzić do błędnej oceny aktywności SNS.

2. Długość podokresów skurczu jest zależna głównie od częstości skurczów serca, co oznacza, że podokresy te są niespecyficznymi wskaźnikami aktywności układu współczulnego. Być może słuszniejsze byłoby traktowanie ich jako wskaźników aktywności układu przywspółczulnego.
3. Zmiany żadnego z pozostałych badanych wskaźników, którym przypisuje się zdolność odzwierciedlania aktywności SNS, nie przedstawiały opisywanych w piśmiennictwie zmian SNS.

## 9. PIŚMIENNICTWO

1. **Akutsu Y.**, Kaneko K., Kodama Y., Li H.-L., Kawamura M., Asano T., Tanno K., Shinozuka A., Gokan T., Kobayashi Y. The Significance of Cardiac Sympathetic Nervous System Abnormality in the Long-Term Prognosis of Patients with a History of Ventricular Tachyarrhythmia. *J Nucl Med.* 50: 61–67, 2009.
2. **Alam M.**, Smirk F.H. Observations in Man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. *J Physiol.* 3;89(4):372-83, 1937.
3. **Alfie J.**, Waisman G.D., Galarza C.R., Cámara M.I. Contribution of stroke volume to the change in pulse pressure pattern with age. *Hypertension.* Oct;34(4 Pt 2):808-12, 1999.
4. **Andres K.H.**, von Düring M., Schmidt R.F. Sensory innervation of the Achilles tendon by group III and IV afferent fibers. *Anat Embryol (Berl).* 172(2):145-56, 1985.
5. **Anderson E.A.**, Hoffman R.P., Balon T.W., Sinkey C.A., Mark A.L. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest.* Jun;87(6):2246-52, 1991.
6. **Bakke E.F.**, Hisdal J., Kroese A.J., Jørgensen J.J., Strandén E. Blood pressure response to isometric exercise in patients with peripheral atherosclerotic disease. *Clin Physiol Funct Imaging.* Mar;27(2):109-15, 2007.
7. **Bastos B.G.**, Williamson J.W., Harrelson T., Nóbrega A.C. Left ventricular volumes and hemodynamic responses to postexercise ischemia in healthy humans. *Med Sci Sports Exerc.* Jun;32(6):1114-8, 2000.
8. **Baumert M.**, Lambert E., Vaddadi G., Sari C.I., Esler M., Lambert G., Sanders P., Nalivaiko E. Cardiac repolarization variability in patients with postural tachycardia syndrome during graded head-up tilt. *Clin Neurophysiol.* 122(2): 405-9, 2011.
9. **Bilinska M.**, Kosydar-Piechna M., Gasiorowska A., Mikulski T., Piotrowski W., Nazar K., Piotrowicz R. Influence of dynamic training on hemodynamic, neurohormonal responses to static exercise and on inflammatory markers in patients after coronary artery bypass grafting. *Circ J.* Nov;74(12):2598-604, 2010.
10. **Boudoulas H.**, Geleris P., Lewis R.P., Leier C. Effect of Increased Adrenergic Activity on the Relationship Between Electrical and Mechanical Systole. *Circulation.* 64(1): 28-33, 1981.
11. **Brown G.L.**, Gillespie J.S. The output of sympathetic transmitter from the spleen of the cat. *J Physiol.* Aug 29;138(1):81-102, 1957.

12. **Budhiraja R.**, Parthasarathy S., Quan S.F. Endothelial Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med.* 3(4):409-415, 2007.
13. **Burgess H.J.**, Trinder J., Kim Y., Luke D. Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. *Am J Physiol.* Oct;273(4 Pt 2):H1761-8, 1997.
14. **Cacioppo J.T.**, Berntson G.G., Binkley P.F., Quigley K.S., Uchino B.N., Fieldstone A. Autonomic cardiac control. II. Noninvasive indices and basal response as revealed by autonomic blockades. *Psychophysiology.* Nov;31(6):586-98, 1994.
15. **Carlyle M.**, Jones O.B., Kuo J.J., Hall J.E. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension.* Feb;39(2 Pt 2):496-501, 2002.
16. **Contrada R.J.**, Krantz D.S., Durel L.A., Levy L., LaRiccia P.J., Anderson J.R., Weiss T. Effects of beta-adrenergic activity on T-wave amplitude. *Psychophysiology.* Jul;26(4):488-92, 1989.
17. **Cui J.**, Wilson T.E., Shibasaki M., Hodges N.A., Crandall C.G. Baroreflex modulation of muscle sympathetic nerve activity during posthandgrip muscle ischemia in humans. *J Appl Physiol.* 91: 1679-1686, 2001.
18. **Cui J.**, Blaha C., Moradkhan R., Gray K.S., Sinoway L.I. Muscle sympathetic nerve activity responses to dynamic passive muscle stretch in humans. *J Physiol.* Oct 15;576(Pt 2):625-34, 2006.
19. **Cui J.**, Mascarenhas V., Moradkhan R., Blaha C., Sinoway L.I. Effects of muscle metabolites on responses of muscle sympathetic nerve activity to mechanoreceptor(s) stimulation in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* Feb;294(2):R458-66, 2008.
20. **Dart A.M.**, Kingwell B.A. Pulse pressure-a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol.* Mar 15;37(4):975-84, 2001.
21. **De Caprio L.**, Papa M., Acanfora D., Cuomo S., Vigorito C., Cicatiello A.M., Canonico V., Gallucci F., Rengo F. Effects of Aging and Beta-Adrenergic-Blockade on Standing-Induced QT/QS2 Changes. *J. Gerontol.* 44 (1): M3-7, 1989.
22. **Dyson K.S.**, Shoemaker J.K., Arbeille P., Hughson R.L. Modelflow estimates of cardiac output compared with Doppler ultrasound during acute changes in vascular resistance in women. *Exp Physiol.* Apr;95(4):561-8, 2010.
23. **Eckberg D.** Sympathovagal Balance: A Critical Appraisal. *Circulation.* 96: 3224-3232, 1997.



24. **Eckberg D.L.**, Nerhed C., Wallin B.G. Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man. *J Physiol.* 365:181-96, 1985.
25. **Eldridge F.L.** Relationship between phrenic nerve activity and ventilation. *Am J Physiol.* Aug;221(2):535-43, 1971.
26. **Esler M.**, Jennings G., Korner P., Willett I., Dudley F., Hasking G., Anderson W., Lambert G. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension.* Jan;11(1):3-20, 1988.
27. **Esler M.**, Straznicki N., Eikelis N., Masuo K., Lambert G., Lambert E. Mechanisms of Sympathetic Activation in Obesity-Related Hypertension. *Hypertension.* 48:787-796, 2006.
28. **Feldstein C.**, Julius S. The complex interaction between overweight, hypertension, and sympathetic overactivity. *J Am Soc Hypertens.* Nov-Dec;3(6):353-65, 2009.
29. **Figuroa A.**, Hooshmand S., Figuroa M., Bada A.M. Cardiovascular baroreflex and aortic hemodynamic responses to isometric exercise and post-exercise muscle ischemia in resistance trained men. *Scand J Med Sci Sports.* Apr;20(2):305-9, 2010.
30. **Folkow B.**, Di Bona G.F., Hjemdahl P., Torén P.H., Wallin B.G. Measurements of plasma norepinephrine concentrations in human primary hypertension. A word of caution on their applicability for assessing neurogenic contributions. *Hypertension.* 5(4):399-403, 1983.
31. **Fouad F.M.**, Tarazi R.C., Ferrario C.M., Fighaly S., Alicandri C. Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. *Am J Physiol.* Jun;246(6 Pt 2):H838-42, 1984.
32. **Friedman D.B.**, Peel C., Mitchell J.H. Cardiovascular responses to voluntary and nonvoluntary static exercise in humans. *J Appl Physiol.* Nov;73(5):1982-5, 1992.
33. **Furedy J.J.**, Heslegrave R.J. A Consideration of Recent Criticisms of the T-wave Amplitude Index of Myocardial Sympathetic Activity. *Psychophysiology.* 20(2): 204-11, 1983.
34. **Gallo L. Jr**, Maciel B.C., Marin-Neto J.A., Martins L.E., Lima-Filho E.C., Golfetti R., Chacon M.P., Forti V.A. Control of heart rate during exercise in health and disease. *Braz J Med Biol Res.* Nov-Dec;28(11-12):1179-84, 1995.
35. **Gbemisola A. A.**, Rosas S.E. The Impact of Obstructive Sleep Apnea on Chronic Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep.* 12:378–383, 2010.

36. **Goedhart A.D.**, Willemsen G., Houtveen J.H., Boomsma D.I., de Geus E.J.C. Comparing low frequency heart rate variability and preejection period: Two sides of a different coin. *Psychophysiology*. 45: 1086-1090, 2008.
37. **Goldberger J.J.** Sympathovagal balance: how should we measure it? *Am J Physiol*. Apr;276(4 Pt 2):H1273-80, 1999.
38. **Graham L.N.**, Smith P.A., Stoker J.B., Mackintosh A.F., Mary D.A. Sympathetic neural hyperactivity and its normalization following unstable angina and acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*. Jun;106(6):605-11, 2004.
39. **Grassi G.** Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension*. Oct;54(4):690-7, 2009.
40. **Grassi G.**, Cattaneo B.M., Seravalle G., Lanfranchi A., Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension*. Jan;31(1):68-72, 1998.
41. **Grassi G.**, Dell'Oro R., Seravalle G., Foglia G., Trevano F.Q., Mancia G. Short- and long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation*. Oct 8;106(15):1957-61, 2002.
42. **Grassi G.**, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens*. Jun;17(6):719-34, 1999.
43. **Guyton A.C.**, Hall J.E. *Textbook of medical physiology*. Elsevier. s. 98, s. 569 2006.
44. **Hall J.E.** The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. Mar;41(3 Pt 2):625-33, 2003.
45. **Harris W.S.**, Schoenfeld C.D., Weissler A.M. Effects of adrenergic receptor activation and blockade on the systolic preejection period, heart rate, and arterial pressure in man. *J Clin Invest*. Nov;46(11):1704-14, 1967.
46. **Hart E.C.**, Charkoudian N. Sympathetic neural mechanisms in human blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep*. Jun;13(3):237-43, 2011.
47. **Haynes W.G.** Role of leptin in obesity-related hypertension. *Exp Physiol*. Sep;90(5):683-8, 2005.
48. **Hjemdahl P.** Plasma catecholamines--analytical challenges and physiological limitations. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. Apr;7(2):307-53, 1993.

49. **Hogarth A.J.**, Mackintosh A.F., Mary D.A.S.G. Gender-related differences in the sympathetic vasoconstrictor drive of normal subjects. *Clin Sci (Lond)*. Jun; 112(6): 353-61, 2007.
50. **Hollander A.P.**, Bouman L.N. Cardiac acceleration in man elicited by a muscle-heart reflex. *J Appl Physiol*. 38(2):272-8, 1975.
51. **Hopf H.B.**, Skyschally A., Heusch G., Peters J. Low-frequency spectral power of heart rate variability is not a specific marker of cardiac sympathetic modulation. *Anesthesiology*. 82(3): 609-19, 1995.
52. **Houtveen J.H.**, Groot P.F.C., de Geus E.J.C. Effects of variation in posture and respiration in posture and respiration on RSA and preejection period. *Psychophysiology*. 42: 713-719, 2005.
53. **Heart rate variability:** standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 93(5):1043-65, 1996.
54. **Ichinose M.**, Saito M., Wada H., Kitano A., Kondo N., Nishiyasu T. Modulation of arterial baroreflex dynamic response during muscle metaboreflex activation in humans. *J Physiol*. 1;544(Pt 3):939-48, 2002.
55. **Joyner M.J.**, Dietz N.M. Sympathetic vasodilation in human muscle. *Acta Physiol Scand*. Mar;177(3):329-36, 2003.
56. **Joyner M.J.**, Green D.J. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J Physiol* Dec. 1;587(Pt 23):5551-8, 2009.
57. **Kalil G.Z.**, Haynes W.G. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications. *Hypertens Res*. Jan;35(1):4-16. Nov 3, 2012.
58. **Khoo M.C.** Model-based studies of autonomic and metabolic dysfunction in sleep apnea. *Adv Exp Med Biol*. 669: 275-9, 2010.
59. **Kline K.P.**, Ginsburg G.P., Johnston J.R. T-wave amplitude: relationships to phasic RSA and heart period changes. *International Journal of Psychophysiology*. 29: 291-301, 1998.
60. **Koskinen T.**, Kähönen M., Jula A., Mattsson N., Laitinen T., Keltikangas-Järvinen L., Viikari J., Välimäki I., Rönkä T., Raitakari O.T. Metabolic syndrome and short-term heart rate variability in young adults. *Diabet. Med*. 26: 354-361, 2009.

61. **Kozłowski S.**, Nazar K., Kaciuba-Uściłko H. Fizjologia wysiłków fizycznych w Wprowadzenie do fizjologii klinicznej pod red. K. Kozłowski i K. Nazar. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa, 1999.
62. **Krogh A.**, Lindhard J. The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *J Physiol.* Oct 17;47(1-2):112-36, 1913.
63. **Krzemiński K.**, Cybulski G., Nazar K. Relationships between plasma adrenomedullin concentration and systolic time intervals during static handgrip in patients with heart failure. *Clin Physiol Funct Imaging.* Apr;29(2):114-22, 2009.
64. **Krzemiński K.**, Cybulski G., Ziemba A., Nazar K. Cardiovascular and hormonal responses to static handgrip in young and older healthy men. *Eur J Appl Physiol.* Apr;112(4):1315-25, 2012.
65. **Krzemiński K.**, Szczypaczewska M., Nazar K., Kozłowski S. Effect of static exercise and muscle ischemia on cardiac function as evaluated by the systolic time intervals. *Acta Physiol.* 41; 4-6, 1990.
66. **Lambert G.W.**, Straznicky N.E., Lambert E.A., Dixon J.B., Schlaich M.P. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic nervous system – causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacol Ther.* 126(2): 159-72, 2010.
67. **Lewis R.P.**, Rittgers S.E., Forester W.F., Boudoulas H. A Critical Review of the Systolic Time Intervals. *Circulation.* 56(2): 146-158, 1977.
68. **Lewis R.P.**, Boudoulas H., Leier C.V., Unverferth D.V., Weissler A.M. Usefulness of the systolic time intervals in cardiovascular clinical cardiology. *Trans Am Clin Climatol Assoc.*;93:108-20, 1982.
69. **Licht C.M.M.**, Vreeburg S.A., van Reedt Dortland A.K.B., Giltay E.J., Hoogendijk W.J.G., DeRijk R.H., Vogelzangs N., Zitman F.G., de Geus E.J.C., Penninx W.J.H. Increased Sympathetic and Decreased Parasympathetic Activity Rather Than Changes in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity Is Associated with Metabolic Abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 95: 2458-2466, 2010.
70. **Maciel B.C.**, Gallo Júnior L., Marin Neto J.A., Martins L.E. Autonomic nervous control of the heart rate during isometric exercise in normal man. *Pflugers Arch.* Feb;408(2):173-7, 1987.
71. **Mancia G.**, Bousquet P., Elgozi J.L., Essler M., Grassi G., Julius S., Reid J., Van Zwieten P.A. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens.* 25(5): 909-20, 2007.

72. **Mark A.L.**, Victor R.G., Nerhed C., Wallin B.G. Microneurographic Studies of the Mechanisms of Sympathetic Nerve Responses to Static Exercise in Humans. *Circ Res.* 57: 461-469, 1985.
73. **McCloskey D.I.**, Mitchell J.H. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *J Physiol.* 224(1):173-86, 1972.
74. **McCord J.L.**, Tsuchimochi H., Kaufman MP. Acid-sensing ion channels contribute to the metaboreceptor component of the exercise pressor reflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297: H443–H449, 2009.
75. **Meijer J.H.**, Boesveldt S., Elbertse E., Berendse H.W. Method to measure autonomic control of cardiac function using time interval parameters from impedance cardiography. *Physiol Meas.* 29(6): S383-91, 2008.
76. **Mense S.**, Stahnke M. Responses in muscle afferent fibres of slow conduction velocity to contractions and ischaemia in the cat. *J Physiol.* 342:383-97, 1983.
77. **Michard F.**, Chemla D., Richard C., Wysocki M., Pinsky M.R., Lecarpentier Y., Teboul J.L. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med.* Mar;159(3):935-9, 1999.
78. **Michikami D.**, Kamiya A., Fu Q., Niimi Y., Iwase S., Mano T., Suzumura A. Forearm elevation augments sympathetic activation during handgrip exercise in humans. *Clin Sci (Lond).* 103(3):295-301, 2002.
79. **Mitchell J.H.**, Kaufman M.P., Iwamoto G.A. The exercise pressor reflex: its cardiovascular effects, afferent mechanisms, and central pathways. *Annu Rev Physiol.* 45:229-42, 1983.
80. **Mitchell J.H.**, Reeves D.R. Jr, Rogers H.B., Secher N.H., Victor R.G. Autonomic blockade and cardiovascular responses to static exercise in partially curarized man. *J Physiol.* Jun;413:433-45, 1989.
81. **Mitchell J.H.** Paton Prize Lecture Neural Circulatory Control during Exercise: Early Insights. *Exp Physiol.* 2013 Feb 8. [Epub ahead of print]
82. **Murphy M.N.**, Mizuno M., Mitchell J.H., Smith S.A. Cardiovascular regulation by skeletal muscle reflexes in health and disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Oct;301(4):H1191-204, 2011.
83. **Nishiyasu T.**, Nobusuke T., Morimoto K., Nishiyasu M., Yamaguchi Y., Murakami N. Enhancement of parasympathetic cardiac activity during activation of muscle metaboreflex in humans. *J Appl Physiol.* 77(6): 2778-2783, 1994a.

84. **Nishiyasu T.**, Ueno H., Nishiyasu M., Tan N., Morimoto K., Morimoto A., Deguchi T., Murakami N. Relationship between mean arterial pressure and muscle cell pH during forearm ischaemia after sustained handgrip. *Acta Physiol Scand.* 151(2):143-8, 1994b.
85. **Notarius C.F.**, Butler G.C., Ando S., Pollard M.J., Senn B.L., Floras J.S. Dissociation between microneurographic and heart rate variability estimates of sympathetic tone in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Sci (Lond).* Jun;96(6):557-65, 1999.
86. **Ogoh S.**, Fisher J.P., Dawson E.A., White M.J., Secher N.H., Raven P.B. Autonomic nervous system influence on arterial baroreflex control of heart rate during exercise in humans. *J Physiol.* Jul 15;566(Pt 2):599-611, 2005.
87. **Patel S.B.**, Reams G.P., Spear R.M., Freeman R.H., Villarreal D. Leptin: linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep.* Apr;10(2):131-7, 2008.
88. **Patel K.P.**, Zheng H. Central neural control of sympathetic nerve activity in heart failure following exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Feb 1;302(3):H527-37, 2012.
89. **Paulev P.E.**, Pokorski M., Masuda A., Sakakibara Y., Honda Y. Cardiorespiratory reactions to static, isometric exercise in man. *Jpn J Physiol.* 41(5):785-95, 1991.
90. **Pryor S.L.**, Lewis S.F., Haller R.G., Bertocci L.A., Victor R.G. Impairment of sympathetic activation during static exercise in patients with muscle phosphorylase deficiency (McArdle's disease). *J Clin Invest.* 85(5):1444-9, 1990.
91. **Purzycki Z.**, Nowicki M., Reguła J. i wsp. Wskaźnik QT/QS2 u chorych na nadciśnienie tętnicze, zespół wypadania płatków zastawki mitralnej i nadczynność tarczycy. *Polski Tygodnik Lekarski.* XLVII: 27-28, 1992.
92. **Querry R.G.**, Smith S.A., Strømstad M., Ide K., Raven P.B., Secher N.H. Neural blockade during exercise augments central command's contribution to carotid baroreflex resetting. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Apr;280(4):H1635-44, 2001.
93. **Reed A.S.**, Tschakovsky M.E., Minson C.T., Halliwill J.R., Torp K.D., Nauss L.A., Joyner M.J. Skeletal muscle vasodilatation during sympathoexcitation is not neurally mediated in humans. *J Physiol.* May 15;525 Pt 1:253-62, 2000.
94. **Rotto D.M.**, Kaufman M.P. Effect of metabolic products of muscular contraction on discharge of group III and IV afferents. *J Appl Physiol.* Jun;64(6):2306-13, 1988.

95. **Rowell L.B.**, Hermansen L., Blackmon J.R. Human cardiovascular and respiratory responses to graded muscle ischemia. *J Appl Physiol.* 41(5 Pt 1):693-701, 1976.
96. **Rowell L.B.**, Freund P.R., Hobbs S.F. Cardiovascular responses to muscle ischemia in humans. *Circ Res.* 48(6 Pt 2):I37-47, 1981.
97. **Rowell L.B.**, O'Leary D.S. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *J Appl Physiol.* 69(2):407-418, 1990.
98. **Sander M.**, Macefield V.G., Henderson L.A. Cortical and brain stem changes in neural activity during static handgrip and postexercise ischemia in humans. *J Appl Physiol.* 108(6): 1691-700, 2010.
99. **Saul J.P.**, Berger R.D., Albrecht P., Stein S.P., Chen M.H., Cohen R.J. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol.* Oct;261(4 Pt 2):H1231-45, 1991.
100. **Schächinger H.**, Weinbacher M., Kiss A., Ritz R., Langewitz W. Cardiovascular indices of peripheral and central sympathetic activation. *Psychosom Med.* 63(5): 788-96, 2001.
101. **Seals D.R.**, Chase P.B., Taylor J.A. Autonomic mediation of the pressor responses to isometric exercise in humans. *J Appl Physiol.* 64(5):2190-6, 1988.
102. **Seals D.R.** Sympathetic neural discharge and vascular resistance during exercise in humans. *J Appl Physiol.* 66(5):2472-8, 1989.
103. **Seals D.R.**, Victor R.G. Regulation of muscle sympathetic nerve activity during exercise in humans. *Exerc Sport Sci Rev.*19: 313-49, 1991.
104. **Sharma R.K.**, Deepak K.K., Bijlani R.L., Rao P.S. Short-term physical training alters cardiovascular autonomic response amplitude and latencies. *Indian J Physiol Pharmacol.* 48(2):165-73, 2004.
105. **Shoemaker J.K.**, Mattar L., Kerbeci P., Trotter S., Arbeille P., Hughson RL. WISE 2005: stroke volume changes contribute to the pressor response during ischemic handgrip exercise in women. *J Appl Physiol.* 103(1):228-33, 2007.
106. **Sinoway L.**, Prophet S., Gorman I., Mosher T., Shenberger J., Dolecki M., Briggs R., Zelis R. Muscle acidosis during static exercise is associated with calf vasoconstriction. *J Appl Physiol.* 66(1):429-36, 1989.
107. **Sinoway L.I.**, Hill J.M., Pickar J.G., Kaufman M.P. Effects of contraction and lactic acid on the discharge of group III muscle afferents in cats. *J Neurophysiol.* Apr;69(4):1053-9., 1993.

108. **Smith S.A.**, Mitchell J.H., Garry M.G. The mammalian exercise pressor reflex in health and disease. *Exp Physiol.* Jan;91(1):89-102, 2006.
109. **Somers V.K.**, Dyken M.E., Clary M.P., Abboud F.M. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* Oct;96(4):1897-904, 1995.
110. **Sterns D.A.**, Ettinger S.M., Gray K.S., Whisler S.K., Mosher T.J., Smith M.B., Sinoway L.I. Skeletal muscle metaboreceptor exercise responses are attenuated in heart failure. *Circulation.* Nov;84(5):2034-9, 1991.
111. **Strasz A.**, Niewiadomski W., Skupińska M., Gašiorowska A., Laskowska D., Leonarcik R., Cybulski G. Systolic Time Intervals Detection and Analysis of Polyphysiographic Signals in: *Mechatronics. Recent Technological and Scientific Advances* (ed. Ryszard Jabłoński and Tomáš Březina), Springer, Part VI, 599-606, 2011.
112. **Strasz A.**, Niewiadomski W., Skupińska M., Gašiorowska A., Laskowska D., Leonarcik R., Cybulski G. Event Detection in ECG, Carotid Pulse, Phonocardiogram, and Detection of Consecutive Systolic Time Intervals. *Journal of Automation, Mobile Robotics & Intelligent Systems.* Vol. 6, N° 3, pp. 13-29, 2012.
113. **Straznicky N.E.**, Eikelis N., Lambert E.A., Esler M.D. Mediators of sympathetic activation in metabolic syndrome obesity. *Curr Hypertens Rep.* Dec;10(6):440-7, 2008.
114. **Sundlöf G.**, Wallin B.G. The variability of muscle nerve sympathetic activity in resting recumbent man. *J Physiol.* 272(2):383-97, 1977.
115. **Sundlöf G.**, Wallin B.G. Effect of lower body negative pressure on human muscle nerve sympathetic activity. *J Physiol.* 278:525-32, 1978.
116. **Tentolouris N.**, Argyrakopoulou G., Katsilambros N. Perturbed Autonomic Nervous System Function in Metabolic Syndrome. *Neuromol Med.* 10:169–178, 2008.
117. **Tsioufis C.**, Kordalis A., Flessas D., Anastasopoulos I., Tsiachris D., Papademetriou V., Stefanadis C. Pathophysiology of Resistant Hypertension: The Role of Sympathetic Nervous System. *Int J Hypertens.* Jan 20: 642416, 2011.
118. **Vallbo A.B.**, Hagbarth K.E. Impulses recorded with micro-electrodes in human muscle nerves during stimulation of mechanoreceptors and voluntary contractions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* Oct;23(4):392, 1967.



119. **Vallbo A.B.**, Hagbarth K.E., Wallin B.G. Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol.* Apr;96(4):1262-9, 2004.
120. **van de Borne P.**, Mark A.L., Montano N., Mion D., Somers V.K. Effects of alcohol on sympathetic activity, hemodynamics, and chemoreflex sensitivity. *Hypertension.* Jun;29(6):1278-83, 1997.
121. **Victor R.G.**, Seals D.R., Mark A.L. Differential control of heart rate and sympathetic nerve activity during dynamic exercise: Insight from direct intraneural recordings in humans. *J Clin Invest.* 79: 508-516, 1987.
122. **Victor R.G.**, Bertocci L.A., Pryor S.L., Nunnally R.L. Sympathetic nerve discharge is coupled to muscle cell pH during exercise in humans. *J Clin Invest.* 82(4): 1301-5, 1988.
123. **Victor R.G.**, Pryor S.L., Secher N.H., Mitchell J.H. Effects of partial neuromuscular blockade on sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circ Res.* 65(2):468-76, 1989.
124. **Voulgari C.**, Pagoni S., Vinik A., Poirier P. Exercise improves cardiac autonomic function in obesity and diabetes. *Metabolism.* 2012 Oct 17. pii: S0026-0495(12)00344-7. doi: 10.1016/j.metabol.2012.09.005. [Epub ahead of print]
125. **Yang C.C.**, Kuo B.J. Assessment of cardiac sympathetic regulation by respiratory-related arterial pressure variability in the rat. *Journal of Physiology.* 515.3: 887-896, 1999.
126. **Zhang R.**, Iwasaki K., Zuckerman J.H., Behbehani K., Crandall C.G., Levine B.D. Mechanism of blood pressure and R-R variability: insights from ganglion blockade in humans. *J Physiol.* 15: 543(Pt 1):337-48, 2002.
127. **Zuntz N.**, Geppert J. Über die Natur der normalen Atemreize und den Ort ihrer Wirkung. *Pfluegers Arch.* 38: 337-338, 1886.